(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202290579 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.07.15

(22) Дата подачи заявки
2020.09.11

(51) Int. Cl. ***A61K 31/4035*** (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
A61P 35/04 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ HPK1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

(31) **62/900,152; 63/032,070**
(32) **2019.09.13; 2020.05.29**
(33) **US**
(86) **PCT/US2020/050524**
(87) **WO 2021/050964 2021.03.18**

(71) Заявитель:
НИМБУС САТУРН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
Кайла Нилу (US), Линни Иан, Уард Стюарт, Вишарт Грант, Уиттакер Бен (GB), Кот Александр, Гринвуд Джереми Роберт, Леффлер Абба, Северанс Дэниел Л., Альбанезе Стивен К. (US)

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения, их композиции и способы их применения для ингибирования HPK1 и лечения опосредованных HPK1 расстройств.

202290579 A1

202290579 A1

АНТАГОНИСТЫ HPK1 И ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Настоящая заявка испрашивает приоритет в соответствии с 35 USC § 119(e) на основании предварительной заявки США № 62/900,152, поданной 13 сентября 2019 года, и предварительной заявки США № 63/032,070, поданной 29 мая 2020 года, содержание каждой из которых включено в настоящее описание в полном объеме посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0002] Настоящее изобретение относится к соединениям и способам, которые можно применять для антагонизма гемопоэтической предшественниковой киназы 1 (HPK1). В настоящем изобретении также предложены фармацевтически приемлемые композиции, содержащие соединения согласно настоящему изобретению, и способы применения указанных композиций для лечения различных заболеваний.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0003] Гемопоэтическая предшественниковая киназа 1 (HPK1), также известная как митоген-активируемая протеинкиназа-киназа-киназа-киназа 1 (MAP4K1), является представителем суперсемейства серин/треонинкиназ Ste20, ограниченным гемопоэтическими клетками. Семейство MAP4Ks включает MAP4K1/HPK1, MAP4K2/GCK, MAP4K3/GLK, MAP4K4/HGK, MAP4K5/KHS и MAP4K6/MINK. HPK1 представляет собой тканеспецифический активатор сигнального пути MEKK/JNK/SAPK.

[0004] HPK1 представляет особый интерес, поскольку она преимущественно экспрессируется в гемопоэтических клетках, таких как Т-клетки, В-клетки, макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы и тучные клетки (Hu, M.C., et al., Genes Dev, 1996. 10(18): p. 2251-64; Kiefer, F., et al., EMBO J, 1996. 15(24): p. 7013-25). Показано, что активность киназы HPK1 индуцируется при активации Т-клеточных рецепторов (TCR) (Liou, J., et al., Immunity, 2000. 12(4): p. 399-408), В-клеточных рецепторов (BCR) (Liou, J., et al., Immunity, 2000. 12(4): p. 399-408), рецептора трансформирующего фактора роста (TGF-PR) (Wang, W., et al., J Biol Chem, 1997. 272(36): p. 22771-5; Zhou, G., et al., J Biol Chem, 1999. 274(19): p. 13133-8) или связанных с Gs рецепторов PGE2 (EP2 и EP4) (Ikegami, R., et

al., J Immunol, 2001. 166(7): p. 4689-96). Таким образом, HPK1 регулирует различные функции различных иммунных клеток. HPK1 также является примером отрицательного регулятора активации дендритных клеток и ответов Т- и В-клеток, которые могут быть нацелены на усиление противоопухолевого иммунитета. HPK1 экспрессируется преимущественно гемопоэтическими клетками, включая ранних предшественников. Полагают, что в Т-клетках HPK1 отрицательно регулирует активацию Т-клеток путем снижения стойкости сигнальных микрокластеров путем фосфорилирования SLP76 в Ser376 (Di Bartolo et al. (2007) JEM 204: 681-691) и GADS в Thr254, что приводит к рекрутированию белков 14-3-3, которые связываются с фосфорилированными SLP76 и GADS, высвобождая комплекс SLP76-Gads-14-3-3 из LAT-содержащих микрокластеров (Lasserre et al. (2011) J Cell Biol 195(5):839-853). HPK1 также может активироваться в ответ на простагландин E2, который часто секретируется опухолями, что способствует выходу опухолевых клеток из иммунной системы.

[0005] HPK1 играет важную роль в регуляции функций различных иммунных клеток, и она участвует в аутоиммунных заболеваниях и противоопухолевом иммунитете (Shui, J.W., et al., Nat Immunol, 2007. 8(1): p. 84-91; Wang, X., et al., J Biol Chem, 2012. 287(14): p. 11037-48).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] В настоящем изобретении обнаружено, что соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции являются эффективными в качестве антагонистов HPK1. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложены соединения формул, представленных в настоящем документе.

[0007] Соединения согласно настоящему изобретению и их фармацевтически приемлемые композиции можно применять для лечения различных заболеваний, расстройств или состояний, связанных с регуляцией сигнальных путей с участием киназ HPK1. Такие заболевания, расстройства или состояния включают заболевания, расстройства или состояния, описанные в настоящем документе.

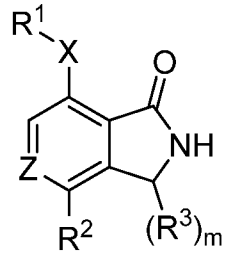
[0008] Соединения, предложенные в настоящем изобретении, можно также применять для исследования участия ферментов HPK1 в биологических и патологических явлениях; исследования путей внутриклеточной трансдукции сигналов, возникающих в тканях

организма; и сравнительной оценки новых ингибиторов HPK1 или других регуляторов киназ, сигнальных путей и уровней цитокинов *in vitro* или *in vivo*.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВАРИАНТОВ РЕАЛИЗАЦИИ

1. Общее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения:

[0009] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из X, Z, R^1, R^2, R^3 и m является таким, как определено ниже и описано в вариантах реализации, представленных в настоящем документе, как по отдельности, так и в различных сочетаниях.

[0010] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **I** и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или разбавитель.

[0011] В некоторых вариантах релизации в настоящем изобретении предложен способ лечения HPK1-опосредованного заболевания, расстройства или состояния, включающий введение нуждающемуся в этом пациенту соединения формулы **I** или его фармацевтически приемлемой соли.

2. Соединения и определения:

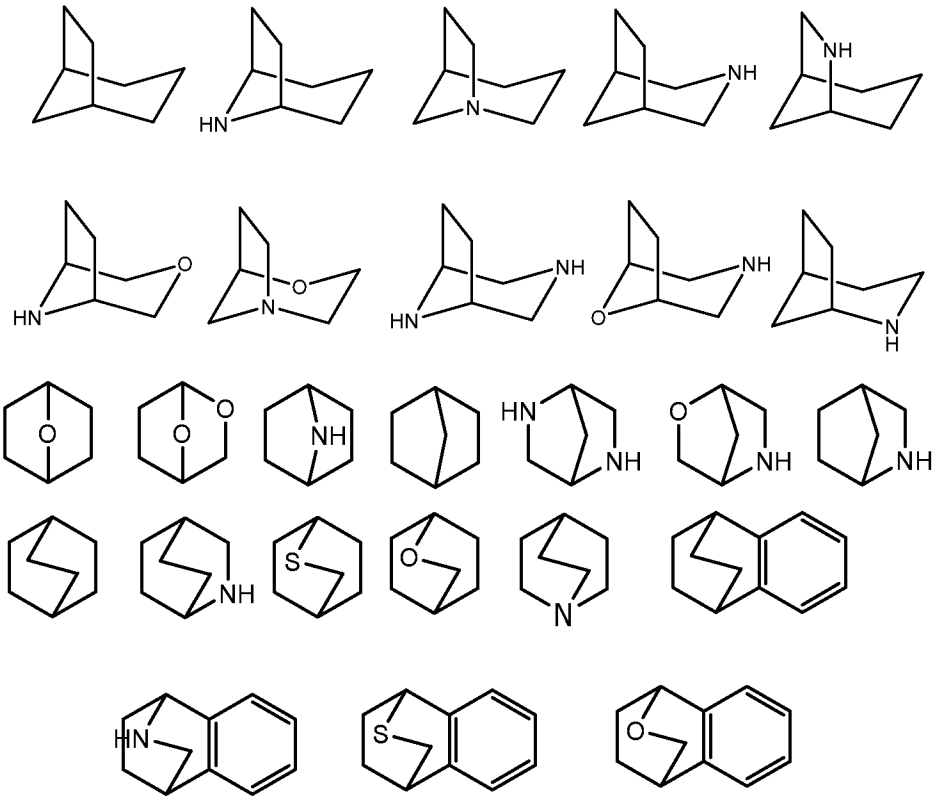
[0012] Соединения согласно настоящему изобретению включают соединения, в целом описанные в настоящем документе, и дополнительно проиллюстрированы классами, подклассами и видами, раскрытыми в настоящем описании. В контексте настоящего описания должны использоваться следующие определения, если не указано иное. Для целей настоящего изобретения химические элементы определены согласно периодической

таблице элементов, CAS-вариант, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. Кроме того, общие принципы органической химии описаны в книгах “Organic Chemistry”, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, и “March’s Advanced Organic Chemistry”, 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылок.

[0013] Термин «алифатический» или «алифатическая группа» в контексте настоящего описания означает прямоцепочечную (т.е., неразветвленную) или разветвленную замещенную или незамещенную углеводородную цепь, которая является полностью насыщенной или содержит одну или более двойных углерод-углеродных связей, или моноциклический углеводород или бициклический углеводород, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим (также именуемый в настоящем описании как «карбоцикл», «циклоалифатический» или «циклоалкил»), в которой или котором имеется единственная точка соединения с остальной частью молекулы. Если не указано иное, алифатические группы содержат 1-6 алифатических атомов углерода. В некоторых вариантах реализации алифатические группы содержат 1-5 алифатических атомов углерода. В других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-4 алифатических атомов углерода. В еще других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-3 алифатических атома углерода, и в еще других вариантах реализации алифатические группы содержат 1-2 алифатических атома углерода. В некоторых вариантах реализации термин «циклоалифатический» (или «карбоцикл», или «циклоалкил») относится к моноциклическому C_3-C_6 углеводороду, который является полностью насыщенным, или который содержит одну или более единиц ненасыщенности, но не является ароматическим, в котором имеется единственная точка соединения с остальной частью молекулы. Подходящие алифатические группы включают, но не ограничиваются ими, линейные или разветвленные замещенные или незамещенные алкильные, алкенильные, алкинильные группы и их гибриды, такие как (циклоалкил)алкил, (циклоалкенил)алкил или (циклоалкил)алкенил.

[0014] В контексте настоящего описания термин «мостиковый бициклический» относится к любой бициклической кольцевой системе, т.е. карбоциклической или гетероциклической, насыщенной или частично ненасыщенной, содержащей по меньшей

мере один мостик. Согласно определению Международного союза теоретической и прикладной химии (IUPAC) «мостик» представляет собой неразветвленную цепь атомов, или атом, или валентную связь, соединяющую две «головы мостика» (bridgeheads), где «голова мостика» представляет собой любой скелетный атом кольцевой системы, который связан с тремя или более скелетными атомами (за исключением водорода). В некоторых вариантах реализации мостиковая бициклическая группа содержит 7-12 кольцевых элементов и 0-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Такие мостиковые бициклические группы хорошо известны из уровня техники и включают группы, указанные ниже, где каждая группа присоединена к остальной части молекулы по любому замещаемому атому углерода или азота. Если иное не определено особо, мостиковая бициклическая группа необязательно несет один или более заместителей, указанных для алифатических групп. Дополнительно или в качестве альтернативы любой замещаемый азот мостиковой бициклической группы является необязательно замещенным. Типичные мостиковые бициклические группы включают:



[0015] Термин «низший алкил» относится к линейной или разветвленной алкильной группе C_{1-4}. Типичными низшими алкильными группами являются метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил и *трет*-бутил.

[0016] Термин «низший галогеналкил» относится к линейной или разветвленной алкильной группе C_{1-4} с одним или более атомами галогена в качестве заместителей.

[0017] Термин «гетероатом» означает один или более атомов кислорода, серы, азота, фосфора или кремния (включая любую окисленную форму азота, серы, фосфора или кремния, четвертичную форму любого азотистого основания или замещаемый азот гетероциклического кольца, например N (как в 3,4-дигидро-2*H*-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или NR^+ (как в N-замещенном пирролидиниле)).

[0018] Термин «ненасыщенный» в контексте настоящего описания означает, что фрагмент содержит одну или более единиц ненасыщенности.

[0019] В контексте настоящего описания термин «двухвалентная C_{1-8} (или C_{1-6}) насыщенная или ненасыщенная, линейная или разветвленная углеводородная цепочка» относится к двухвалентным алкиленовым, алкениленовым и алкиниленовым цепочкам, которые являются линейными или разветвленными, как определено в настоящем описании.

[0020] Термин «алкилен» относится к двухвалентной алкильной группе. «Алкиленовая цепь» представляет собой полиметиленовую группу, т.е. $–(CH_2)_n–$, где n представляет собой положительное целое число, предпочтительно от 1 до 6, от 1 до 4, от 1 до 3, от 1 до 2 или от 2 до 3. Замещенная алкиленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, в которой один или более метиленовых атомов водорода замещены заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0021] Термин «алкенилен» относится к двухвалентной алкенильной группе. Замещенная алкениленовая цепь представляет собой полиметиленовую группу, содержащую по меньшей мере одну двойную связь, в которой один или более атомов водорода замещены заместителем. Подходящие заместители включают заместители, описанные ниже для замещенной алифатической группы.

[0022] Термин «галоген» означает F, Cl, Br или I.

[0023] Термин «арил», применяемый отдельно или в составе большего фрагмента, такого как «аралкил», «аралкокси» или «арилоксиалкил», относится к моноциклическим или бициклическим кольцевым системам, содержащим в общей сложности от пяти до четырнадцати кольцевых элементов, при этом по меньшей мере одно кольцо в указанной системе является ароматическим, и при этом каждое кольцо в указанной системе содержит от 3 до 7 кольцевых элементов. Термин «арил» может использоваться взаимозаменяемо с термином «арильное кольцо». В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения «арил» относится к ароматической кольцевой системе, которая включает, но не ограничивается ими, фенил, бифенил, нафтил, антрацил и тому подобное, которые могут содержать один или более заместителей. Также в объем термина «арил» в том значении, в каком он используется в настоящем описании, входит группа, в которой ароматическое кольцо конденсировано с одним или более неароматическими кольцами, такая как инданил, фталимидил, нафтимидил, фенантридинил или тетрагидронафтил и тому подобное.

[0024] Термины «гетероарил» и «гетероар–», применяемые отдельно или в составе большего фрагмента, например «гетероаралкила» или «гетероаралкокси», относятся к группам, содержащим от 5 до 10 кольцевых атомов, предпочтительно 5, 6 или 9 кольцевых атомов; содержащим 6, 10 или 14 π-электронов, распределенных в циклической структуре; и содержащим, помимо атомов углерода, от одного до пяти гетероатомов. Термин «гетероатом» относится к азоту, кислороду или сере и включает любую окисленную форму азота или серы и четвертичную форму любого азотистого основания. Гетероарильные группы включают, но не ограничиваются ими, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, тиазолил, изотиазолил, тиадиазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, индолизинил, пуринил, нафтиридинил и птеридинил. Термины «гетероарил» и «гетероар-» в контексте настоящего описания также включают группы, в которых гетероароматическое кольцо конденсировано с одним или более арильными, циклоалифатическими или гетероциклильными кольцами, при этом, если не указано иное, радикал или место присоединения находится на гетероароматическом кольце или на одном из колец, с которыми конденсировано гетероароматическое кольцо. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил,

бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4H-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил и тетрагидроизохинолинил. Гетероарильная группа может быть моно– или бициклической. Термин «гетероарил» может использоваться взаимозаменяемо с терминами «гетероарильное кольцо», «гетероарильная группа» или «гетероароматический», все из которых включают кольца, которые являются необязательно замещенными. Термин «гетероаралкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероарилом, причем алкильная и гетероарильная части независимо являются необязательно замещенными.

[0025] В контексте настоящего описания термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклический радикал» и «гетероциклическое кольцо» используются взаимозаменяемо и относятся к стабильному 5-7–членному моноциклическому или 7-10–членному бициклическому гетероциклическому фрагменту, который является или насыщенным, или частично ненасыщенным и содержит помимо атомов углерода один или более гетероатомов, предпочтительно от одного до четырех гетероатомов, определенных выше. При использовании в отношении кольцевого атома гетероцикла термин «азот» включает замещенный азот. В качестве примера в насыщенном или частично ненасыщенном кольце, содержащем 0–3 гетероатома, выбранных из кислорода, серы, или азота, указанный азот может представлять собой N (как в 3,4-дигидро-2H-пирролиле), NH (как в пирролидиниле) или $^{+}$NR (как в N-замещенном пирролидиниле).

[0026] Гетероциклическое кольцо может быть присоединено по его боковой группе при любом гетероатоме или атоме углерода, что приводит к образованию устойчивой структуры, и любой из кольцевых атомов может быть необязательно замещенным. Примеры таких насыщенных или частично ненасыщенных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, тетрагидрофуранил, тетрагидротиофенил, пирролидинил, пиперидинил, пирролинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, оксазолидинил, пиперазинил, диоксанил, диоксоланил, диазепинил, оксазепинил, тиазепинил, морфолинил, 2-окса-6-азаспиро[3.3]гептан и хинуклидинил. Термины «гетероцикл», «гетероциклил», «гетероциклильное кольцо», «гетероциклическая группа», «гетероциклический фрагмент» и «гетероциклический радикал» в настоящем описании используются взаимозаменяемо и

также включают группы, в которых гетероциклильное кольцо конденсировано с одним или более арильными, гетероарильными или циклоалифатическими кольцами, такие как индолинил, 3Н-индолил, хроманил, фенантридинил или тетрагидрохинолинил. Гетероциклильная группа может быть моно– или бициклической. Термин «гетероциклилалкил» относится к алкильной группе, замещенной гетероциклилом, причем алкильная и гетероциклильная части независимо являются необязательно замещенными.

[0027] В контексте настоящего описания термин «частично ненасыщенный» относится к кольцевому фрагменту, который содержит по меньшей мере одну двойную или тройную связь. Подразумевается, что термин «частично ненасыщенный» охватывает кольца, содержащие несколько центров ненасыщенности, но не подразумевается включение в этот термин арильных или гетероарильных фрагментов, определенных в настоящем описании.

[0028] Как описано в настоящем документе, соединения согласно настоящему изобретению могут содержать «необязательно замещенные» фрагменты. В целом термин «замещенный», независимо от того, предшествует ему термин «необязательно» или нет, означает, что один или более атомов водорода указанного фрагмента заменены на подходящий заместитель. Если не указано иное, «необязательно замещенная» группа может содержать подходящий заместитель в каждом замещаемом положении указанной группы, и когда более чем одно положение в любой конкретной структуре может быть замещено более чем одним заместителем, выбранным из определенной группы, указанный заместитель может быть одинаковым или различным в каждом положении. Комбинации заместителей, предусмотренных в настоящем изобретении, предпочтительно представляют собой комбинации, которые обеспечивают получение стабильных или химически осуществимых соединений. Термин «стабильный» в контексте настоящего описания относится к соединениям, которые по существу не изменяются под воздействием условий для обеспечения их получения, обнаружения и в некоторых вариантах реализации их выделения, очистки и применения для одной или нескольких целей, раскрытых в настоящем описании.

[0029] Подходящие моновалентные заместители при замещаемом атоме углерода “необязательно замещенной” группы независимо представляют собой галоген; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R^o$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; –

$(CH_2)_{0-4}Ph$, который может быть замещен R°; $–(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$, который может быть замещен R°; –CH=CHPh, который может быть замещен R°; $–(CH_2)_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$-пиридил, который может быть замещен R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–N(R°)C(NR°)N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0-4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0-4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0-4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0-4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0-4}SR°$; $–SC(S)SR°$; $–(CH_2)_{0-4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0-4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; $–C(S)SR°$; $–SC(S)SR°$, $-(CH_2)_{0-4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0-4}SSR°$; $–(CH_2)_{0-4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0-4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–P(O)_2R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $–SiR°_3$; $–(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен)$O–N(R°)_2$; или $–(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен)$C(O)O–N(R°)_2$, где каждый R° может быть замещен, как определено ниже, и независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0-1}Ph$, $-CH_2$-(5-6 членное гетероарильное кольцо) или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых R° совместно с находящимися между ними атомом (-ами) образуют 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы, которое может быть замещенным, как определено ниже.

[0030] Подходящие моновалентные заместители при R° (или кольце, образованном двумя независимыми R° совместно с находящимися между ними атомами) независимо представляют собой галоген, $–(CH_2)_{0-2}R●$, –(галогенR●), $–(CH_2)_{0-2}OH$, $–(CH_2)_{0-2}OR●$, $–(CH_2)_{0-2}CH(OR●)_2$; -О(галогенR●), –CN, $–N_3$, $–(CH_2)_{0-2}C(O)R●$, $–(CH_2)_{0-2}C(O)OH$, $–(CH_2)_{0-2}C(O)OR●$, $–(CH_2)_{0-2}SR●$, $–(CH_2)_{0-2}SH$, $–(CH_2)_{0-2}NH_2$, $–(CH_2)_{0-2}NHR●$, $–(CH_2)_{0-2}NR●_2$, $–NO_2$, $–SiR●_3$, $–OSiR●_3$, $-C(O)SR●$, $–(C_{1-4}$ неразветвленный или разветвленный алкилен)C(O)OR● или –SSR●, где каждый R● является незамещенным или, если перед ним находится “галоген”, R● замещен только одним или более галогенов и независимо

выбран из C_{1-4} алифатической группы, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода R° включают =O и =S.

[0031] Подходящие двухвалентные заместители при насыщенном атоме углерода "необязательно замещенной" группы включают следующее: =O, =S, $=NNR^*_2$, $=NNHC(O)R^*$, $=NNHC(O)OR^*$, $=NNHS(O)_2R^*$, $=NR^*$, $=NOR^*$, $–O(C(R^*_2))_{2-3}O–$ или $–S(C(R^*_2))_{2-3}S–$, где каждый независимый R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы. Подходящие двухвалентные заместители, присоединенные к вицинальным замещаемым атомам углерода "необязательно замещенной" группы, включают: $–O(CR^*_2)_{2-3}O–$, где каждый независимый R^* выбран из водорода, C_{1-6} алифатической группы, которая может быть замещенной, как определено ниже, или незамещенного 5–6–членного насыщенного, частично ненасыщенного или арильного кольца, содержащего 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0032] Подходящие заместители при алифатической группе R^* включают галоген, $–R●$, -(галоген$R●$), -OH, $–OR●$, $–O$(галоген$R●$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR●$, $–NH_2$, $–NHR●$, $–NR●_2$, или $–NO_2$, где каждый $R●$ является незамещенным или, если перед ним находится "галоген", $R●$ замещен только одним или более галогенов и независимо представляет собой C_{1-4} алифатическую группу, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0-1}Ph$ или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0033] Подходящие заместители на замещаемом атоме азота "необязательно замещенной" группы включают $–R^†$, $–NR^†_2$, $–C(O)R^†$, $–C(O)OR^†$, $–C(O)C(O)R^†$, $–C(O)CH_2C(O)R^†$,

$-S(O)_2R^†$, $-S(O)_2NR^†_2$, $–C(S)NR^†_2$, $–C(NH)NR^†_2$ или $–N(R^†)S(O)_2R^†$; где каждый $R^†$ независимо представляет собой водород, C_{1-6} алифатическую группу, которая может быть замещенной, как определено ниже, незамещенный –OPh, или незамещенное 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома,

независимо выбранных из азота, кислорода или серы, или, независимо от приведенного выше определения, два независимых $R^{\dagger}$ совместно с находящимся между ними атомом (-ами) образуют незамещенное 3–12–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное моно– или бициклическое кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0034] Подходящие заместители при алифатической группе $R^{\dagger}$ независимо представляют собой галоген, –R●, -(галогенR●), –OH, –OR●, –O(галогенR●), –CN, –C(O)OH, –C(O)OR●, $–NH_2$, –NHR●, $–NR●_2$, или $-NO_2$, где каждый R● является незамещенным или, если перед ним находится “галоген”, R● замещен только одним или более галогенами и независимо представляет собой $C_{1–4}$ алифатическую группу, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$ или 5–6–членное насыщенное, частично ненасыщенное или арильное кольцо, содержащее 0–4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода или серы.

[0035] В контексте настоящего описания термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к таким солям, которые, в рамках здравого медицинского суждения, являются подходящими для применения для контакта с тканями людей и низших животных без ненадлежащей токсичности, раздражения, аллергической реакции и тому подобного, и для них соизмеримо разумное отношение польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области техники. Например, S. M. Berge с соавторами подробно описывают фармацевтически приемлемые соли в J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1–19, указанная публикация включена в настоящее описание посредством ссылки. Фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению включают соединения, полученные из подходящих неорганических и органических кислот и оснований. Примеры фармацевтически приемлемых нетоксичных солей присоединения кислоты представляют собой соли аминогруппы, образуемые с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, фосфорная кислота, серная кислота и хлорная кислота или с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, щавелевая кислота, малеиновая кислота, винная кислота, лимонная кислота, янтарная кислота или малоновая кислота, или образуемые путем применения других способов, используемых в данной области техники, таких как ионный обмен. Другие фармацевтически приемлемые соли включают

адипатные, альгинатные, аскорбатные, аспартатные, бензолсульфонатные, бензоатные, бисульфатные, боратные, бутиратные, камфоратные, камфорсульфонатные, цитратные, циклопентанпропионатные, диглюконатные, додецилсульфатные, этансульфонатные, формиатные, фумаратные, глюкогептонатные, глицерофосфатные, глюконатные, гемисульфатные, гептаноатные, гексаноатные, гидроиодид, 2–гидроксиэтансульфонатные, лактобионатные, лактатные, лауратные, лаурилсульфатные, малатные, малеатные, малонатные, метансульфонатные, 2–нафталенсульфонатные, никотинатные, нитратные, олеатные, оксалатные, пальмитатные, памоатные, пектинатные, персульфатные, 3–фенилпропионатные, фосфатные, пивалатные, пропионатные, стеаратные, сукцинатные, сульфатные, тартратные, тиоцианатные, п–толуолсульфонатные, ундеканоатные, валератные соли и тому подобное.

[0036] Соли, полученные из соответствующих оснований, включают соли щелочных металлов, щелочно-земельных металлов, аммония и $N^+(C_{1-4}$алкила$)_4$. Типичные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли натрия, лития, калия, кальция, магния и тому подобное. Другие фармацевтически приемлемые соли в подходящих случаях включают соли, содержащие нетоксичные аммоний, четвертичные аммониевые катионы и катионы аминов, полученные с применением противоионов, таких как галогенид, гидроксид, карбоксилат, сульфат, фосфат, нитрат, низший алкилсульфонат и арилсульфонат.

[0037] Также подразумевается, что, если не указано иное, структуры, представленные в настоящем описании, включают все изомерные (например, энантиомерные, диастереомерные и геометрические (или конформационные)) формы указанных структур, например R- и S-конфигурации для каждого центра асимметрии, Z- и E-изомеры по положению заместителей относительно двойной связи и конформационные Z- и E-изомеры. Таким образом, отдельные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров, диастереомеров и геометрических (или конформационных) изомеров соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Если не указано иное, все таутомерные формы соединений согласно настоящему изобретению входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, если не указано иное, также подразумевается, что структуры, представленные в настоящем описании, включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопно-

обогащенных атомов. Например, соединения, имеющие структуры согласно настоящему изобретению, но включающие замену водорода на дейтерий или тритий или замену углерода на ^{13}C- или ^{14}C-обогащенный углерод, также входят в объем настоящего изобретения. Такие соединения подходят для применения, например, в качестве аналитических инструментов, в качестве зондов в биологических исследованиях или в качестве терапевтических агентов согласно настоящему изобретению. В некоторых вариантах реализации реакционноспособный фрагмент, R^1, предложенного соединения содержит один или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах реализации Кольцо B предложенного соединения может быть замещено одним или более атомами дейтерия.

[0038] Изображенные структуры представляют собой относительные конфигурации, если они не помечены как абсолютные конфигурации. Настоящее изобретение охватывает отдельные энантиомеры и рацемические смеси.

[0039] В настоящем документе «антагонист HPK1» или «ингибитор HPK1» представляет собой молекулу, которая уменьшает, ингибирует или иным образом снижает одну или более биологических активностей HPK1 (например, активность серина/треонинкиназы, рекрутинг в комплекс TCR при активации TCR, взаимодействие с партнером по связыванию белка, таким как SLP76). Антагонизм с использованием антагониста HPK1 не обязательно указывает на полное устранение активности HPK1. Вместо этого активность может уменьшаться на статистически значимое количество, включая, например, уменьшение по меньшей мере на примерно 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 95% или 100% активности HPK1 по сравнению с соответствующим контролем. В некоторых вариантах реализации изобретения антагонист HPK1 уменьшает, ингибирует или иным образом снижает активность серин/треонинкиназы HPK1. В некоторых из этих вариантов реализации антагонист HPK1 уменьшает, ингибирует или иным образом снижает HPK1-опосредованное фосфорилирование SLP76 и/или GADS. Раскрытые в настоящем документе соединения непосредственно связываются с HPK1 и ингибируют его киназную активность.

[0040] Под "специфическим антагонистом" подразумевается агент, который уменьшает, ингибирует или иным образом снижает активность определенной мишени больше чем активность неродственной мишени. Например, специфический антагонист

HPK1 уменьшает по меньшей мере одну биологическую активность HPK1 на количество, которое статистически больше ингибирующего действия антагониста на любой другой белок (например, другие серин/треонинкиназы). В некоторых вариантах реализации IC_{50} антагониста для мишени составляет примерно 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 5%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,001% или менее IC_{50} антагониста для немишени. Раскрытые в настоящем документе соединения могут быть или не быть специфическим антагонистом HPK1. Специфический антагонист HPK1 уменьшает биологическую активность HPK1 на количество, которое статистически больше, чем ингибирующее действие антагониста на любой другой белок (например, другие серин/треонинкиназы). В некоторых вариантах реализации антагонист HPK1 специфически ингибирует активность серин/треонинкиназы HPK1. В некоторых из этих вариантов реализации IC_{50} антагониста HPK1 в отношении HPK1 составляет примерно 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 0,1%, 0,01%, 0,001% или менее от IC_{50} антагониста HPK1 в отношении другой серин/треонинкиназы или другого типа киназы (например, тирозинкиназы).

[0041] Соединение согласно настоящему изобретению может быть присоединено к обнаруживаемому фрагменту. Следует понимать, что такие соединения подходят для применения в качестве визуализирующих агентов. Обычному специалисту в данной области техники очевидно, что обнаруживаемый фрагмент может быть присоединен к предложенному соединению посредством подходящего заместителя. В контексте настоящего описания термин «подходящий заместитель» относится к фрагменту, который способен ковалентно присоединяться к обнаруживаемому фрагменту. Такие фрагменты хорошо известны специалисту в данной области техники и включают группы, содержащие, например, карбоксилатный фрагмент, аминовый фрагмент, тиольный фрагмент или гидроксильный фрагмент и многие другие. Следует понимать, что такие фрагменты могут быть присоединены к предложенному соединению непосредственно или через связывающую группу, такую как двухвалентная насыщенная или ненасыщенная углеводородная цепь. В некоторых вариантах реализации такие фрагменты могут быть присоединены с помощью методов клик-химии. В некоторых вариантах реализации такие фрагменты могут быть присоединены путем 1,3-циклоприсоединения азида к алкину, при необходимости в присутствии медного катализатора. Способы применения клик-химии известны из уровня техники и включают способы, описанные в публикации Rostovtsev *et*

al., Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2596-99 и Sun *et al.*, Bioconjugate Chem., 2006, 17, 52-57.

[0042] В контексте настоящего описания термин «обнаруживаемый фрагмент» используется взаимозаменяемо с термином «метка» и относится к любому фрагменту, поддающемуся обнаружению, например, первичные метки и вторичные метки. Первичные метки, такие как радиоизотопы (например, тритий, ^{32}P, ^{33}P, ^{35}S или ^{14}C), масс-спектрометрические метки (mass-tags) и флуоресцентные метки, являются сигнал-генерирующими репортерными группами, которые могут быть обнаружены без дополнительных модификаций. Обнаруживаемые фрагменты также включают люминесцентные и фосфоресцентные группы.

[0043] Термин «вторичные метки» в контексте настоящего описания относится к фрагментам, таким как биотин и различные белковые антигены, которые требуют присутствия второго промежуточного соединения для выработки обнаруживаемого сигнала. В случае биотина вторичное промежуточное соединение может включать стрептавидинферментные конъюгаты. В случае меток-антигенов вторичные промежуточные соединения могут включать конъюгаты антитело-фермент. Некоторые флуоресцентные группы действуют как вторичные метки, поскольку они передают энергию другой группе в процессе безызлучательного флуоресцентного резонансного переноса энергии (FRET), а обнаруживаемый сигнал вырабатывает вторая группа.

[0044] Термины «флуоресцентная метка», «флуоресцентный краситель» и «флуорофор» в контексте настоящего описания относятся к фрагментам, которые поглощают световую энергию на определенной длине волны возбуждения и излучают световую энергию на другой длине волны. Примеры флуоресцентных меток включают, но не ограничиваются ими, красители Alexa Fluor (Alexa Fluor 350, Alexa Fluor 488, Alexa Fluor 532, Alexa Fluor 546, Alexa Fluor 568, Alexa Fluor 594, Alexa Fluor 633, Alexa Fluor 660 и Alexa Fluor 680), AMCA, AMCA-S, красители BODIPY (BODIPY FL, BODIPY R6G, BODIPY TMR, BODIPY TR, BODIPY 530/550, BODIPY 558/568, BODIPY 564/570, BODIPY 576/589, BODIPY 581/591, BODIPY 630/650, BODIPY 650/665), Карбоксиродамин 6G, карбокси-X-родамин (ROX), Cascade Blue, Cascade Yellow, Кумарин 343, цианиновые красители (Cy3, Cy5, Cy3.5, Cy5.5), дансил, дапоксил, диалкиламинокумарин, 4',5'-дихлор-2',7'-диметоксифлуоресцеин, DM-NERF, эозин,

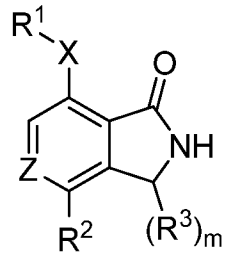
эритрозин, флуоресцеин, FAM, гидроксикумарин, IRDyes (IRD40, IRD 700, IRD 800), JOE, лиссамин родаминовый B, Marina Blue, метоксикумарин, нафтофлуоресцеин, Oregon Green 488, Oregon Green 500, Oregon Green 514, Pacific Blue, PyMPO, пирен, родамин B, родамин 6G, родаминовый зеленый, родаминовый красный, Rhodol Green, 2',4',5',7'-тетрабромсульфонфлуоресцеин, тетраметилродамин (TMR), карбокситетраметилродамин (TAMRA), Texas Red, Texas Red-X.

[0045] Термин «масс-спектрометрическая метка» в контексте настоящего описания относится к любому фрагменту, который поддается однозначному обнаружению по его массе с применением методов масс-спектрометрического (МС) обнаружения. Примеры масс-спектрометрических меток включают электрофор-выделяющие метки (electrophore release tags), такие как N-[3-[4'-[(*n*-метокситетрафторбензил)окси]фенил]-3-метилглицеронил]изонипекотиновая кислота, 4'-[2,3,5,6-тетрафтор-4-(пентафторфеноксил)]метилацетофенон и их производные. Синтез и ценность указанных масс-спектрометрических меток описаны в патентах США 4650750, 4709016, 53608191, 5516931, 5602273, 5604104, 5610020 и 5650270. Другие примеры масс-спектрометрических меток включают, но не ограничиваются ими, нуклеотиды, дидезоксинуклеотиды, олигонуклеотиды различной длины и с различным составом оснований, олигопептиды, олигосахариды и другие синтетические полимеры различной длины и с различным составом мономеров. Целый ряд органических молекул, как нейтральных, так и заряженных (биомолекул или синтетических соединений), в подходящем диапазоне масс (100-2000 дальтон) также может быть использован в качестве масс-спектрометрических меток.

[0046] Термины «измеримая аффинность» или «измеримо ингибировать» в контексте настоящего описания означает измеримое изменение активности протеинкиназы HPK1 между образцом, содержащим соединение согласно настоящему изобретению или его композицию, и протеинкиназу HPK1, и эквивалентным образцом, содержащим протеинкиназу HPK1 в отсутствие указанного соединения или его композиции.

3. Описание иллюстративных вариантов реализации:

[0047] Как описано выше, в некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой CR или N;

X представляет собой ковалентную связь, –O-, -S-, -NR-, $-S(O)_2-$, $-S(O)_2NR-$, -S(O)-, -S(O)NR-, -C(O)-, -C(O)O-, –C(O)NR-, -C(O)N(R)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR-, -N(R)C(O)O-, -N(R)C(O)-, $–N(R)S(O)_2-$; или X представляет собой C_{1-4} бивалентную насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на $–C(R)_2-$, –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, $-N(R)S(O)_2-$, $-S(O)_2N(R)-$, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или $–S(O)_2-$;

R^1 выбран из C_{1-6} алифатической группы; фенила; 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и 8-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждый из указанных вариантов замещен q заместителями R^C;

R^2 представляет собой 6-11-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное конденсированное, мостиковое или спиробициклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из которых замещено q заместителями R^C;

в каждом случае R^3 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

в каждом случае R^C независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$; или в каждом случае R^C независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; нафталенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждый из указанных вариантов замещен r заместителями R и s заместителями R^D;

each instance of R^D независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, -CN, галоген или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; нафталенила;

3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или:

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с азотом с образованием необязательно замещенного 4-7-членного моноциклического насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего, помимо этого атома азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранного из азота, кислорода и серы;

m равен 0, 1 или 2;

каждый Q равен независимо 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый R независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый s независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

[0048] Как в целом указано выше, Z представляет собой CR или N.

[0049] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой CR. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой N.

[0050] В некоторых вариантах реализации Z представляет собой CH. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой CCl. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой CF. В некоторых вариантах реализации Z представляет собой s CCH_3.

[0051] В некоторых вариантах реализации Z выбран из вариантов, представленных в таблице **1** ниже.

[0052] Как в целом определено выше, X представляет собой ковалентную связь, –O-, -S-, -NR-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -S(O)-, -S(O)NR-, -C(O)-, -C(O)O-, –C(O)NR-, -C(O)N(R)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR-, -N(R)C(O)O-, -N(R)C(O)-, –N(R)$S(O)_2$-; или X представляет собой C_{1-4} бивалентную насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на –$C(R)_2$-, –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или –$S(O)_2$-.

[0053] В некоторых вариантах реализации X представляет собой –O-, -S-, -NR-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -S(O)-, -S(O)NR-, -C(O)-, -C(O)O-, –C(O)NR-, -C(O)N(R)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR-, -N(R)C(O)O-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)NR-, -N(R)C(NR)NR-, –N(R)NR-, -N(R)$S(O)_2$NR- или –N(R)$S(O)_2$-.

[0054] В некоторых вариантах реализации X представляет собой C_{1-4} бивалентную насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на –$C(R)_2$-, –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -N(R)$S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или –$S(O)_2$-.

[0055] В некоторых вариантах реализации X представляет собой -NR-, -C(O)-, -C(O)O-, –C(O)NR-, -C(O)N(R)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR-, -N(R)C(O)O-, -N(R)C(O)-, -N(R)C(O)NR-, -N(R)C(NR)NR- или –N(R)NR-.

[0056] В некоторых вариантах реализации X представляет собой -NR-. В некоторых вариантах реализации X представляет собой -NH-.

[0057] В некоторых вариантах реализации X выбран вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[0058] Как в целом определено выше, R^1 выбран из C_{1-6} алифатической группы; фенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; и 8-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждый из указанных вариантов замещен q заместителями R^C.

[0059] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, которая замещена q заместителями R^C; фенил, который замещен q заместителями R^C; 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, которое замещено q заместителями R^C; 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое замещено q заместителями R^C; 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое замещен q заместителями R^C; или 8-10-членное насыщенное или частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; которое замещено q заместителями R^C.

[0060] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил или 5-6 членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, каждый из указанных вариантов замещен q заместителями R^C.

[0061] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил, инданил, тетрагидронафтил, акридинил, азосинил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бензтиазолил, бензтриазолил, бензтетразолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, карбазолил, NH-карбазолил, карболинил, хроманил, хроменил, циннолинил, декагидрохинолинил, 2*H*,6*H*-1,5,2-дитиазинил, дигидрофуро[2,3-*b*]тетрагидрофуран, фуранил, фуразанил,

имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, 1Н-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, 3*H*-индолил, изоиндолинил, изоиндоленил, изобензофуранил, изохроманил, изоиндазолил, изоиндолинил, изоиндолил, изохинолинил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил;- 1,2,5оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, оксетанил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, феноксатиинил, феноксазинил, фталазинил, пиперазинил, пиперидинил, птеридинил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридооксазол, пиридоимидазол, пиридотиазол, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, хиназолинил, хинолинил, 4Н-хинолизинил, хиноксалинил, хинуклидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 6*H*-1,2,5-тиадиазинил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,5-тиадиазолил, 1,3,4тиадиазолил, тиантренил, тиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиофенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, оксетанил, азетидинил или ксантенил; каждый из которых замещен q заместителями R^C.

[0062] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил; 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, оксетанил, пиримидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиазолил, тиенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, оксетанил, азетидинил или ксантенил; каждый из которых замещен q заместителями R^C.

[0063] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил; 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, оксетанил, пиримидинил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиридил,

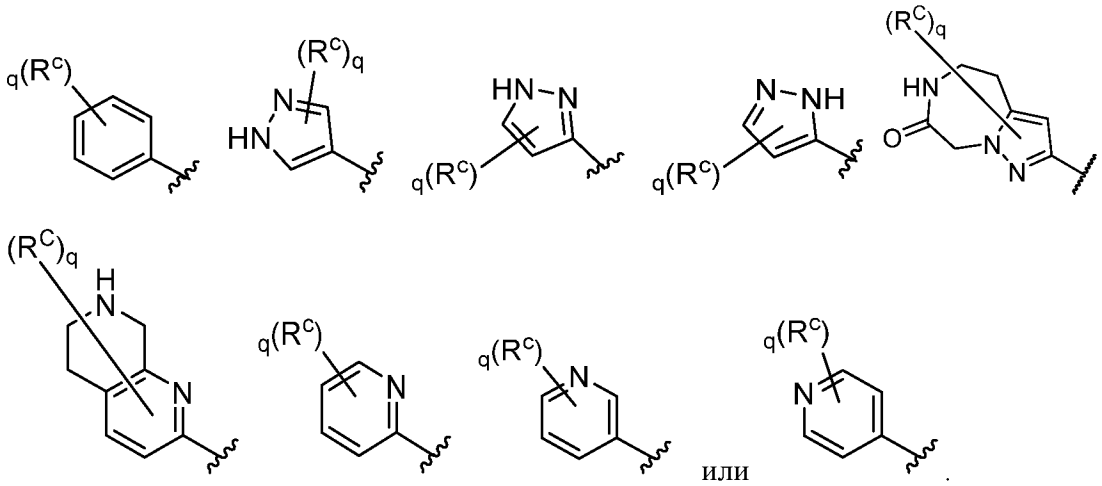
пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, тиазолил, тиенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил или 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил; каждый из которых замещен q заместителями R^C.

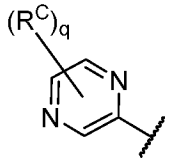
[0064] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил, пиразинил или пиримидинил; каждый из которых замещен q заместителями R^C.

[0065] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил или пиридинил; каждый из которых замещен q заместителями R^C.

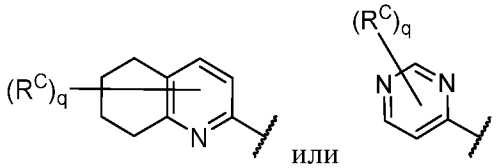
[0066] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой пиразолил или пиридинил; каждый из которых замещен q заместителями R^C; где каждый R^C независимо представляет собой галоген, –CN,–OR, $-S(O)_2R$, $–C(O)NR_2$, или каждый R^C независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; 5-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо; 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; или две группы R^C совместно с атомами, к которым каждая из них присоединены, образуют мостиковое, конденсированное или спиро 5-6-членное арильное кольцо, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; где каждый R^C независимо представляет собой необязательно замещен R и R^D.

[0067] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



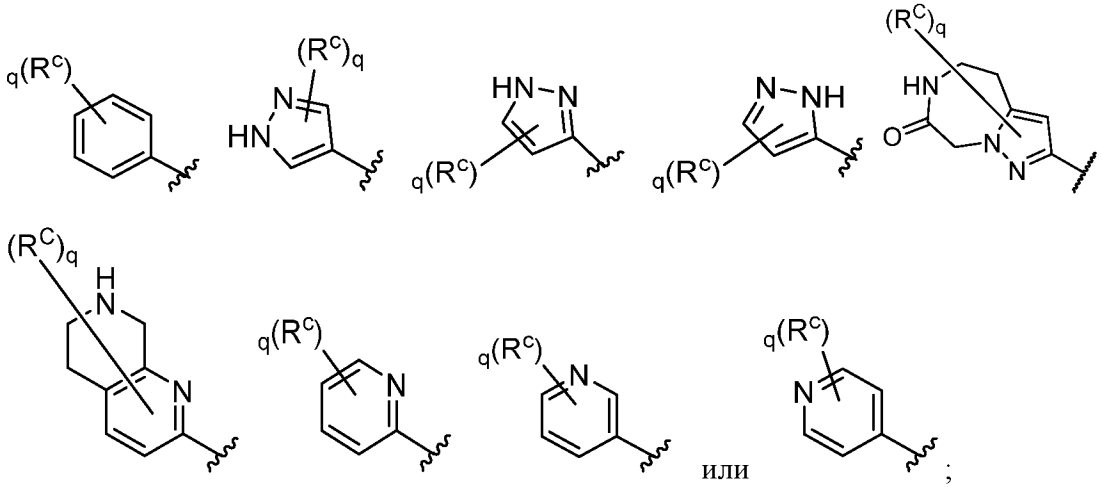


[0068] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой



.

[0069] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

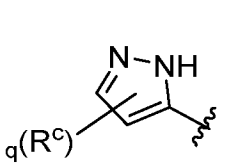


;

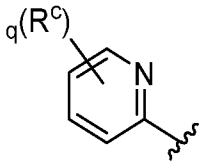
где каждый R^C независимо представляет собой 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; или 5-8-членное насыщенное или частично ненасыщенное мостиковое

бициклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из которых замещен r заместителями R и s заместителями R^D.

[0070] В некоторых вариантах реализации R^1 представляет собой

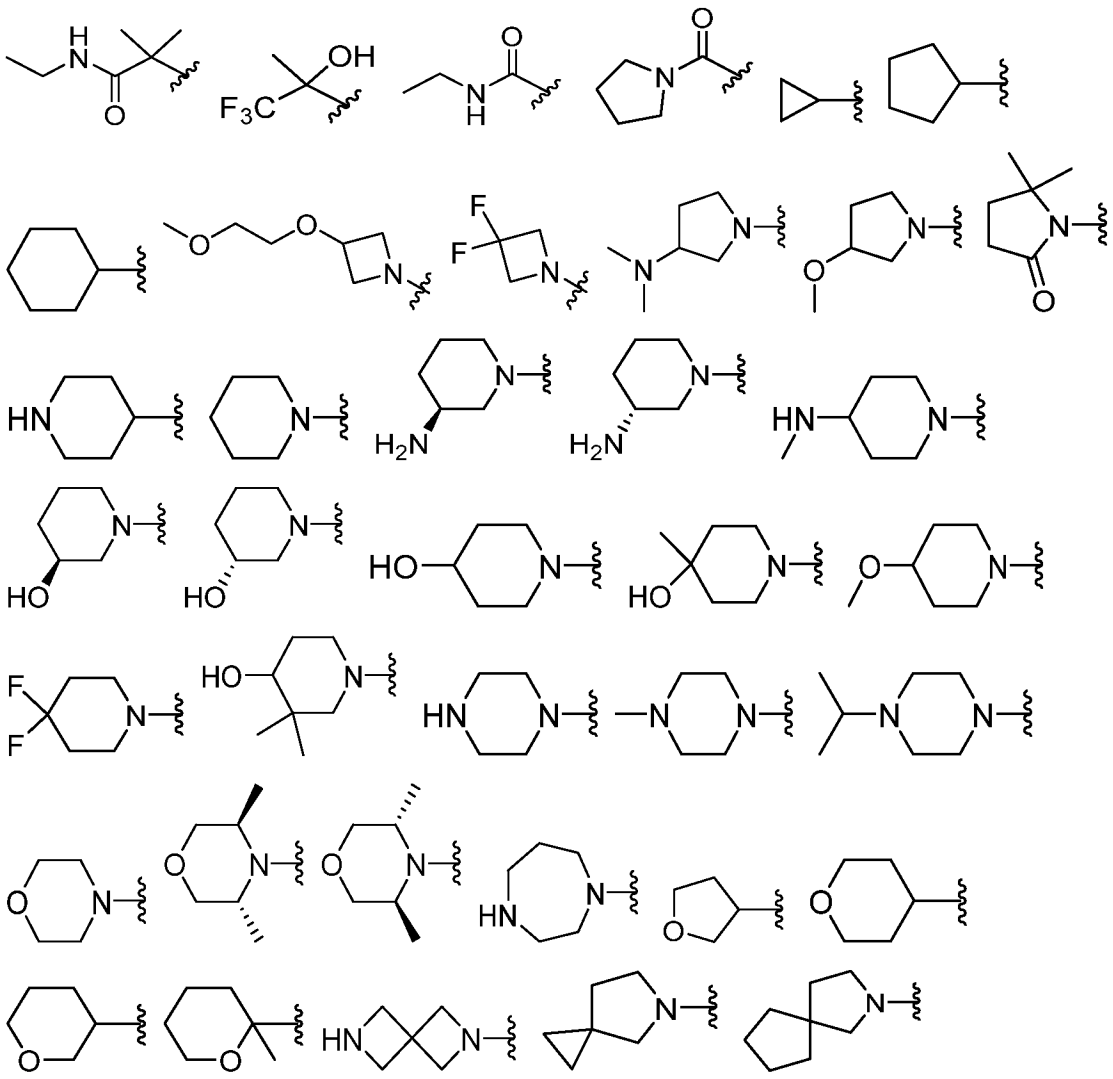


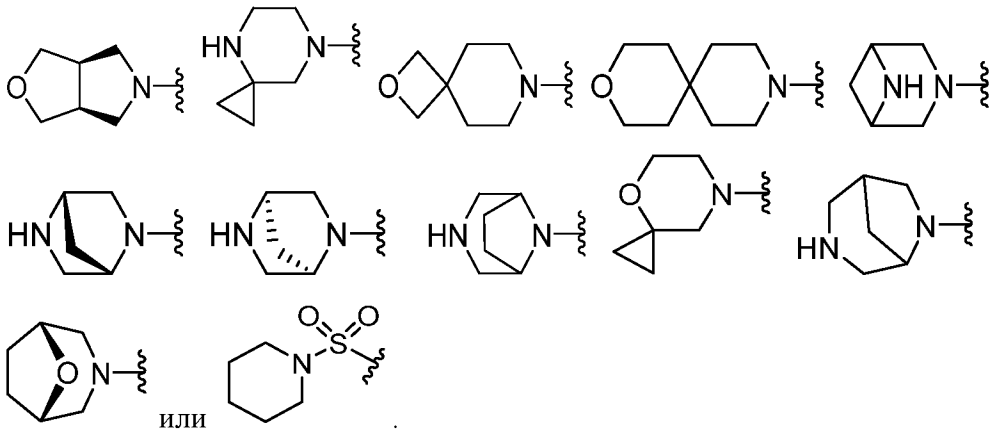
или



;

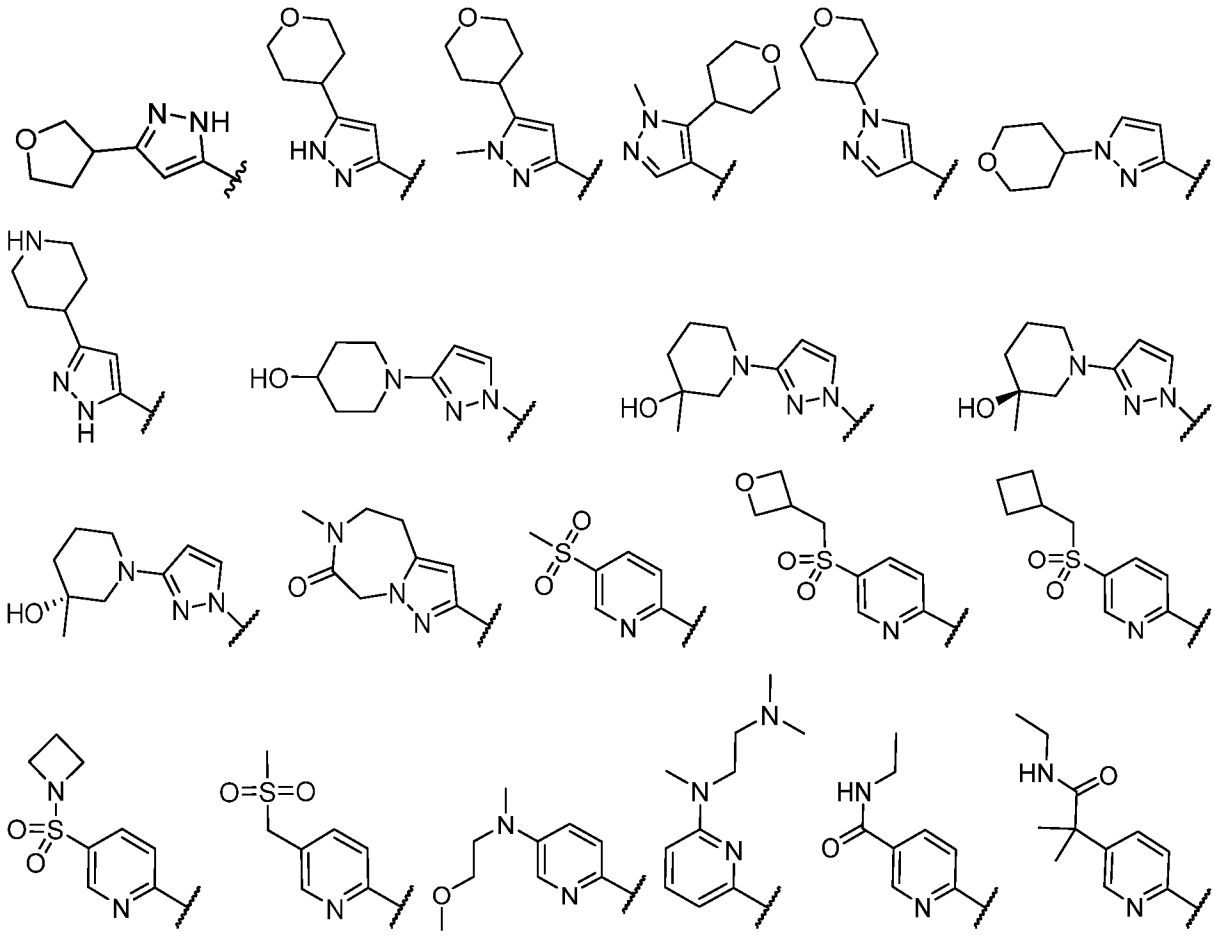
где каждый R^C независимо представляет собой -Me, -Et, -CN, -F, -OMe, -$S(O)_2$Me,

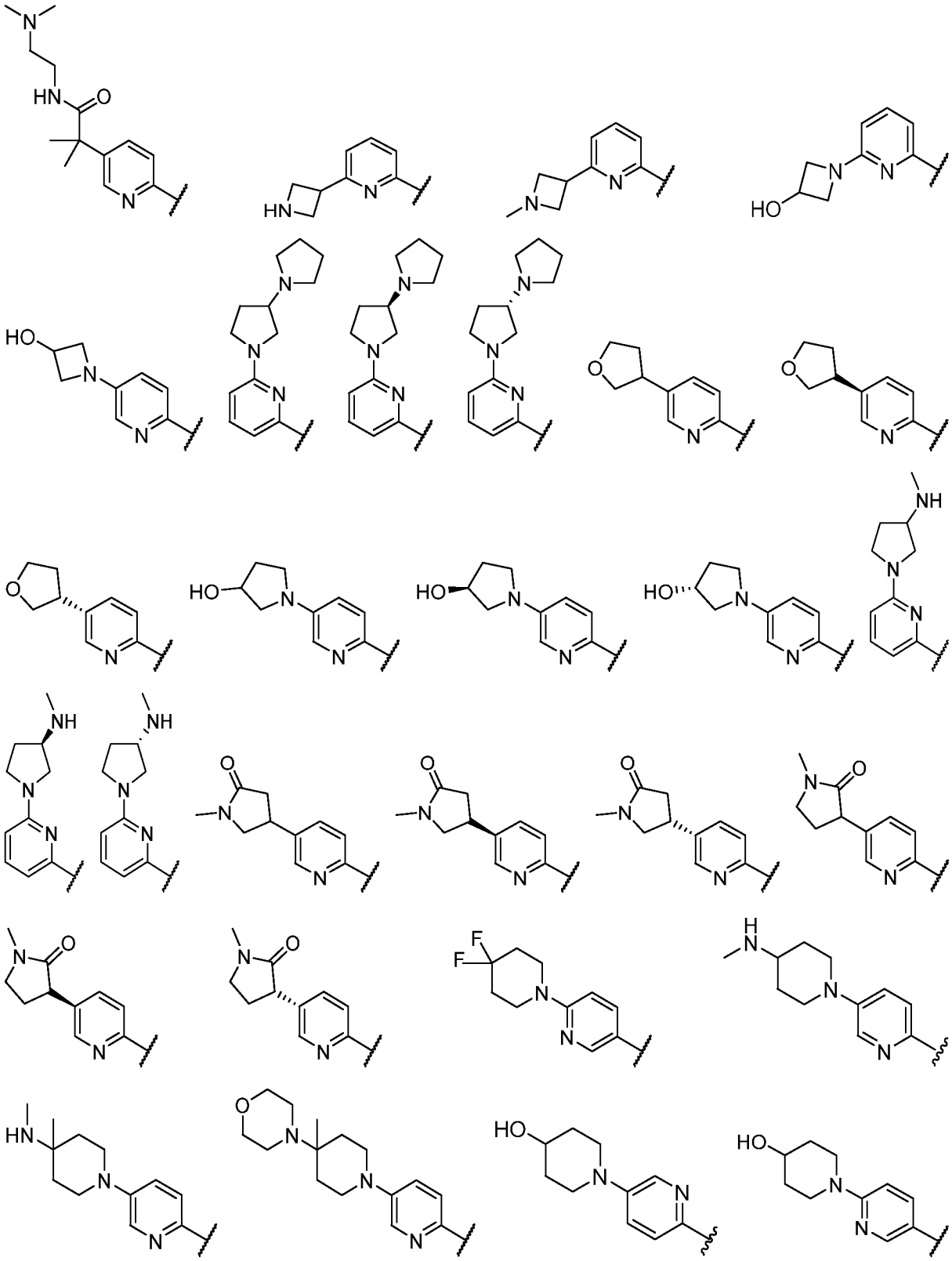


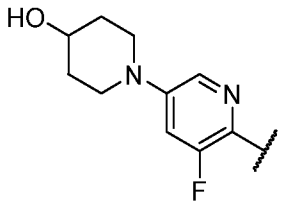
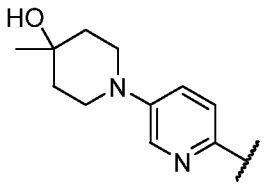
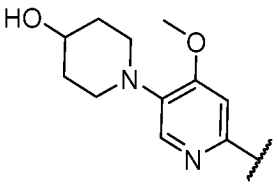
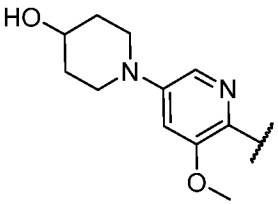
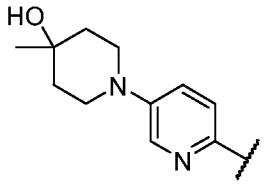
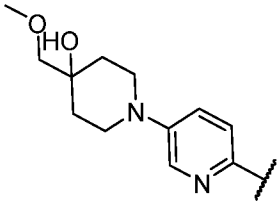
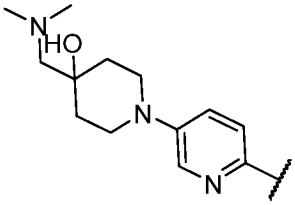
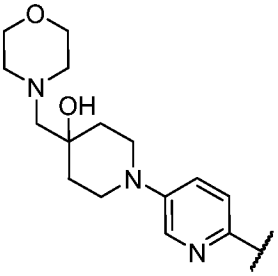
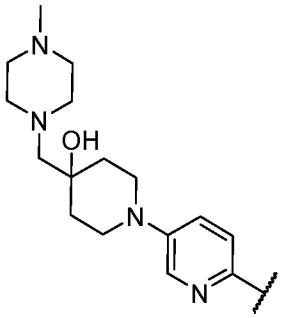
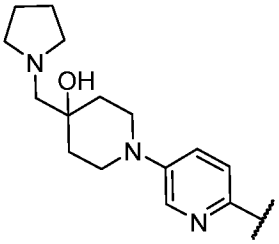
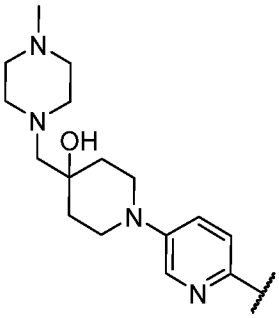
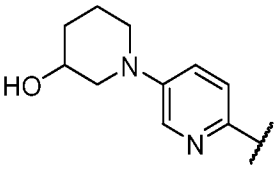
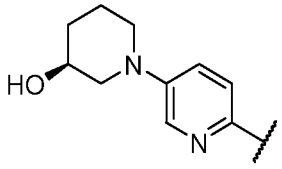
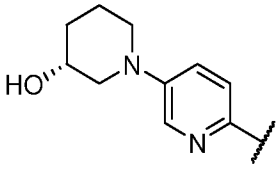
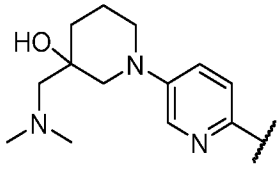
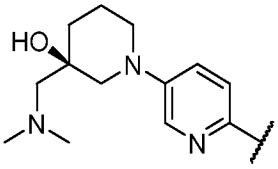
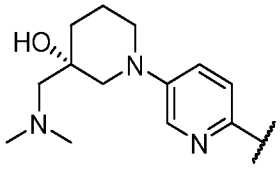
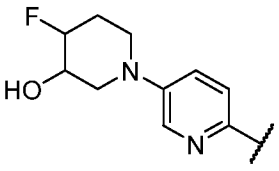
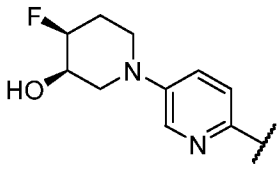
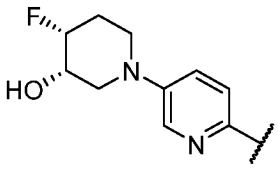
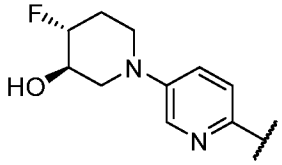
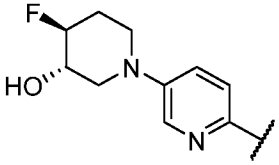
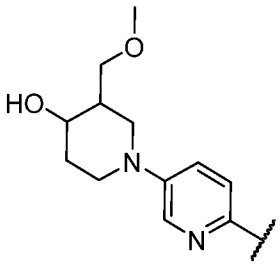
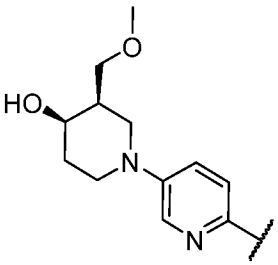


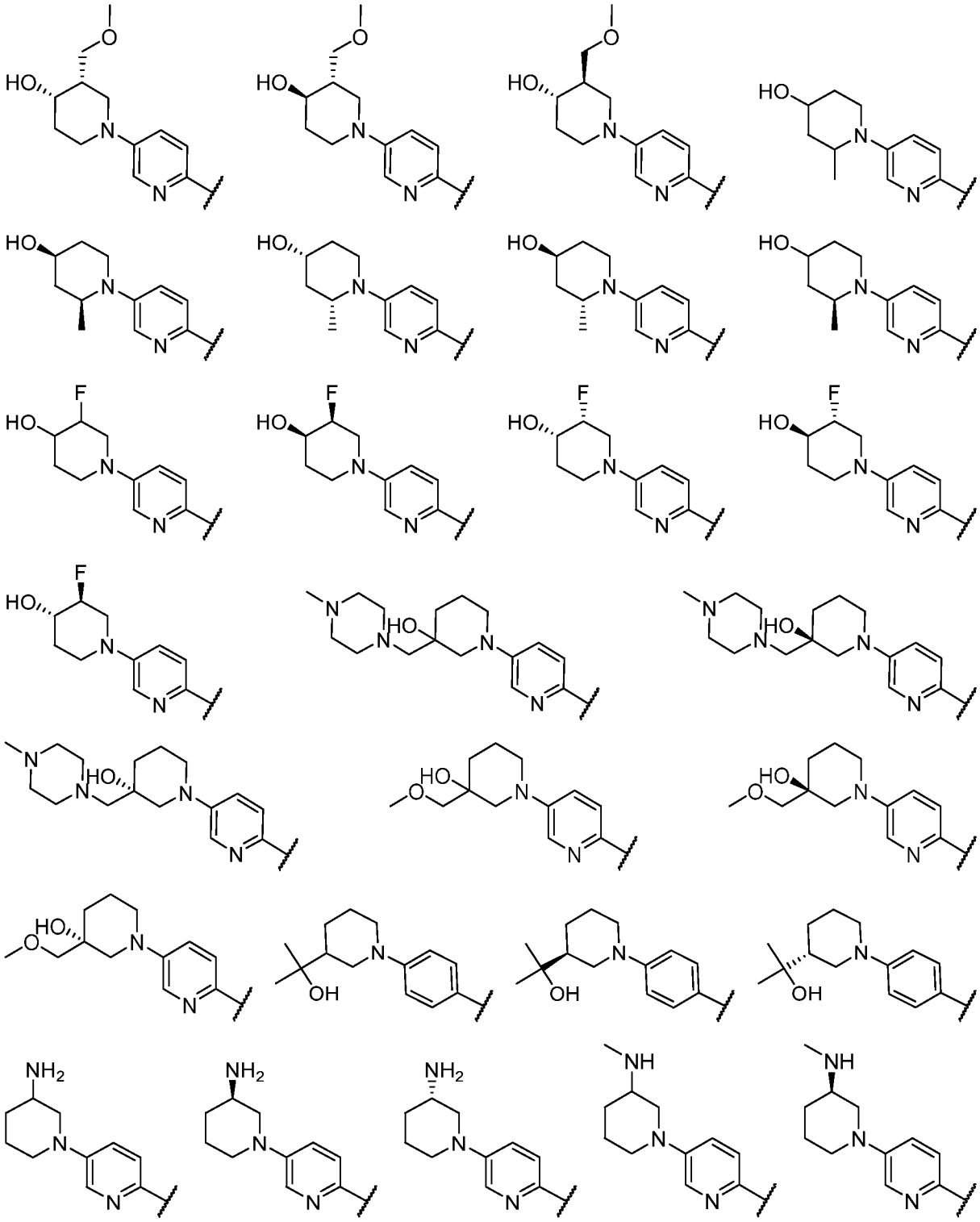
или

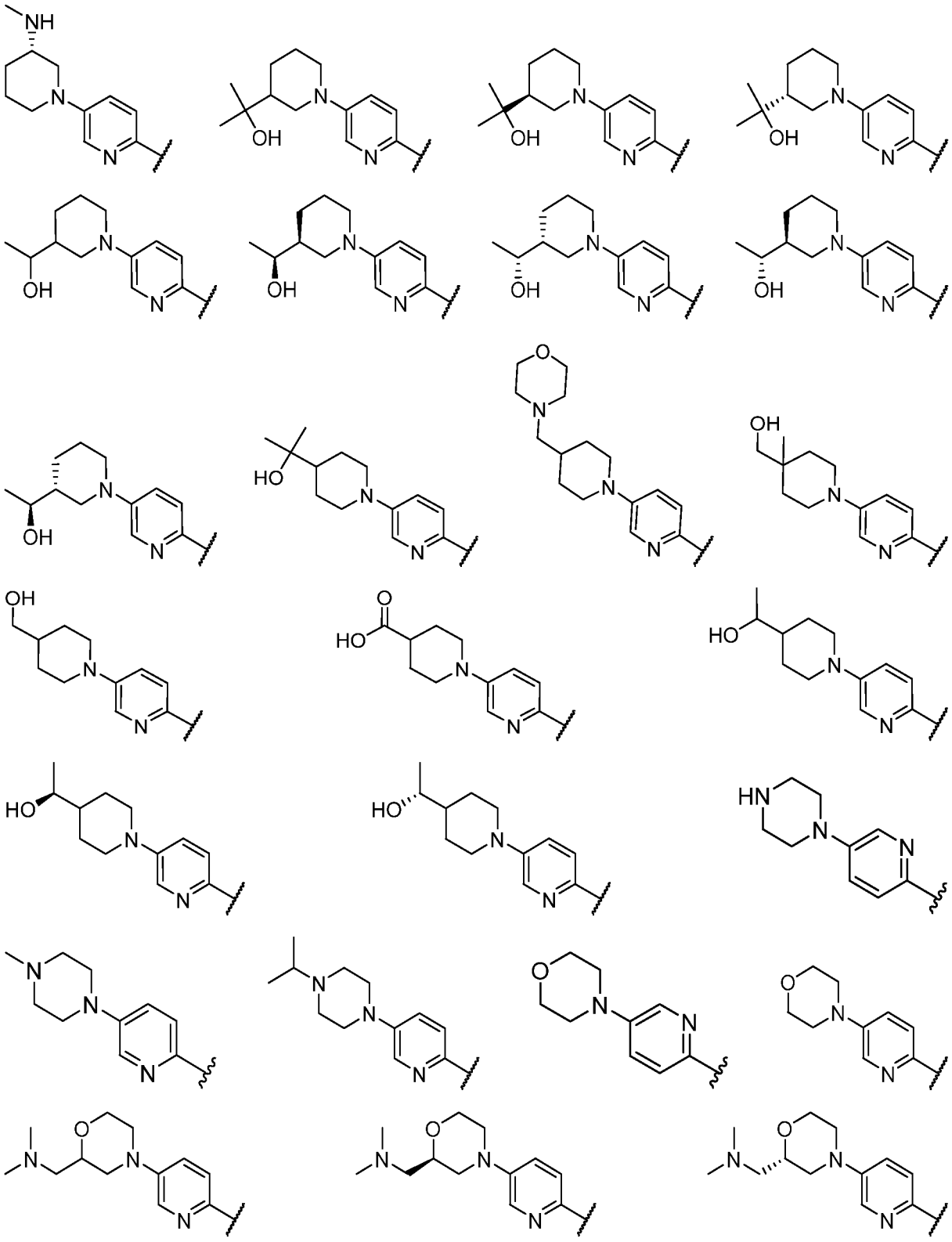
[0071] В некоторых вариантах реализации R^1 совместно с его заместителями R^C представляет собой

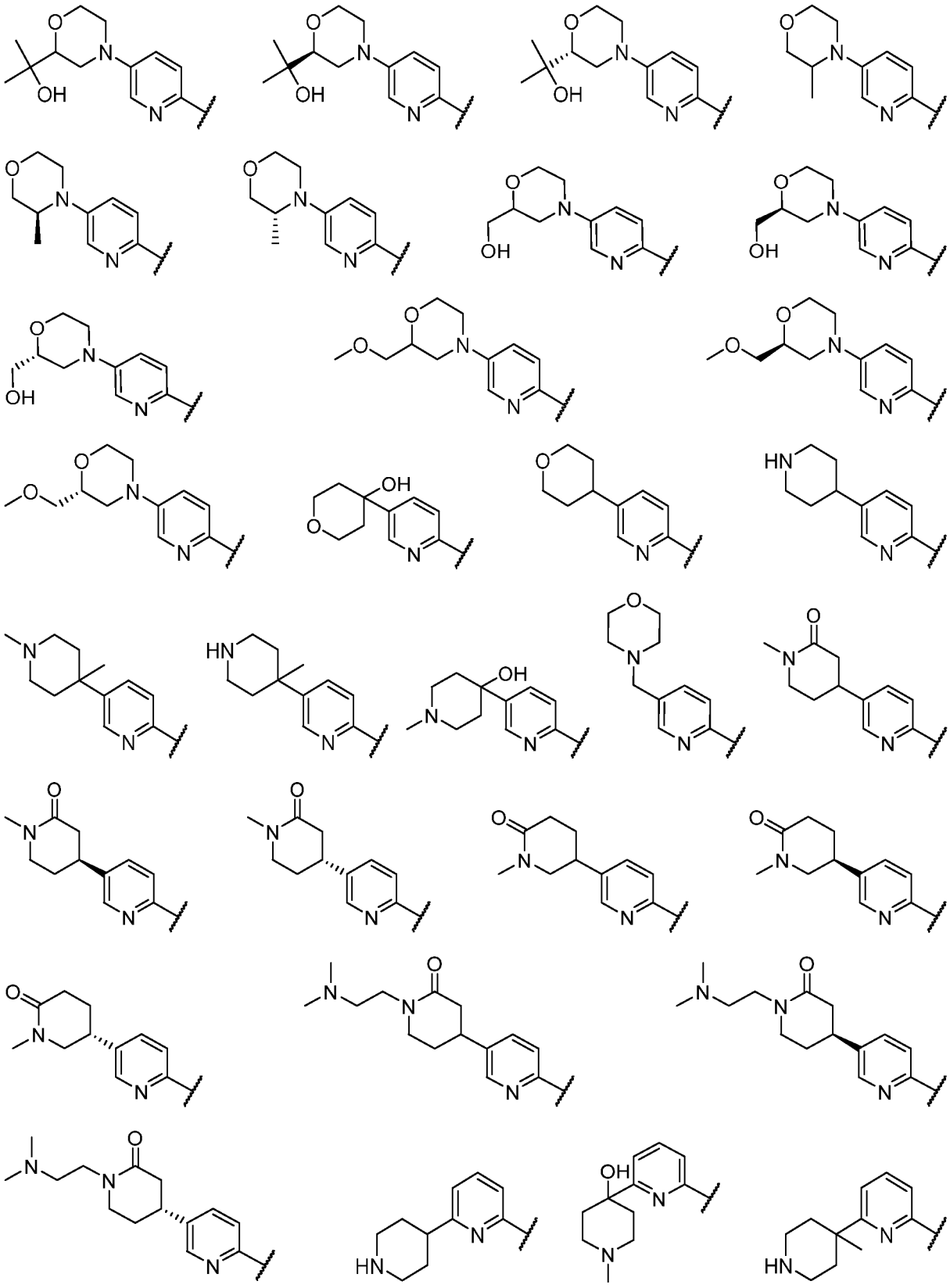


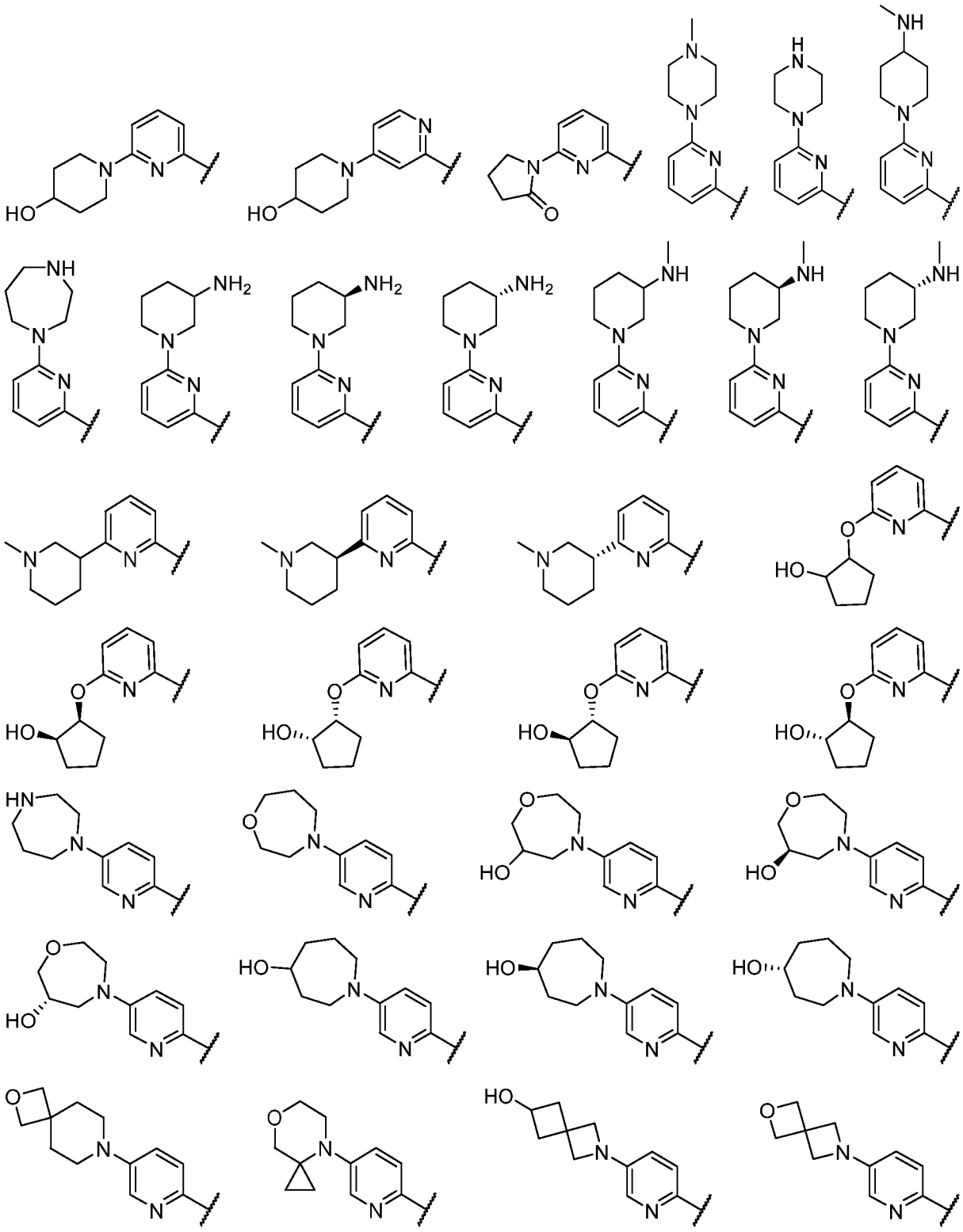


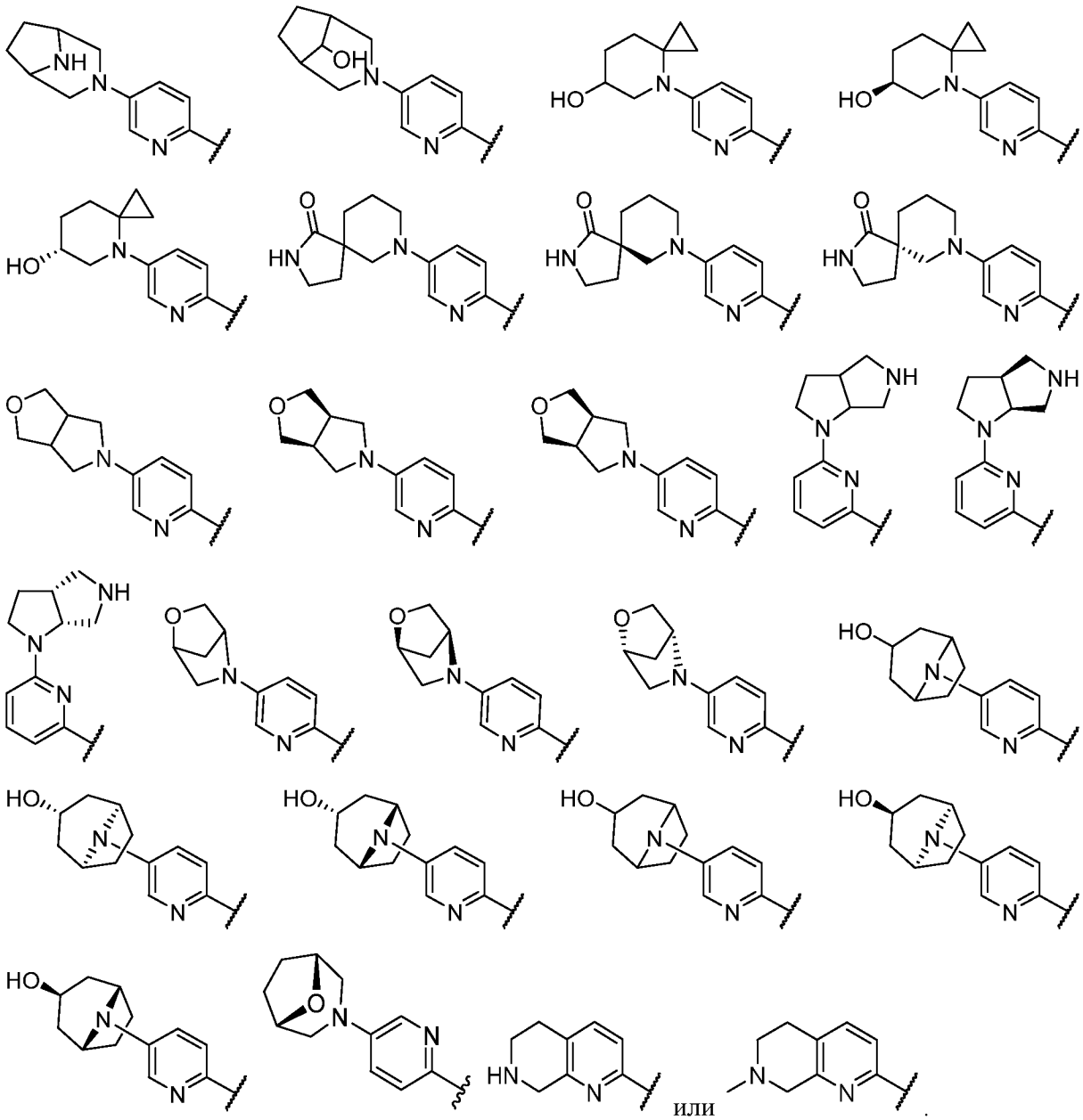

























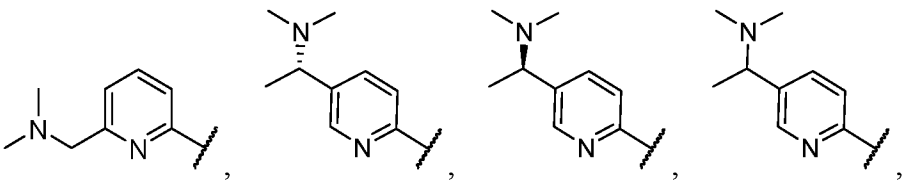


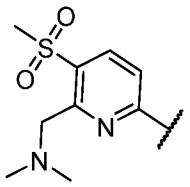
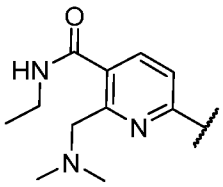
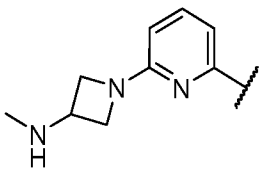
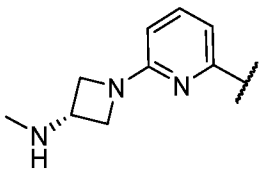
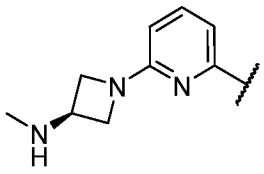
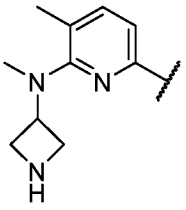
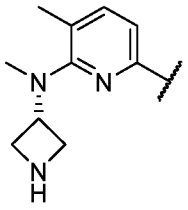
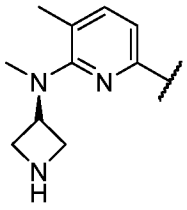
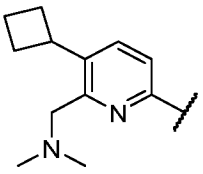
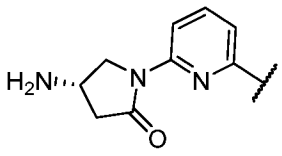
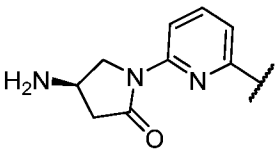
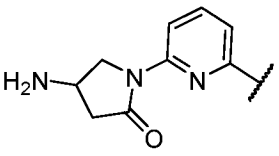
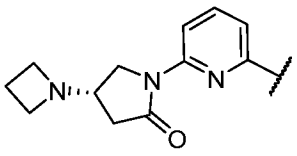
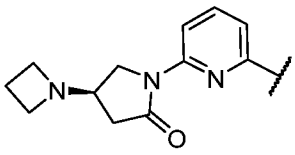
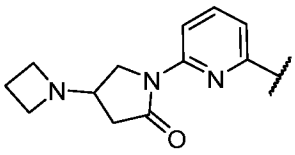
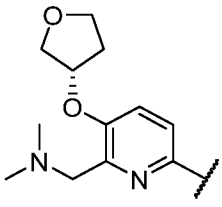
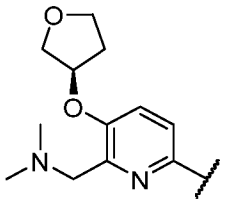
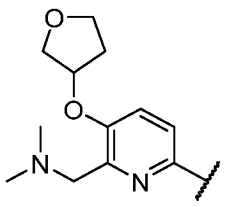
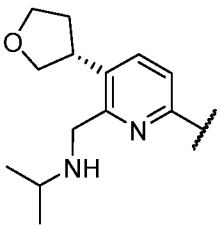
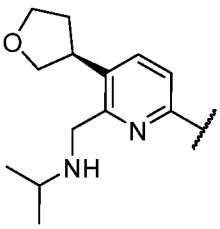
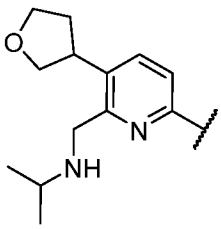
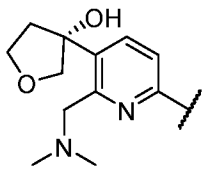
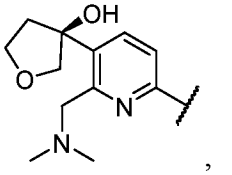




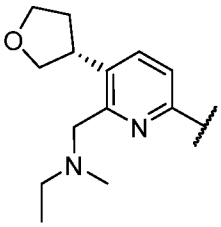
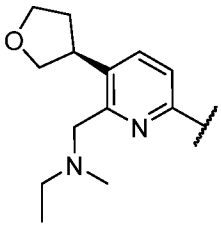
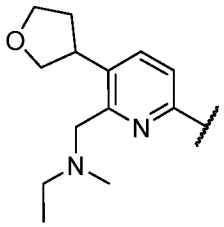
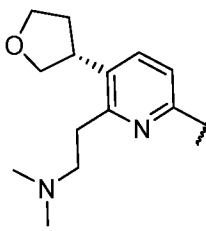
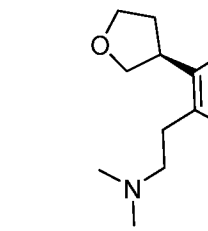
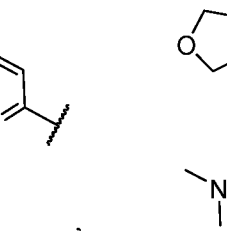
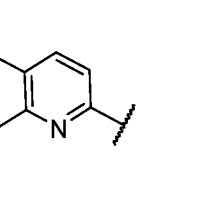
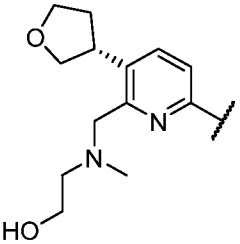




[0072] В некоторых вариантах реализации R^1 совместно с его заместителями R^C представляет собой  .


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

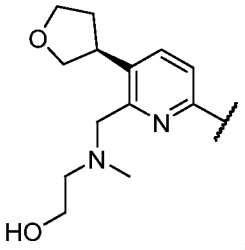
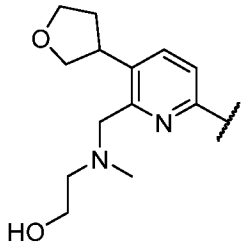
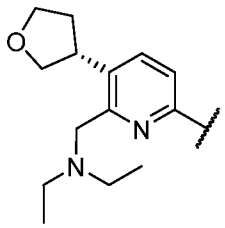
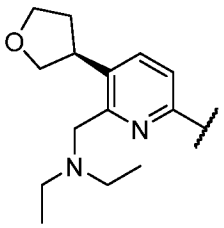
,

,

,

,

,

,

,

,

,

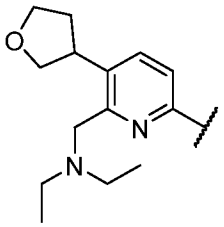
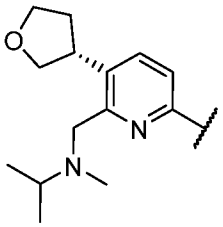
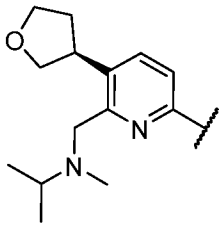
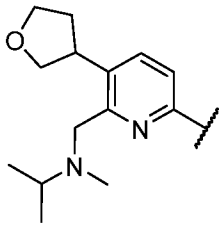
,

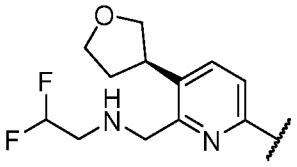
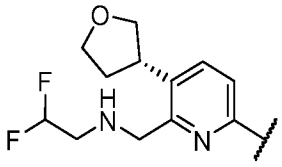
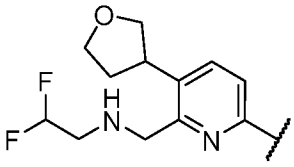
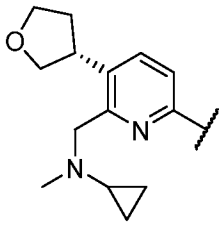
,

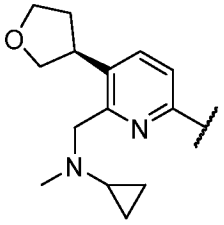
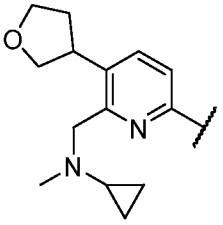
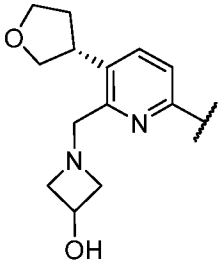
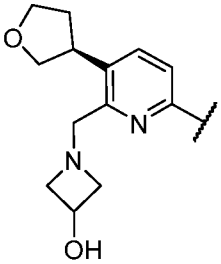
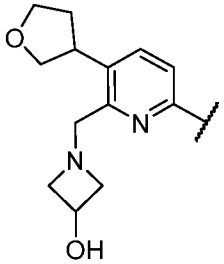
,

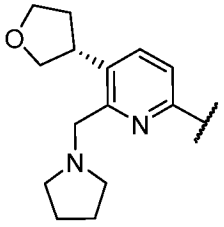
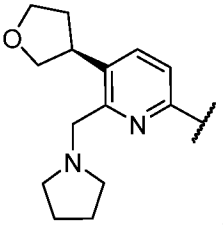
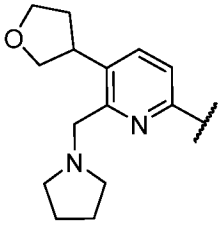
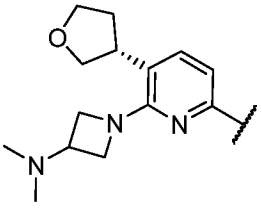
,

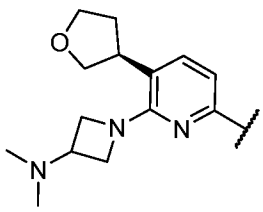
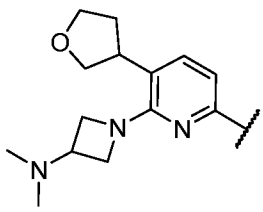
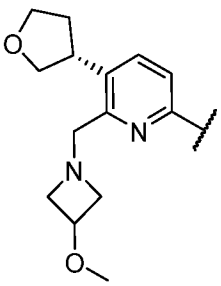
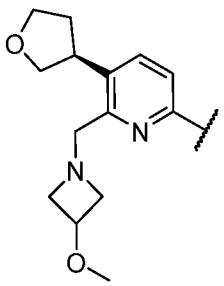
 ,  ,  ,  ,

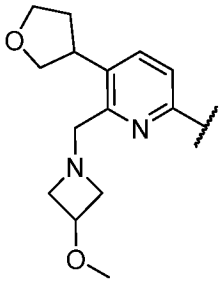
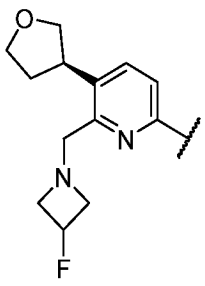
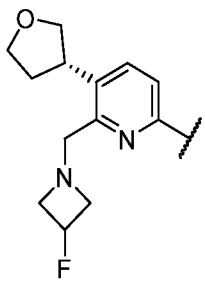
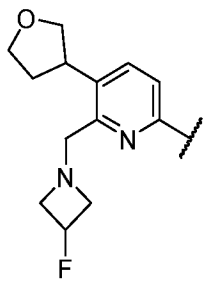
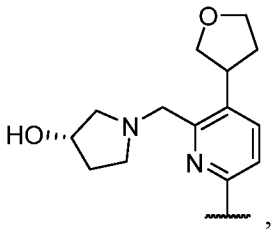
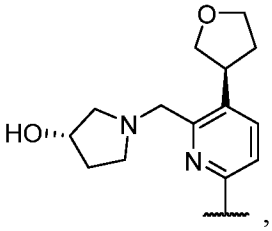
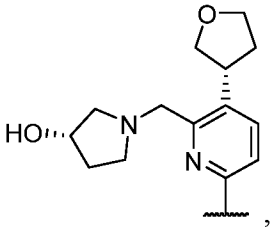
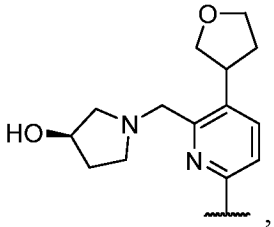
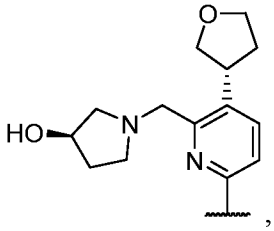
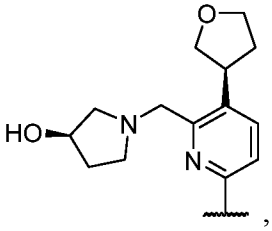
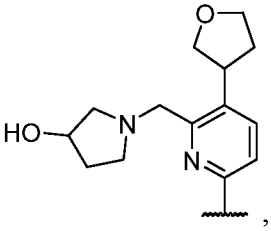
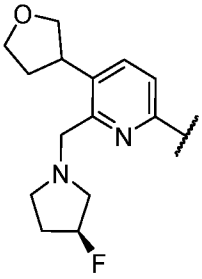
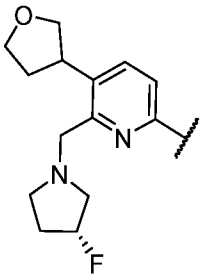
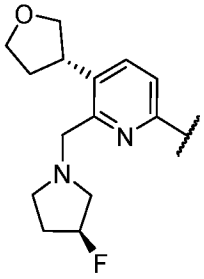
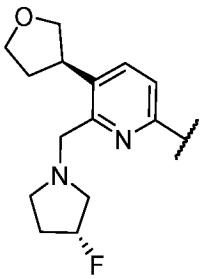
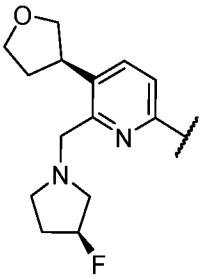
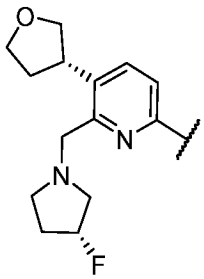
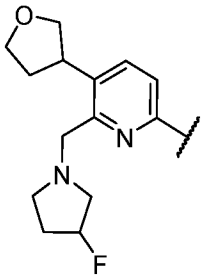
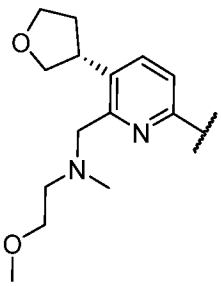
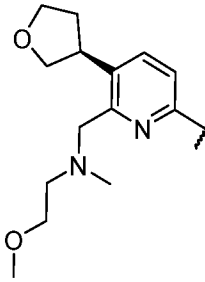
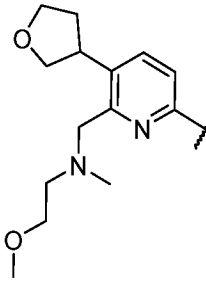
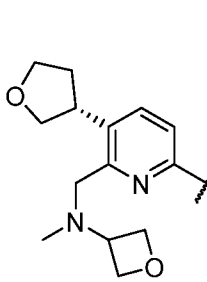
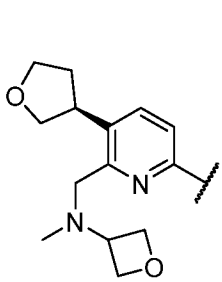
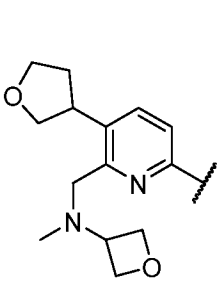
 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

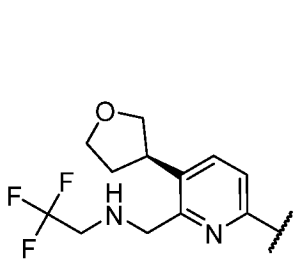
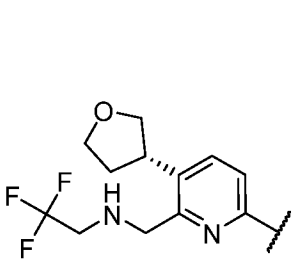
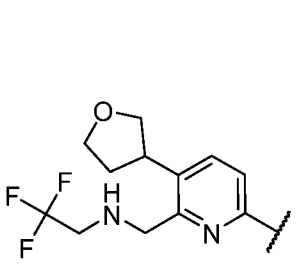
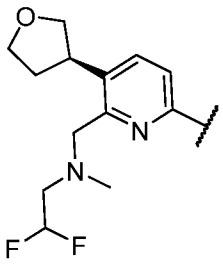
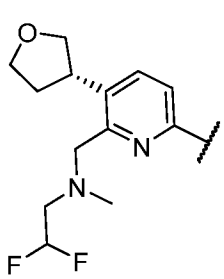
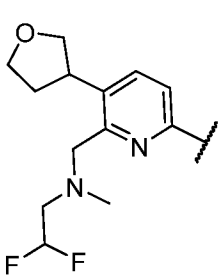
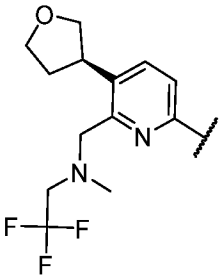
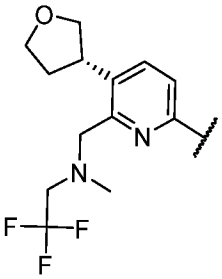
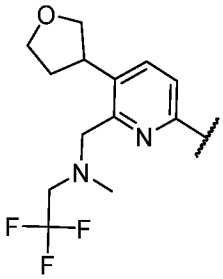
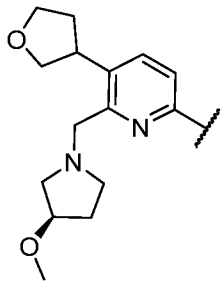
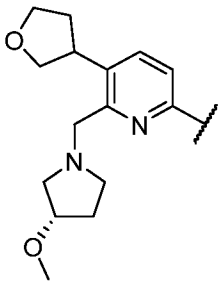
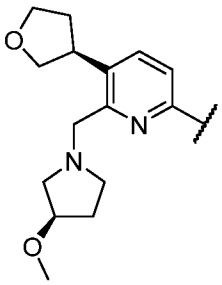
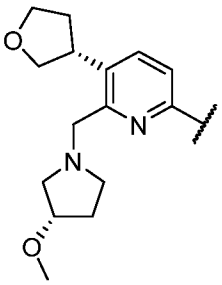
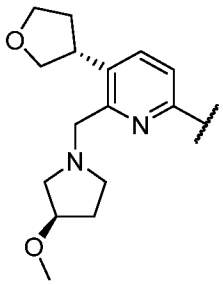
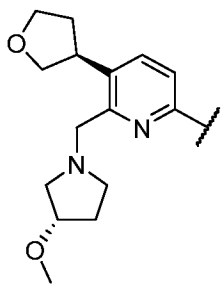
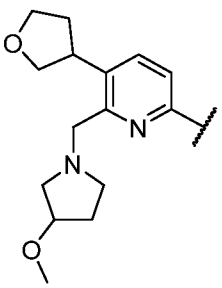
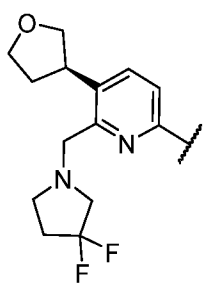
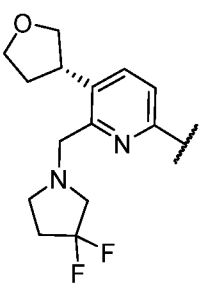
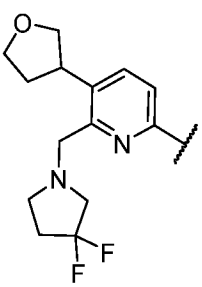
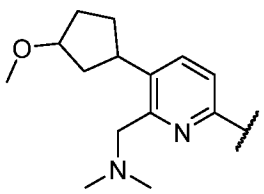
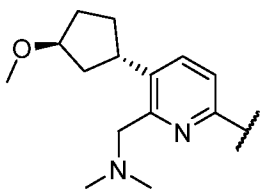
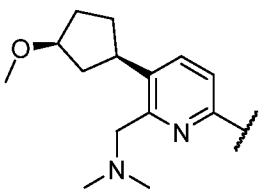
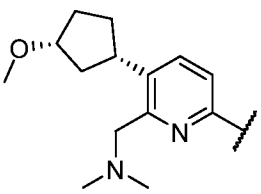
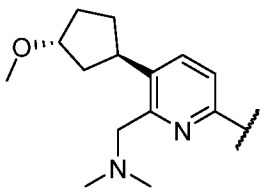
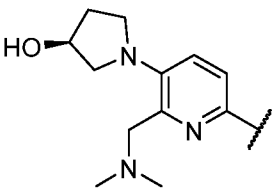
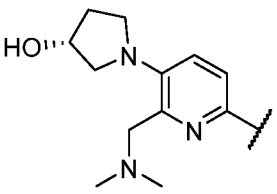
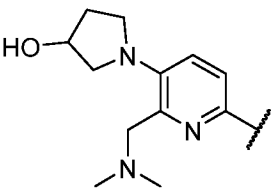
,

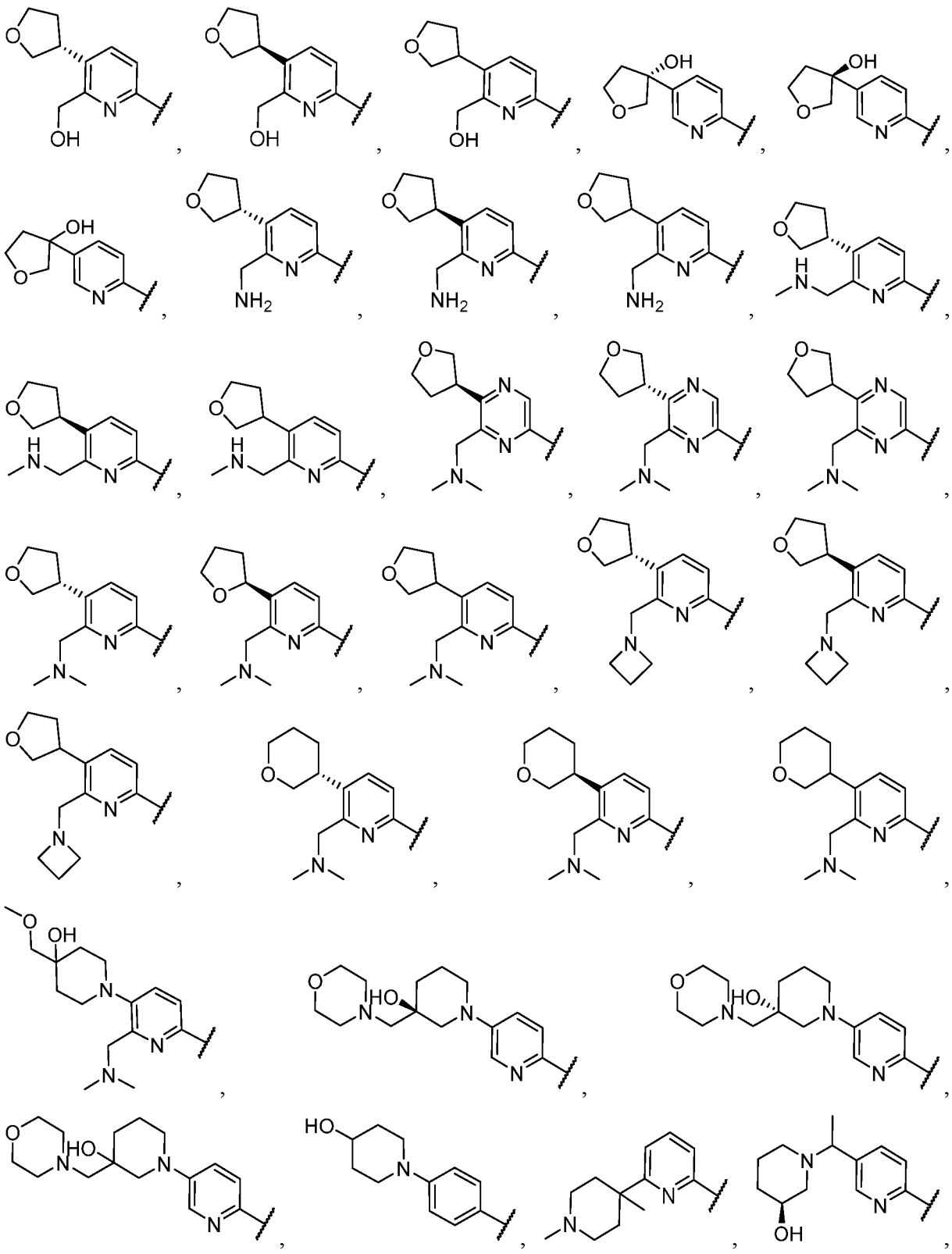
,

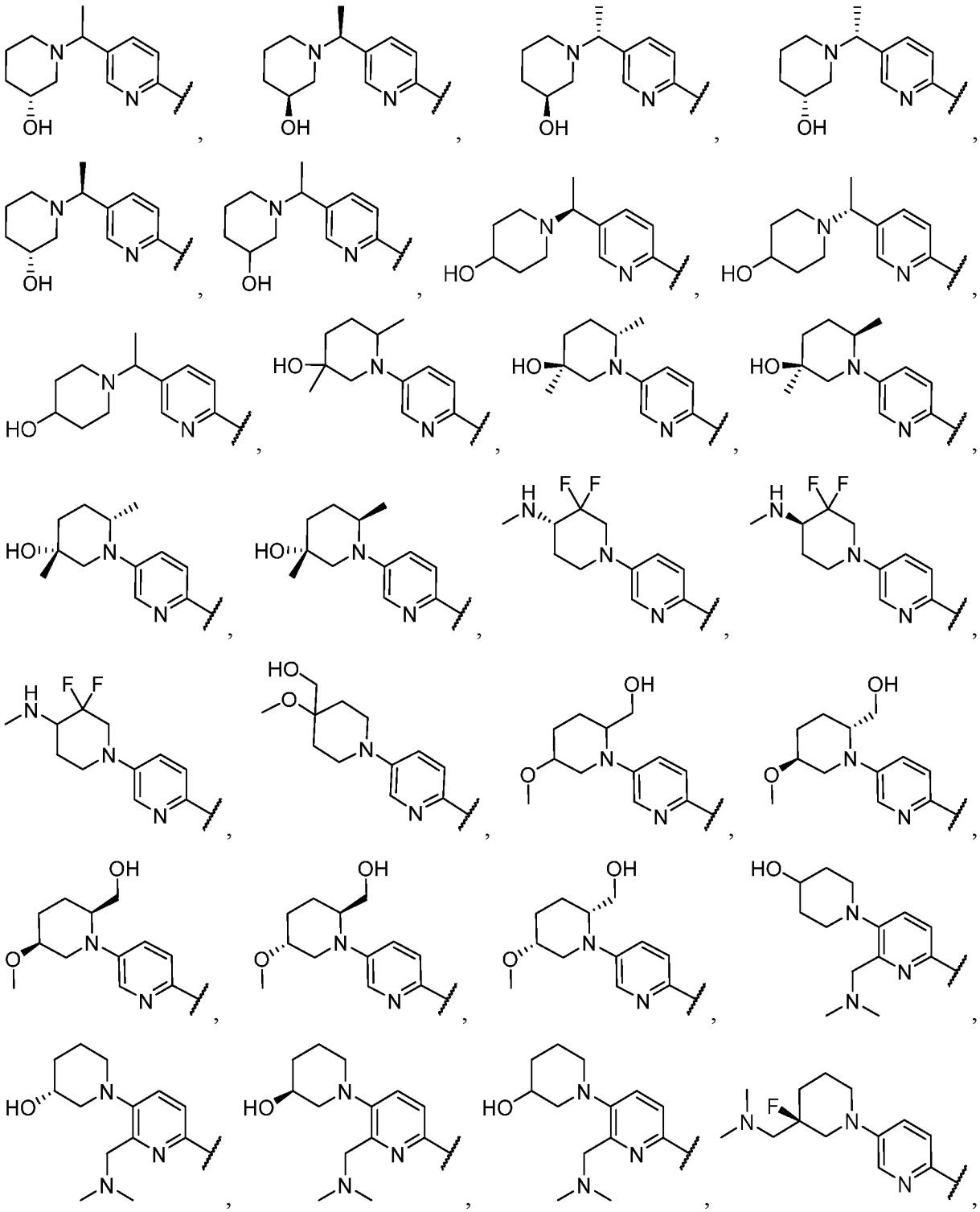
,

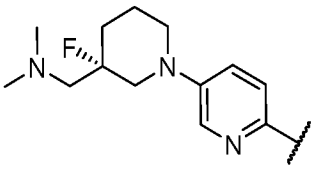
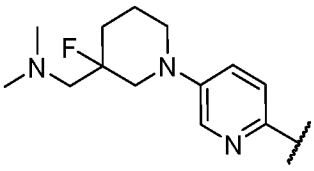
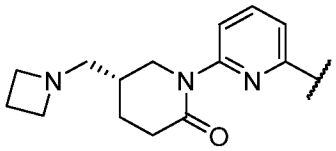
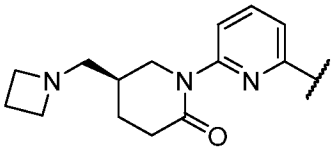
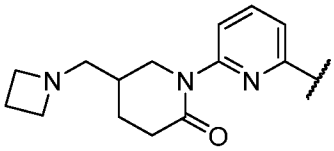
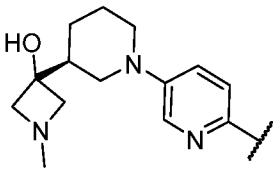
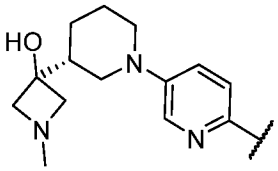
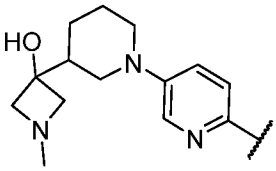
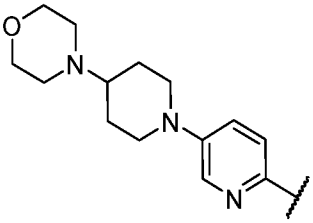
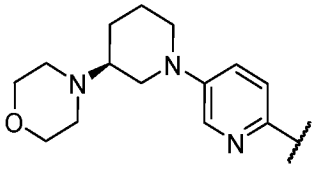
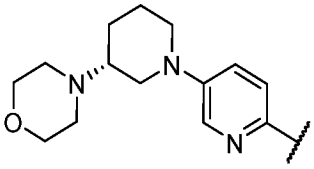
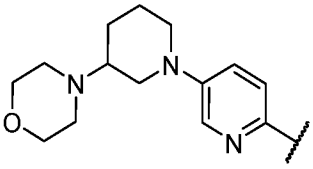
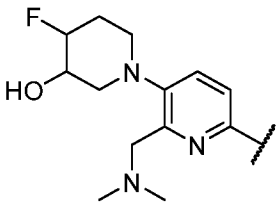
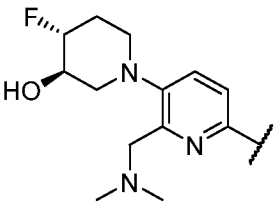
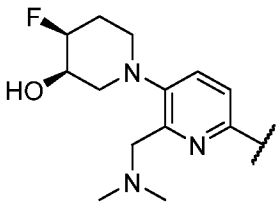
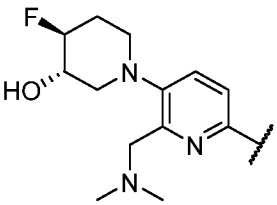
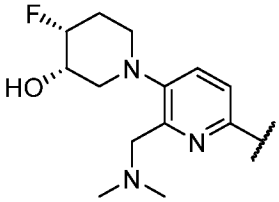
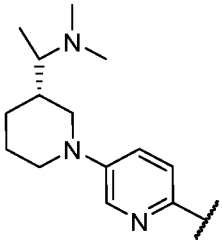
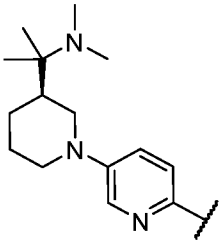
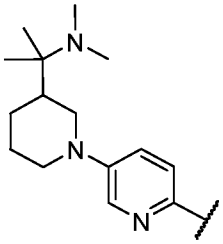
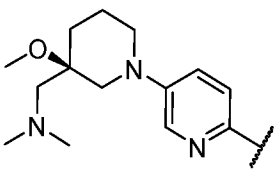
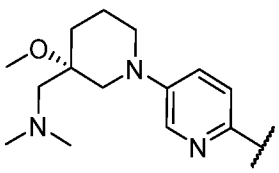
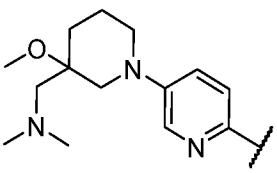
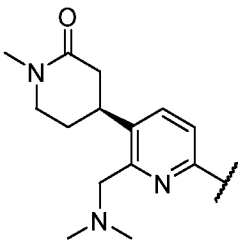
,

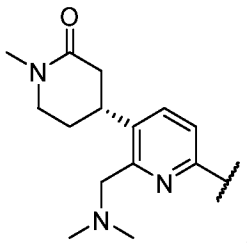
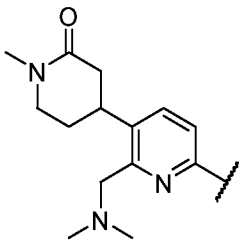
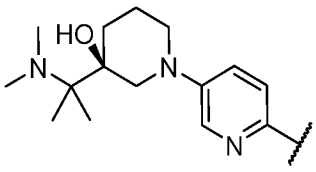
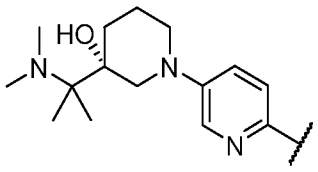
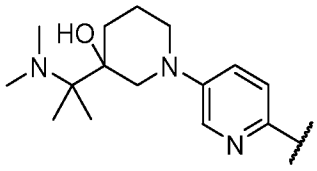
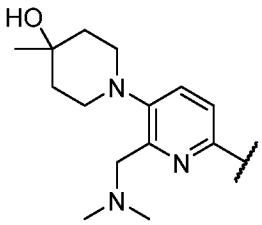
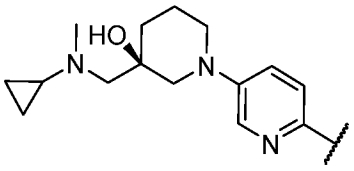
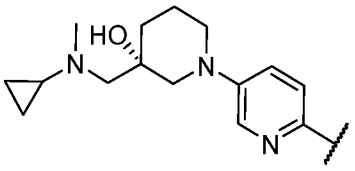
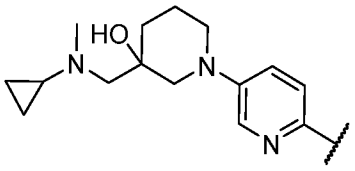
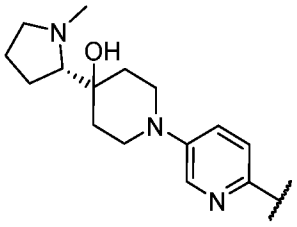
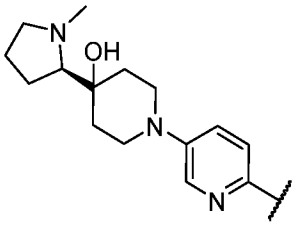
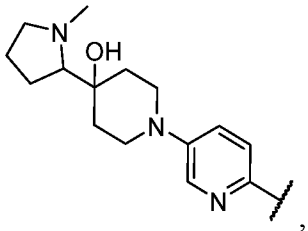
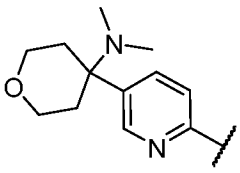
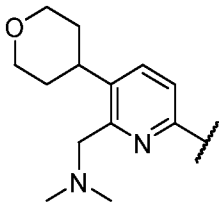
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,





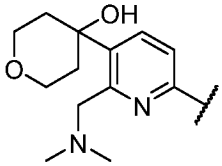
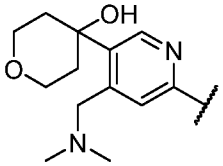
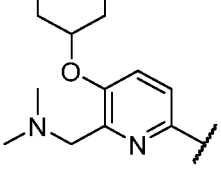
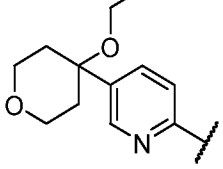
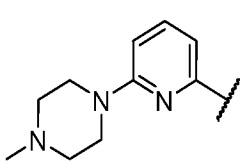
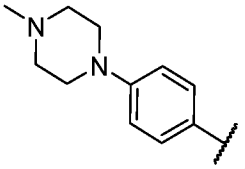
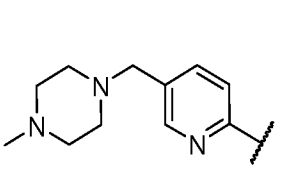
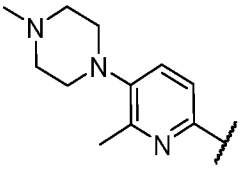
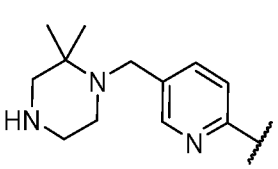
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,
 ,

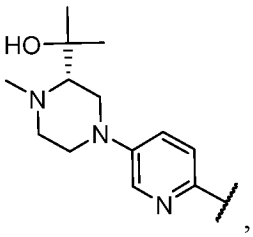
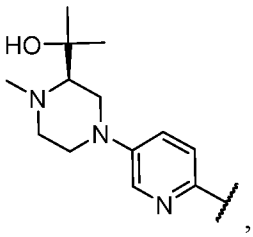
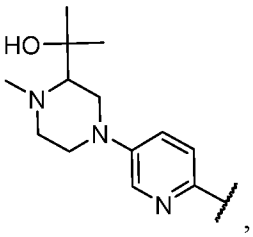
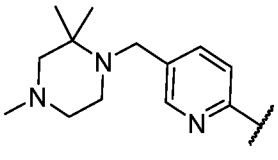
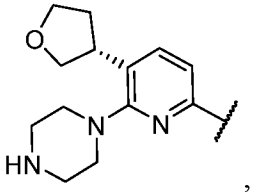
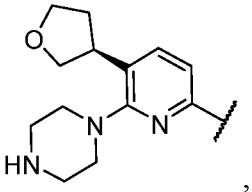
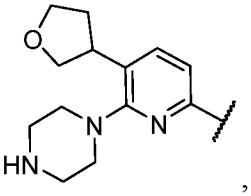
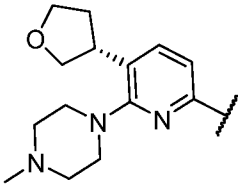
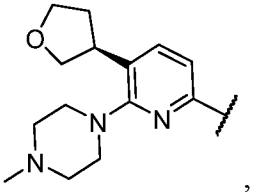
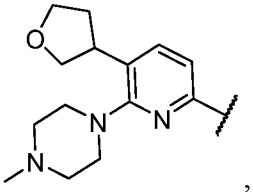
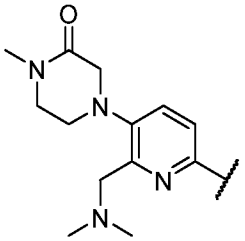
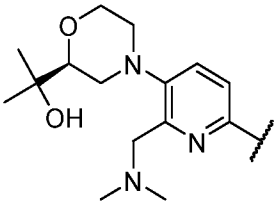
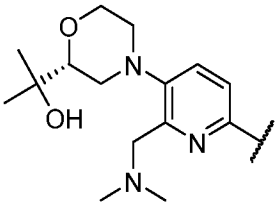
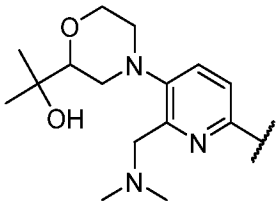
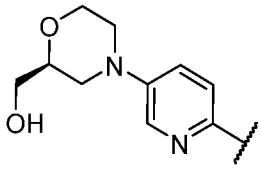
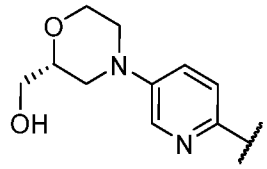
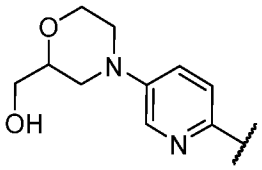
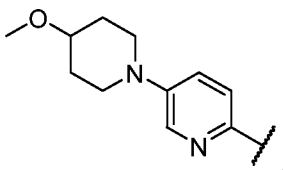
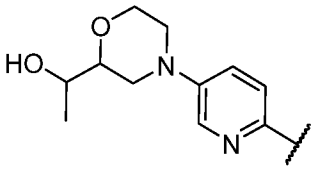
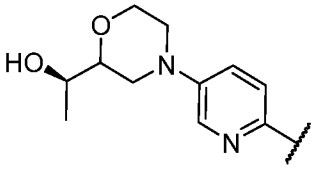
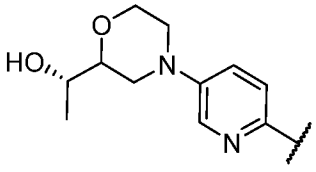
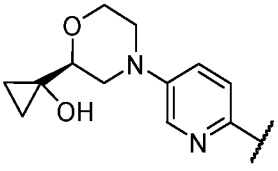
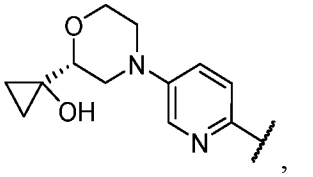
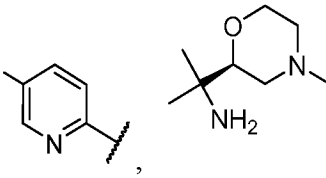
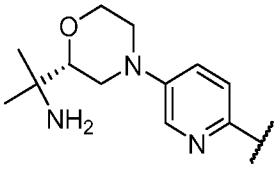

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

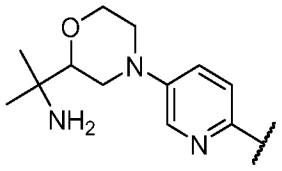
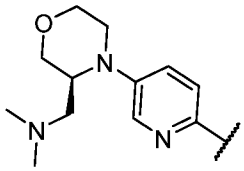
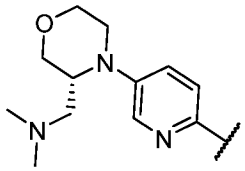
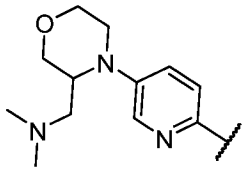
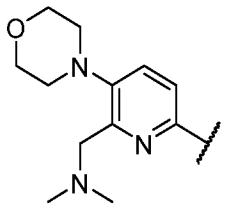
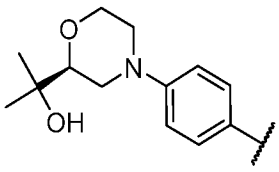
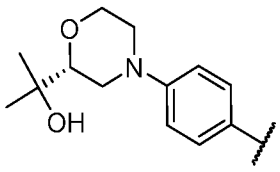
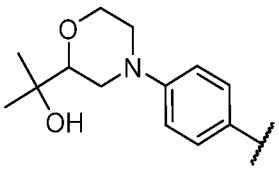
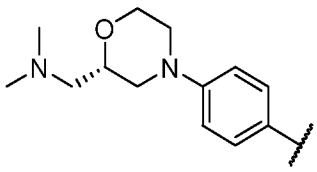
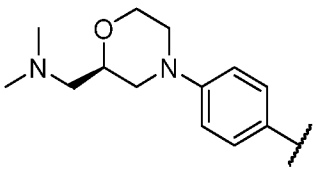
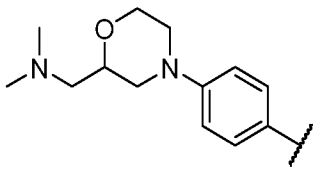
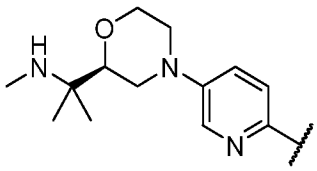
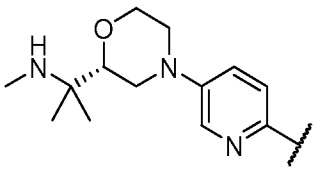
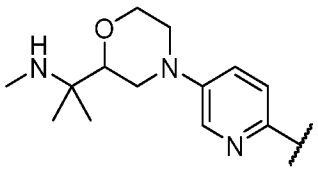
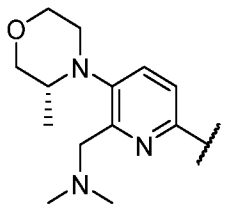
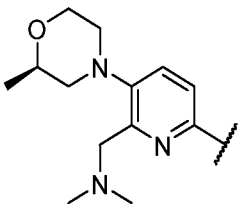
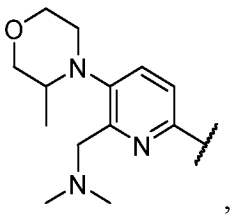
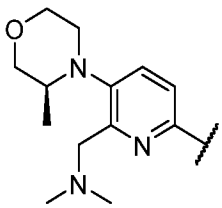
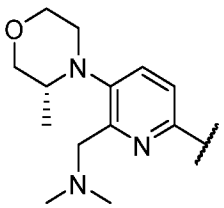
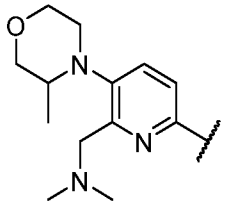
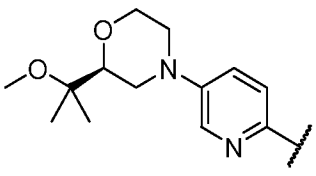
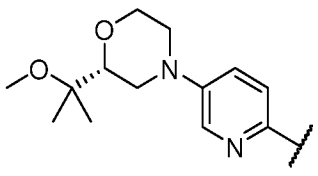
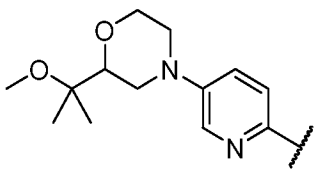
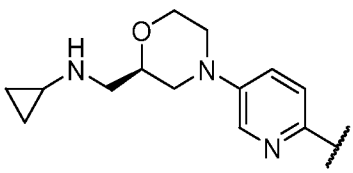
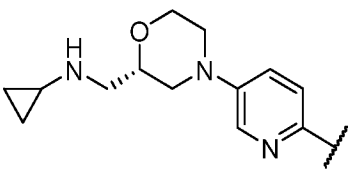

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

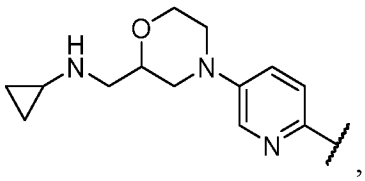
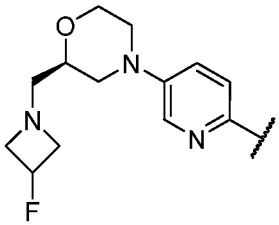
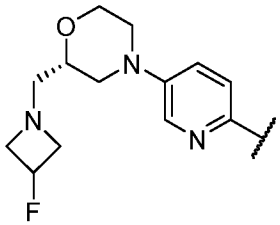
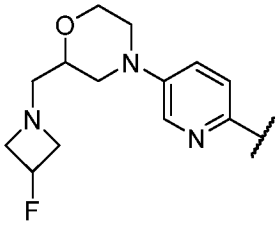
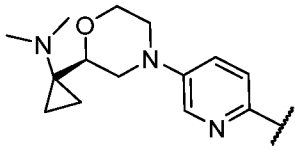
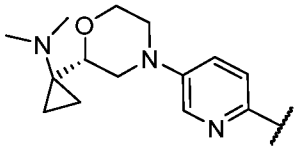
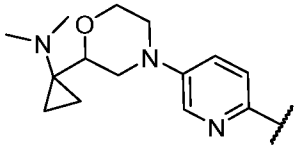
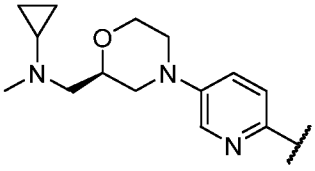
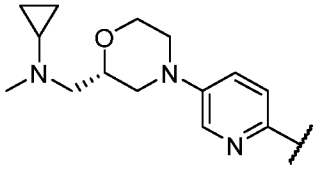
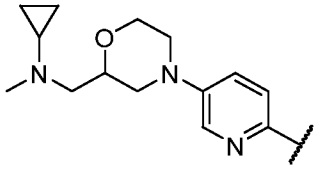
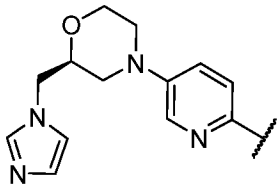
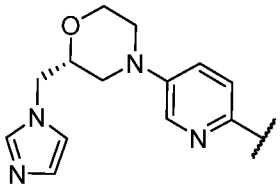
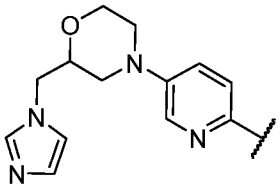
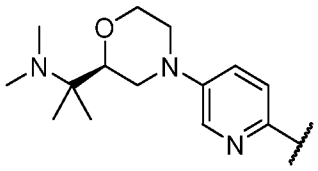
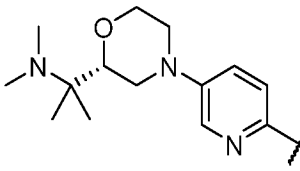
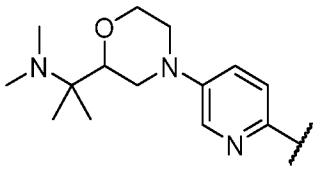
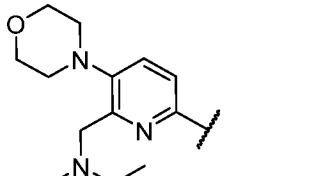
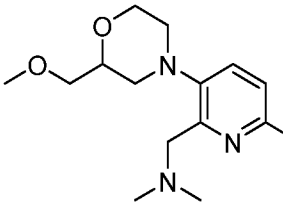
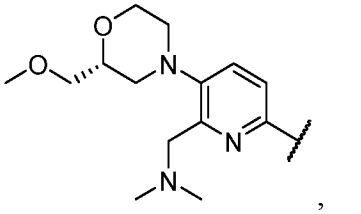
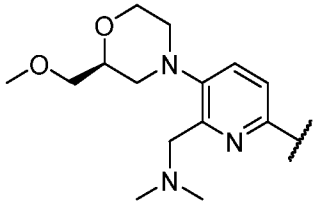
,

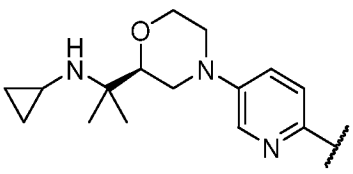
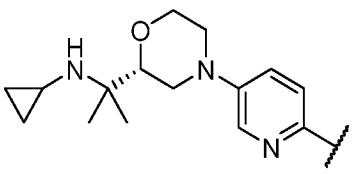
,

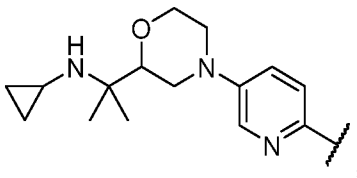
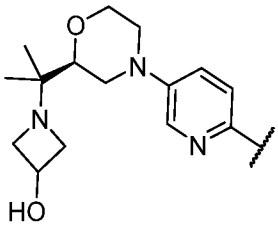
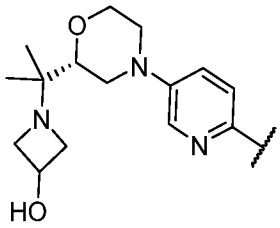
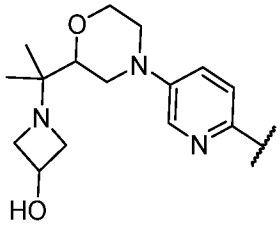
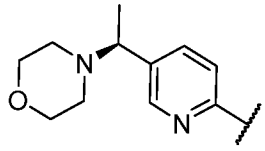
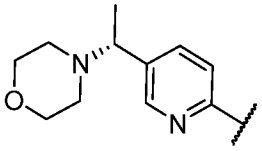
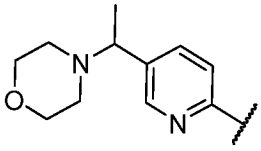
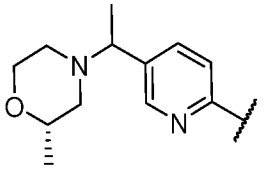
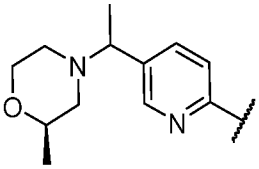
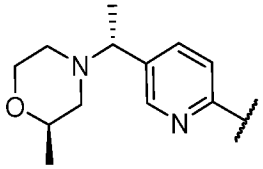
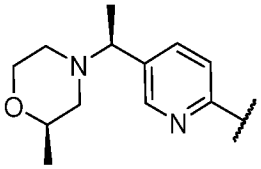
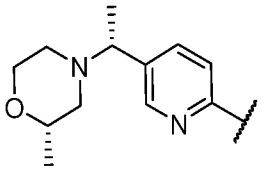
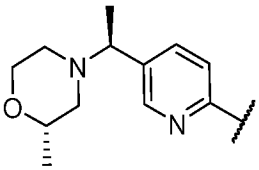
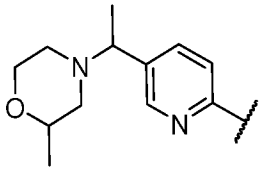
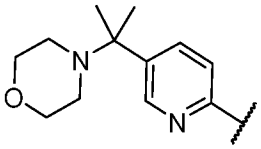
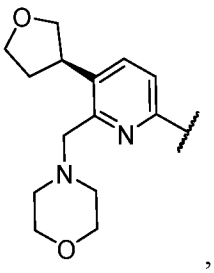
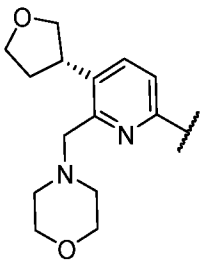
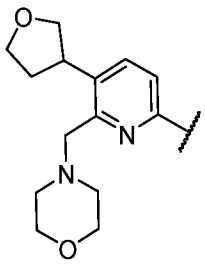
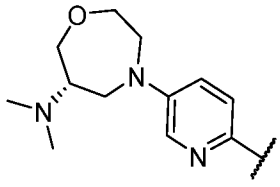
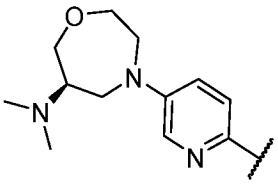
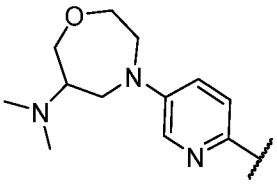
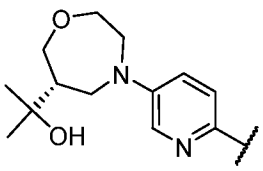
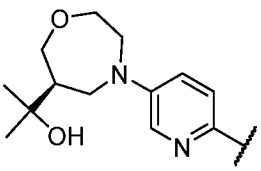
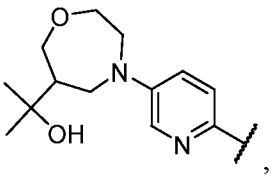
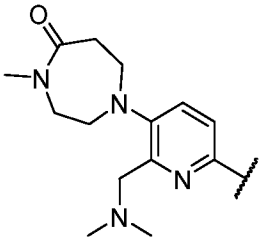
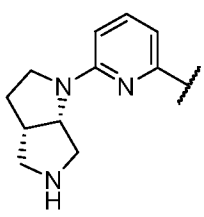
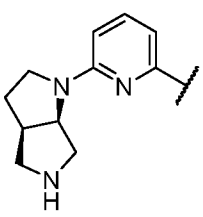
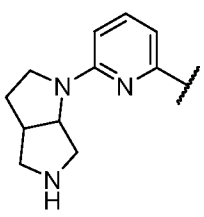
,

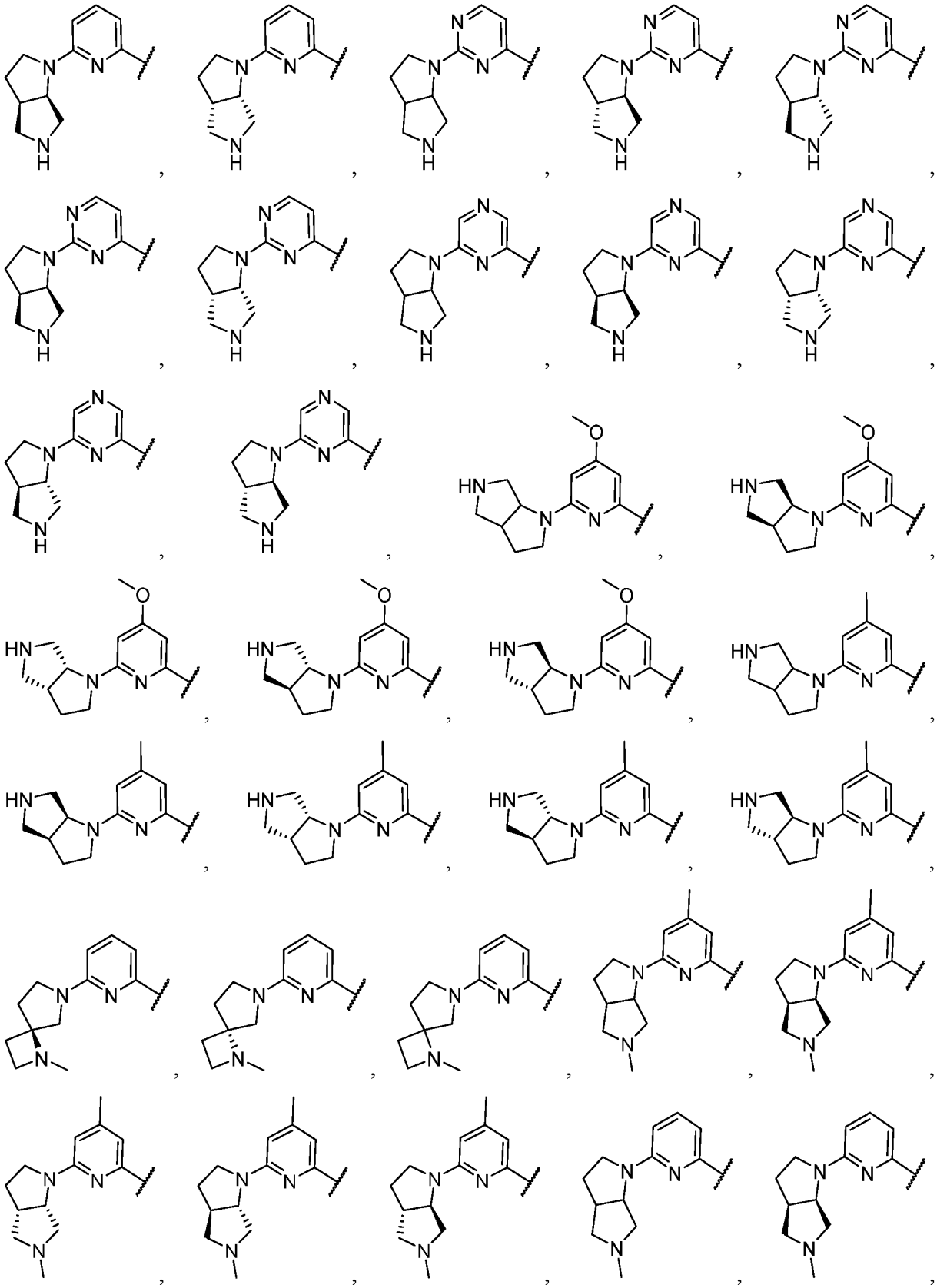
,

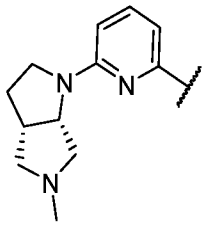
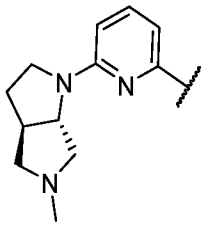
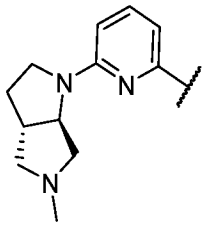
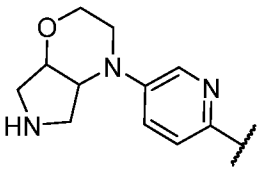
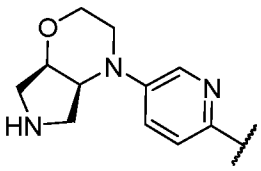
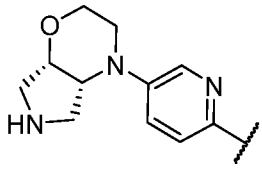
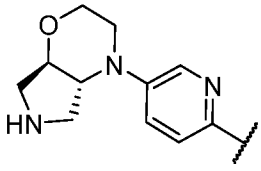
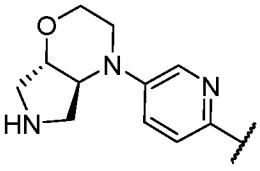
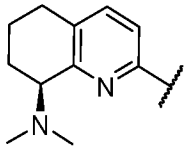
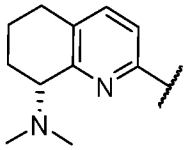
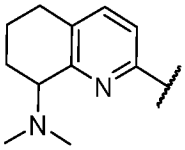
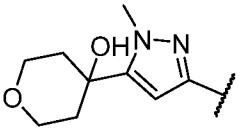
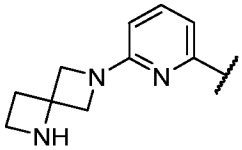
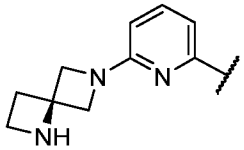
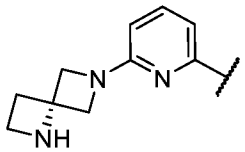
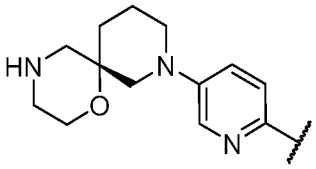
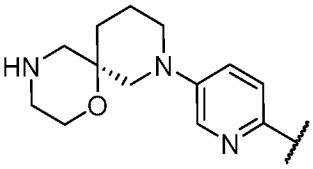
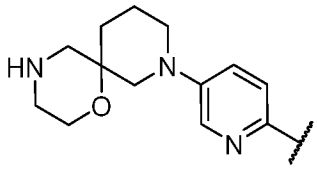
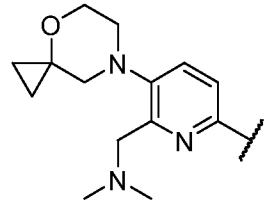
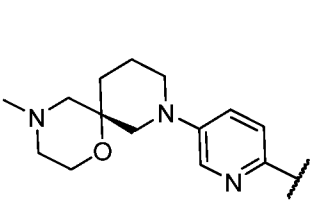
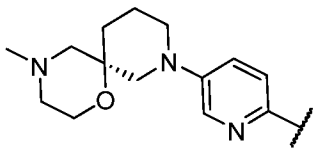
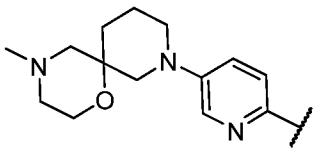
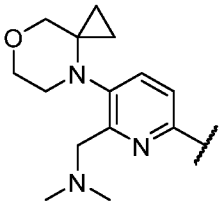
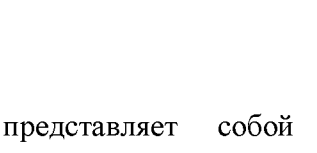
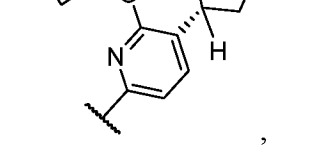
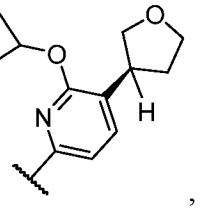

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,



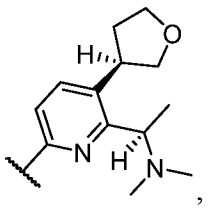
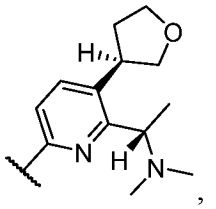
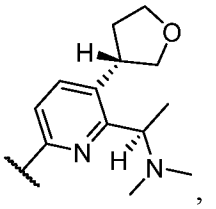
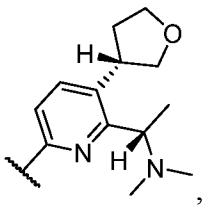
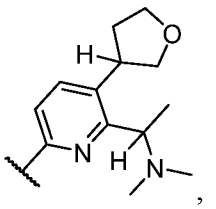
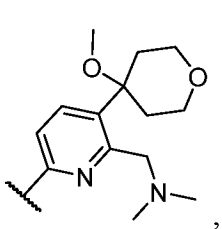
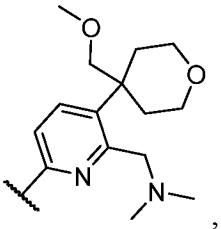
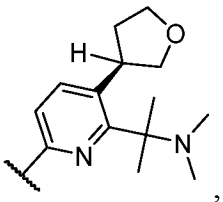
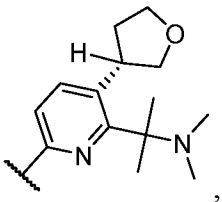
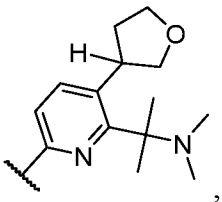
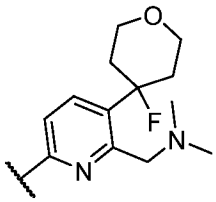
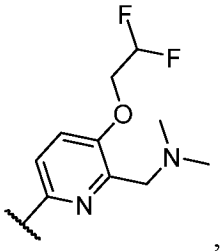
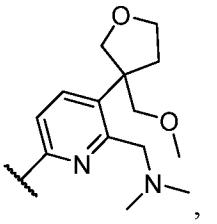
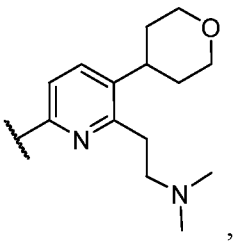
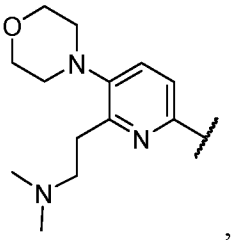
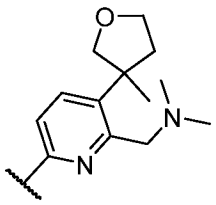
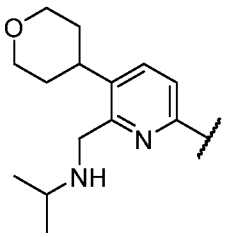
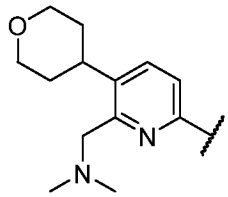
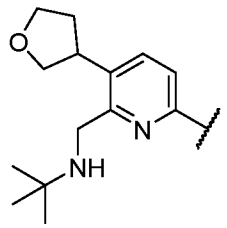
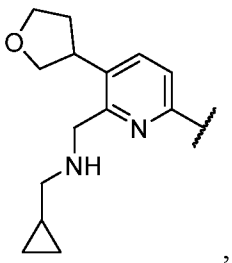
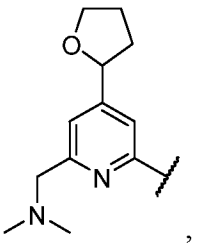
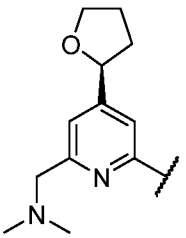
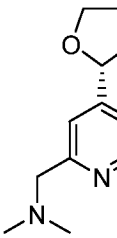
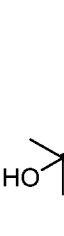

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[0073] В некоторых вариантах реализации R^1 совместно с его заместителями R^C представляет собой

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

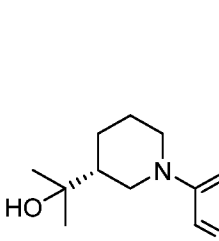
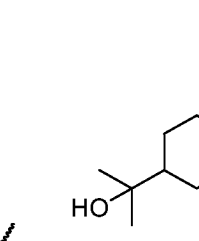
,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

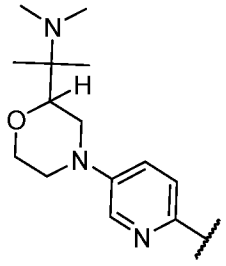
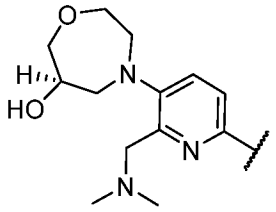
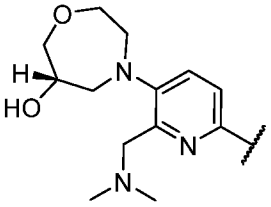
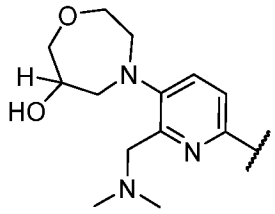
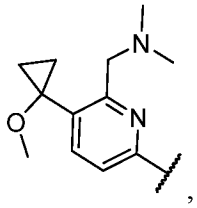
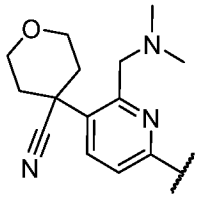
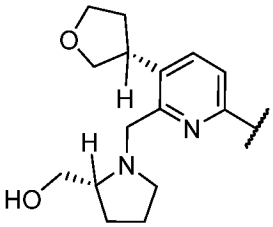
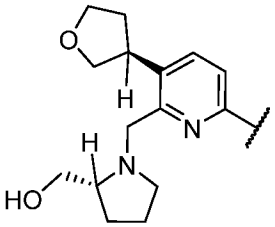
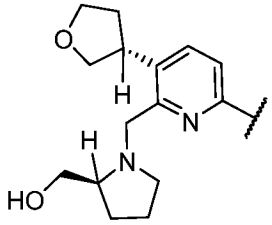
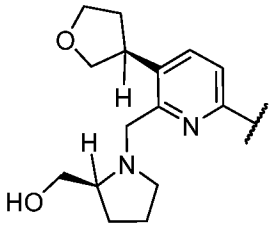
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

или

.

[0074] В некоторых вариантах реализации R^1 выбран из значений, указанных в таблице **1** выше.

[0075] Как в целом указано выше, R^2 представляет собой 6-11-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное конденсированное, мостиковое или спиро бициклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из которых замещен q заместителями R^C.

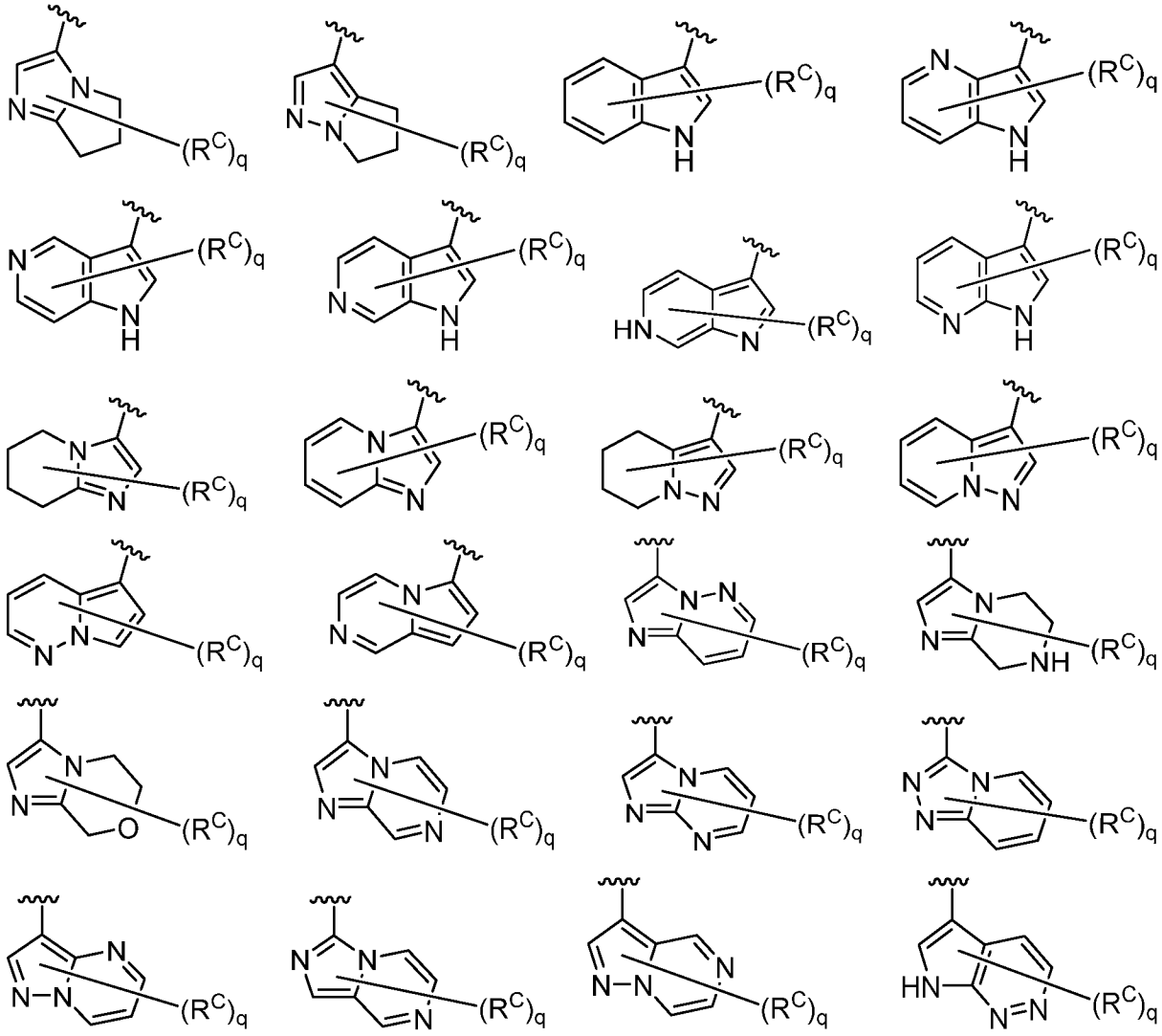
[0076] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 6-11-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное конденсированное, мостиковое или спиро бициклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; замещенное q заместителями R^C.

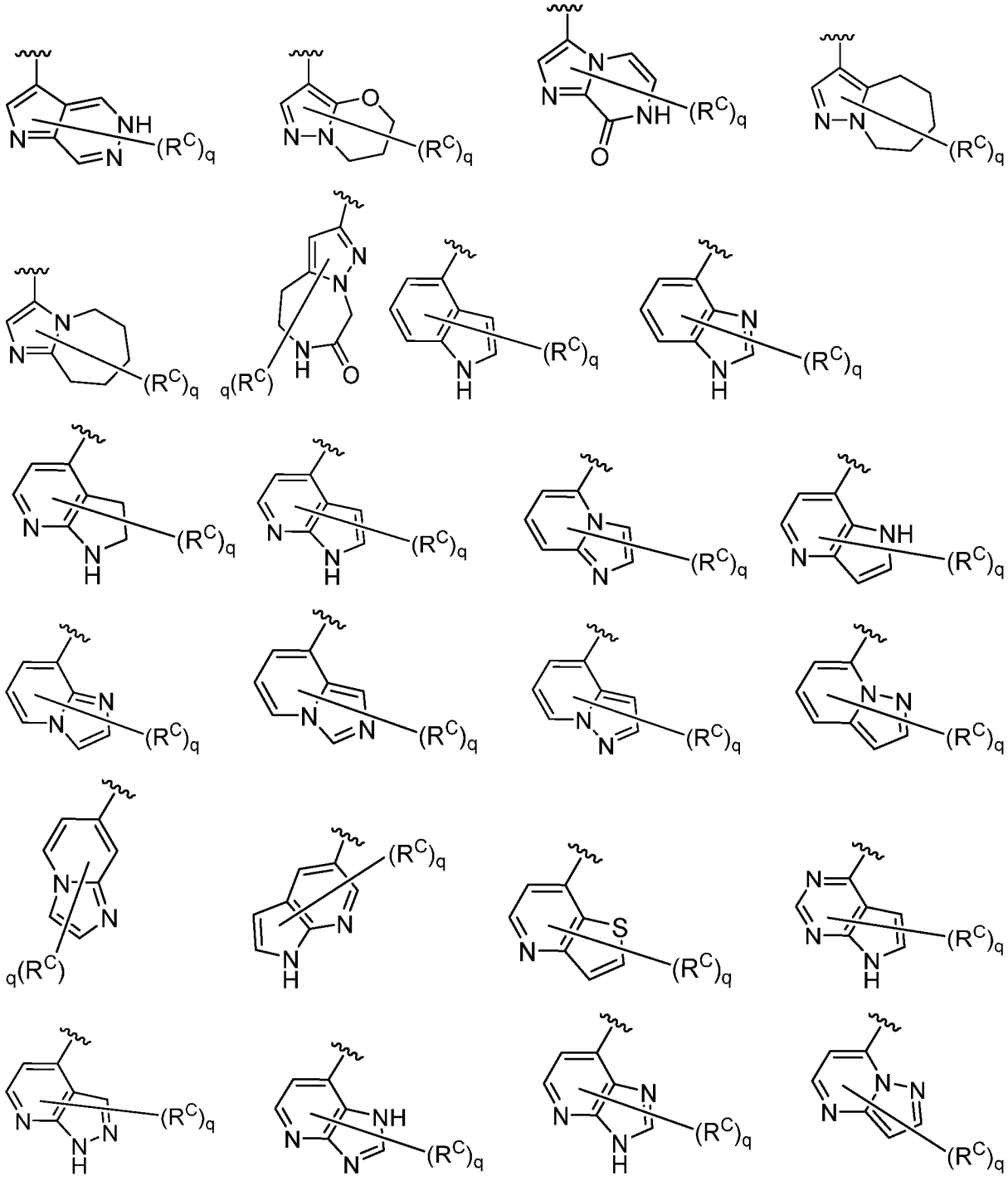
[0077] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 7-10-членное конденсированное бициклическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота; каждый из указанных вариантов замещен q заместителями R^C.

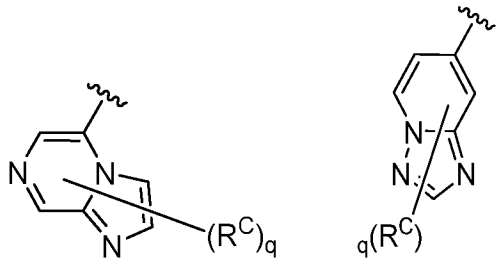
[0078] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой 9-членное конденсированное бициклическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота; каждый из указанных вариантов замещен q заместителями R^C; где каждый R^C независимо

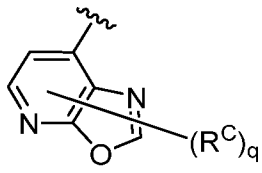
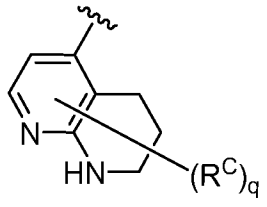
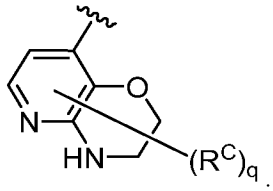
представляет собой галоген, –CN, –OR,–C(O)NR_2, -NR_2; или каждый R^C независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; и 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного конденсированного, мостикового или спиро бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; где каждый R^C независимо необязательно замещен r заместителями R и s заместителями R^D.

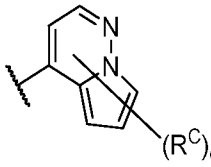
[0079] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой

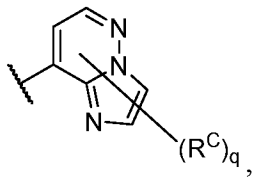
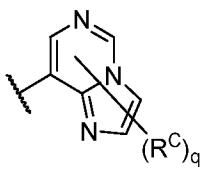
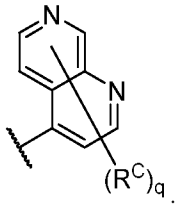


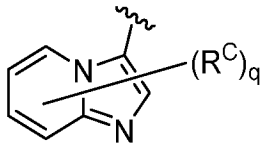
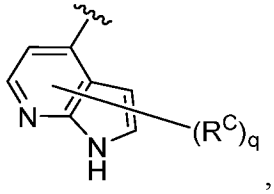
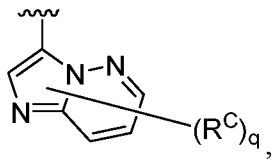
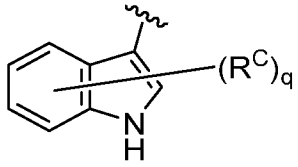
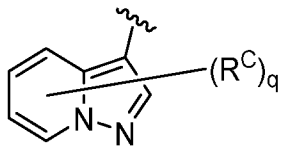
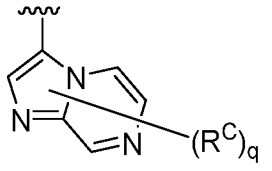
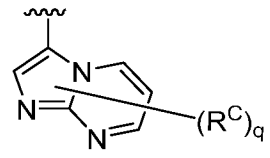




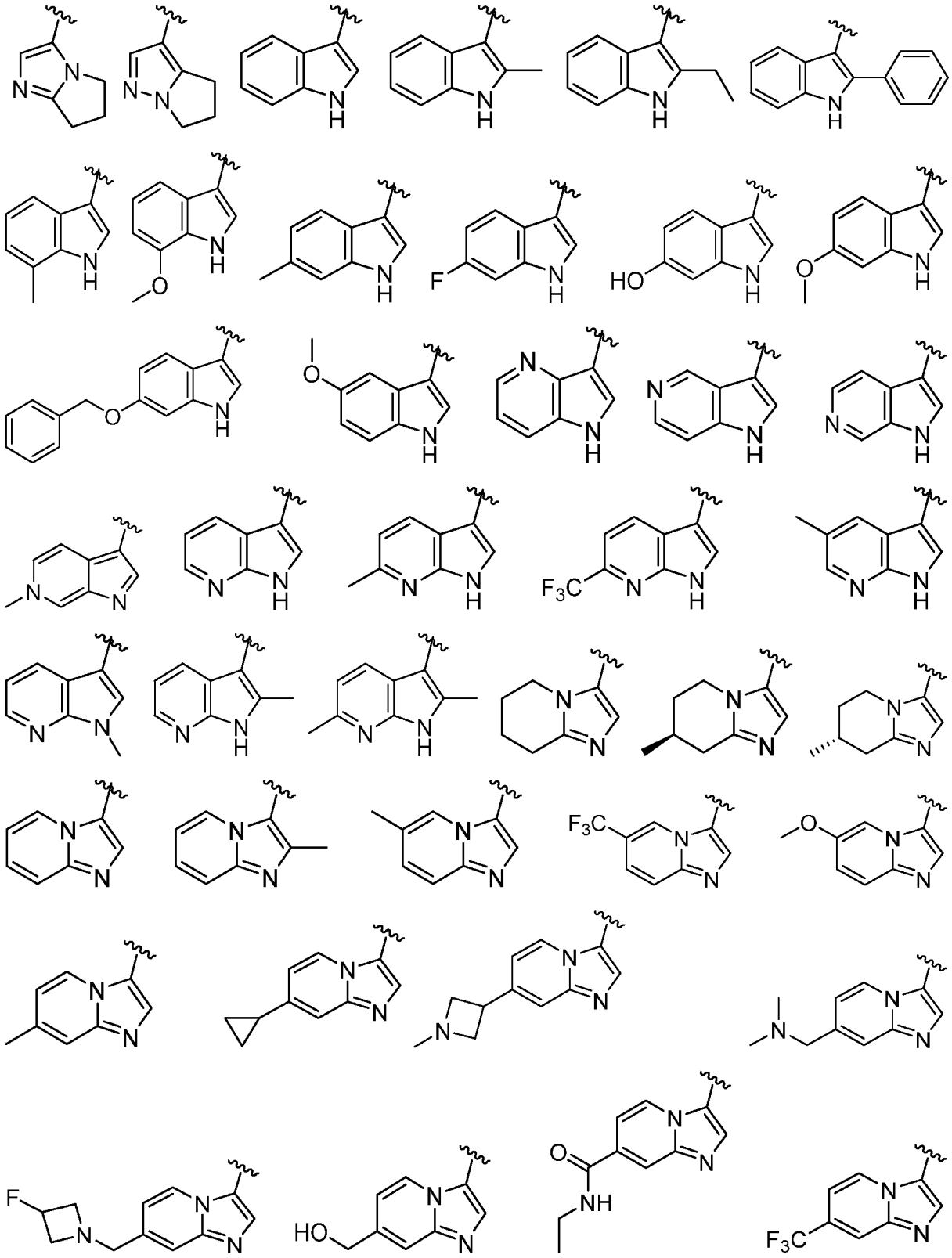


или

.

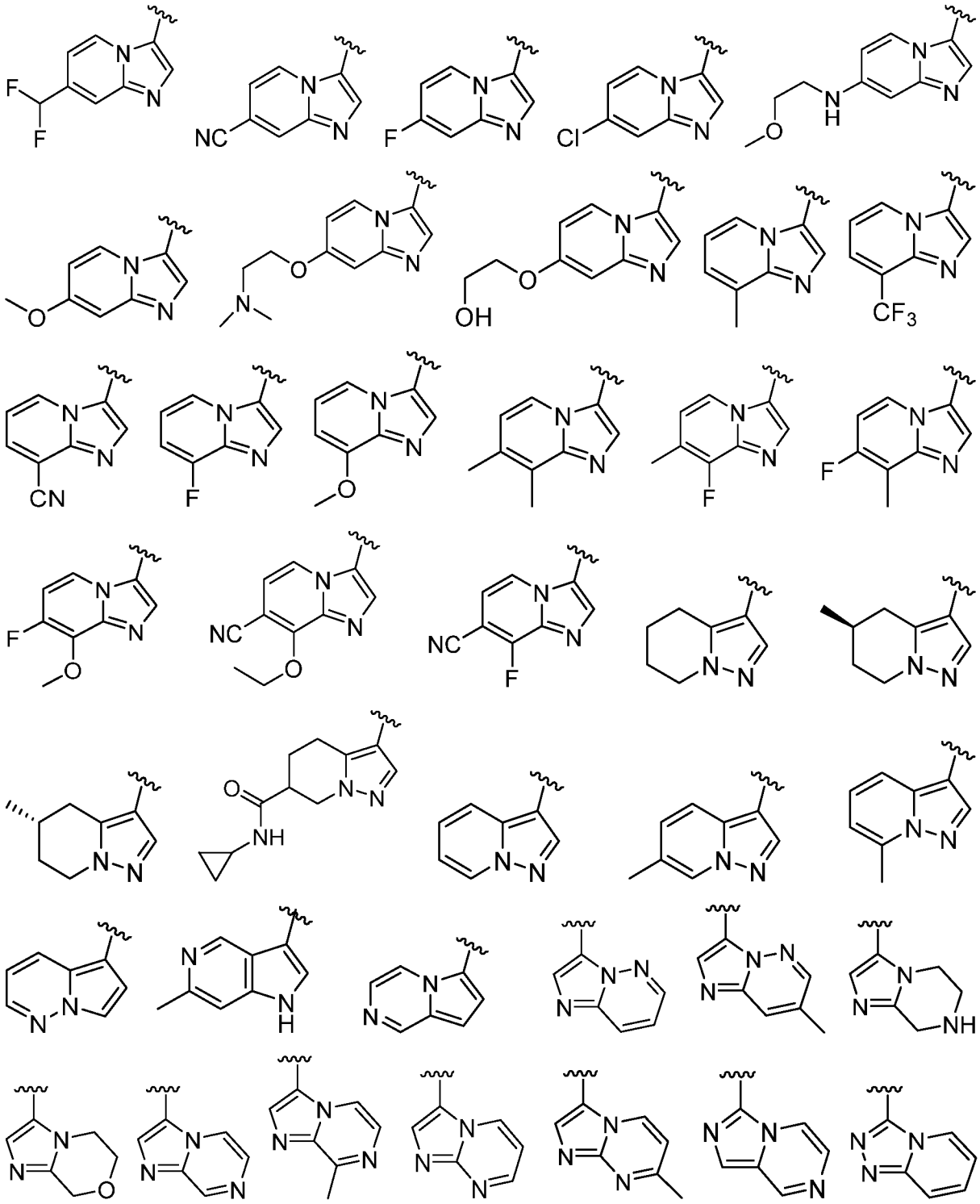


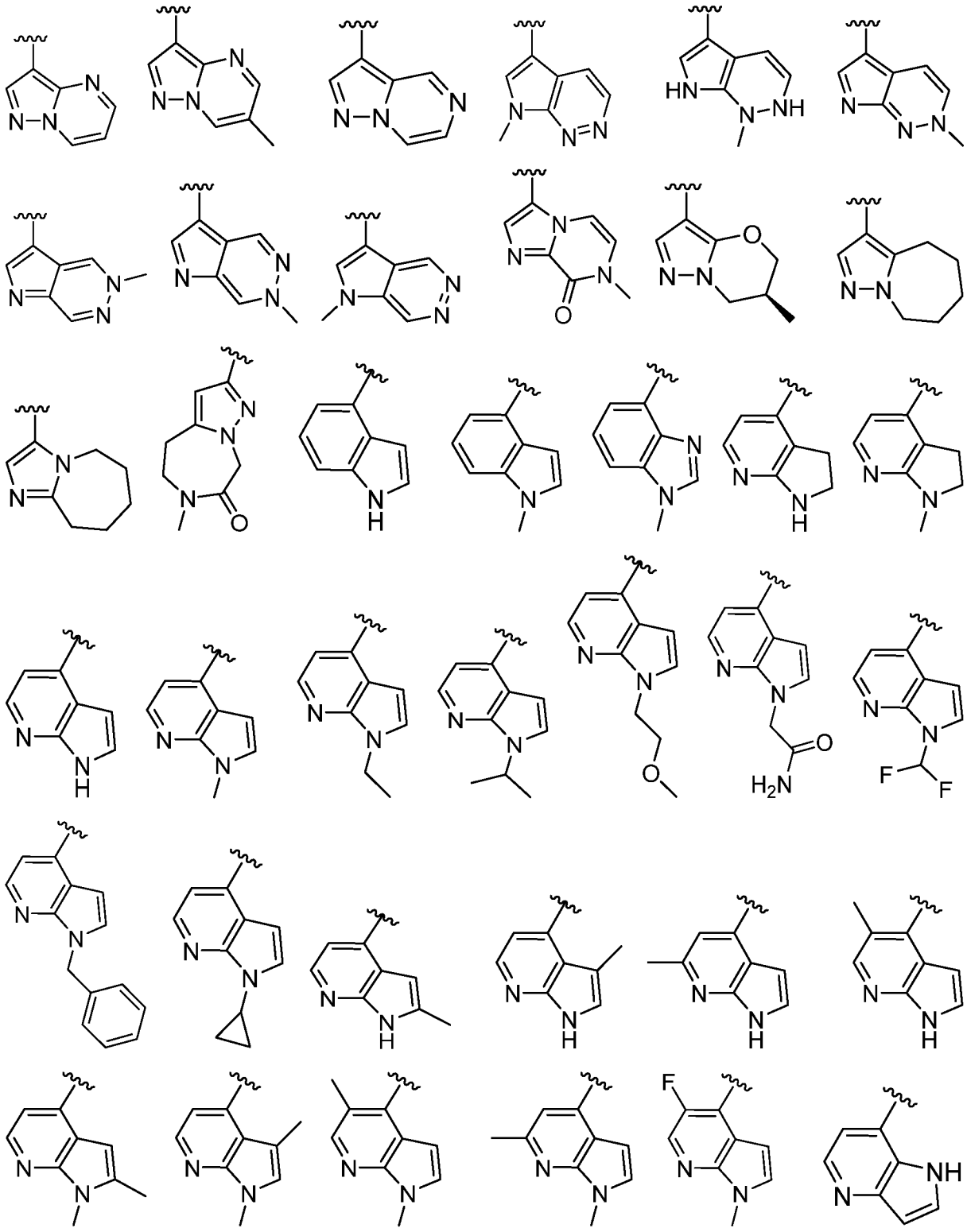
[0080] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой

,

или

.

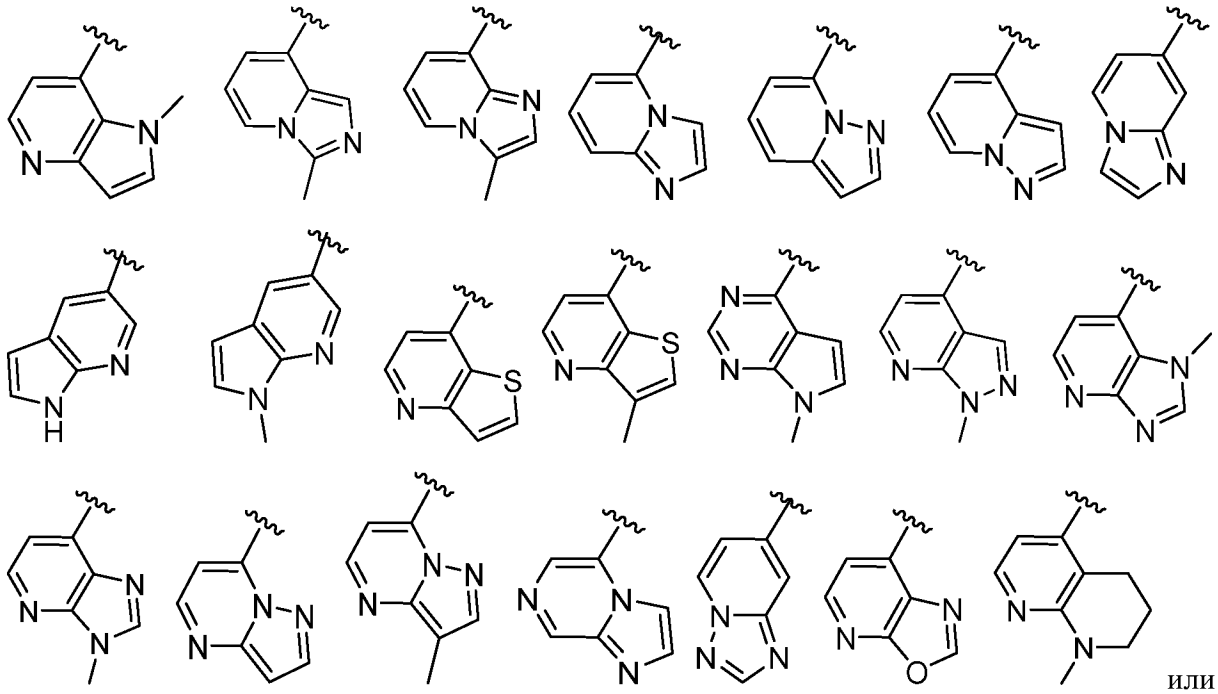
[0081] В некоторых вариантах реализации R^2 представляет собой

,

,

,

,

,

или

.

[0082] В некоторых вариантах реализации R^2 совместно с его заместителями R^C представляет собой

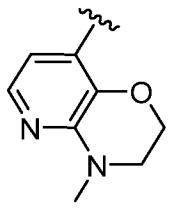




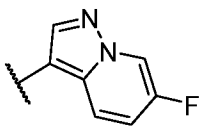
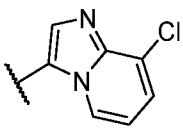
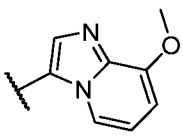
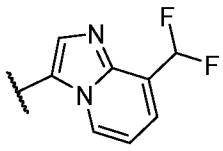


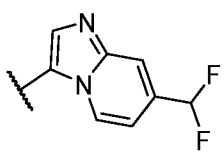
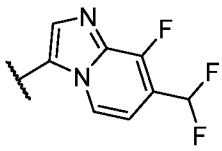
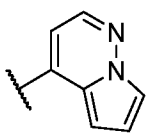
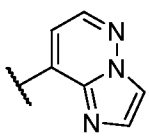
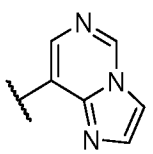
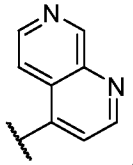


или



.

[0083] В некоторых вариантах реализации R^2 совместно с его заместителями R^C представляет собой  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  или  .

[0084] В некоторых вариантах реализации R^2 выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[0085] Как в целом описано выше, каждый R^3 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

[0086] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой водород. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу.

[0087] В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой  . В некоторых вариантах реализации R^3 представляет собой  .

[0088] В некоторых вариантах реализации R^3 выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[0089] Как в целом описано выше, каждый R^C независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$; или каждый R^C независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; нафталенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждый из которых замещен r заместителями R и s заместителями R^D.

[0090] В некоторых вариантах реализации каждый R^C независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$; или каждый R^C независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; нафталенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[0091] В некоторых вариантах реализации каждый R^C представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$.

[0092] В некоторых вариантах реализации каждый R^C представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; нафталенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного

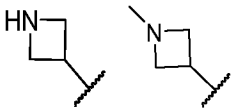
моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

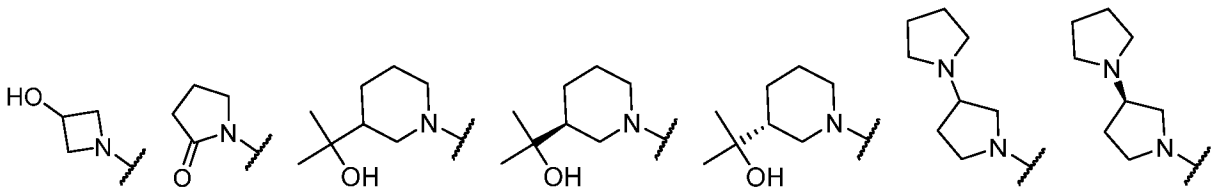
[0093] В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой 6-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное спироциклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое замещено r заместителями R и s заместителями R^D.

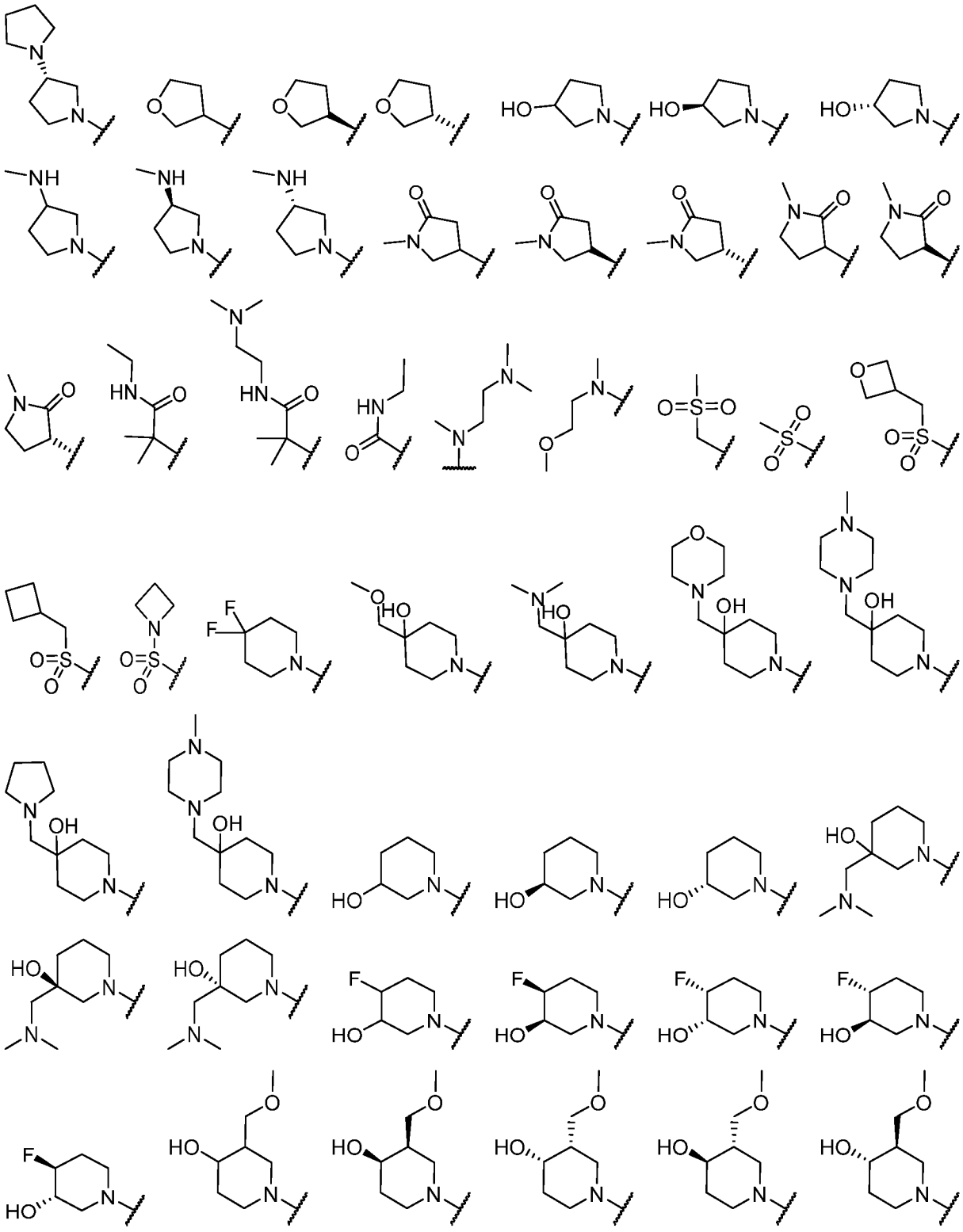
[0094] В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой 6-11-членное насыщенное или частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое замещен r заместителями R и s заместителями R^D.

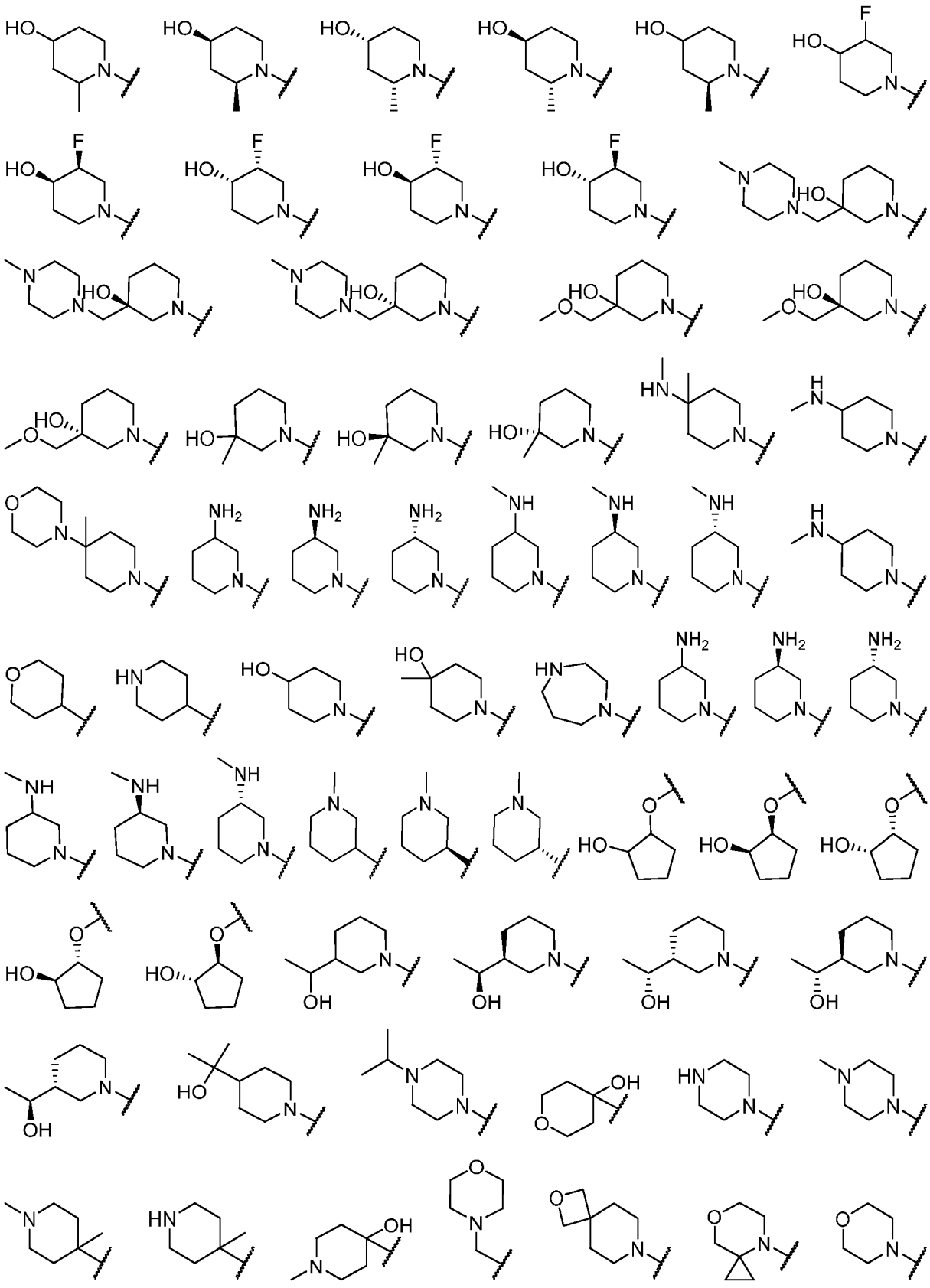
[0095] В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой метил, оксо, фтор или метокси.

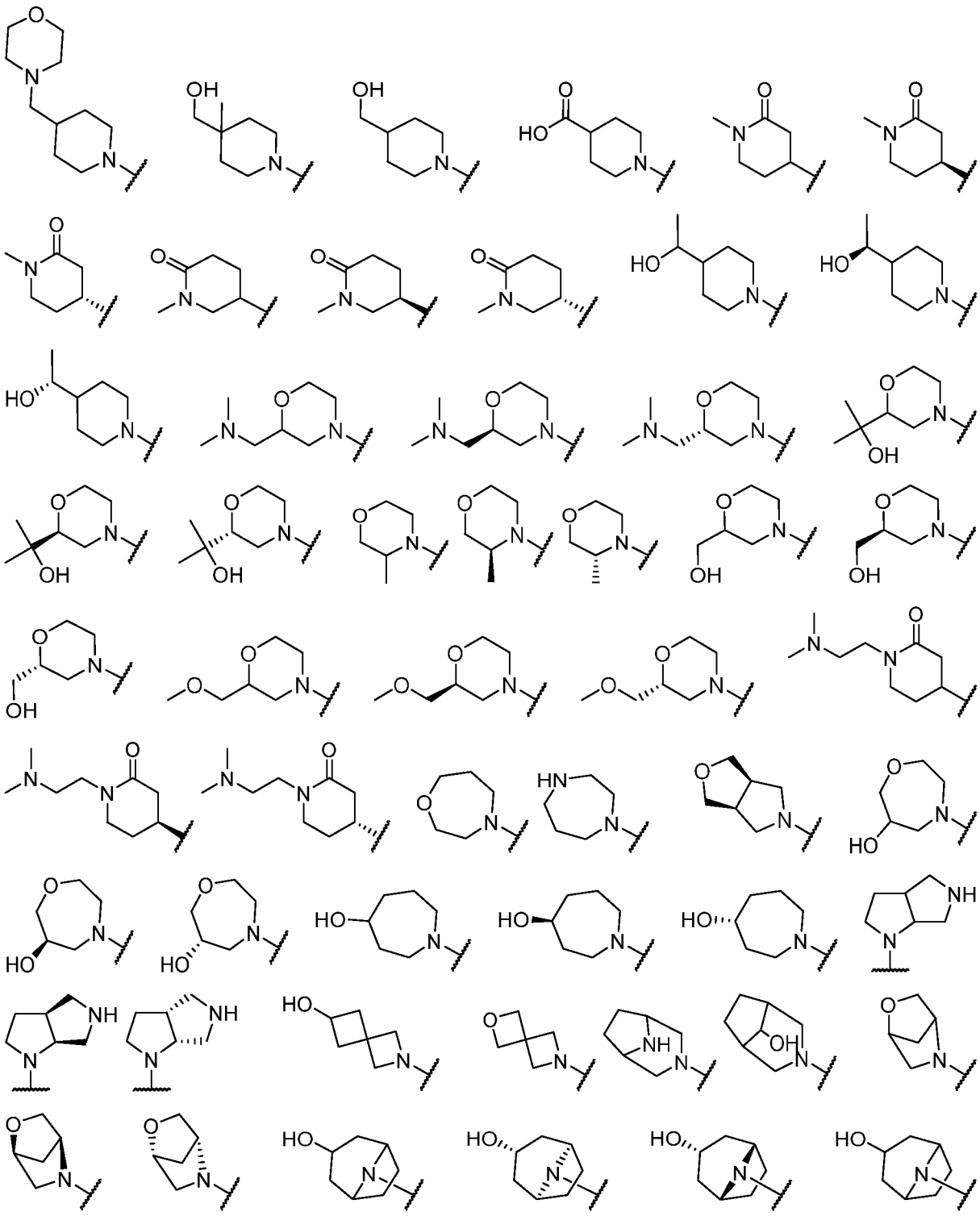
[0096] В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой

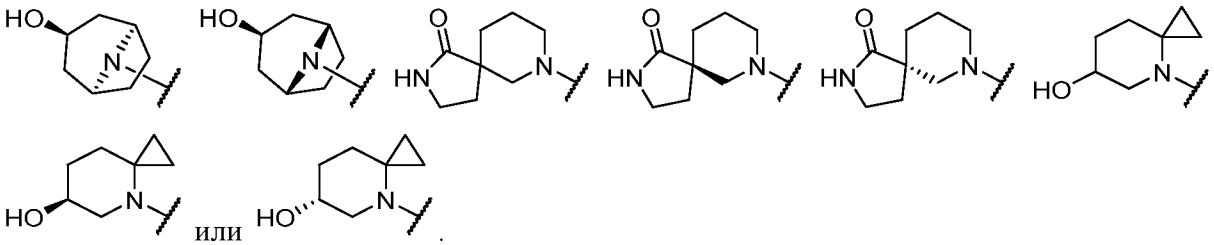








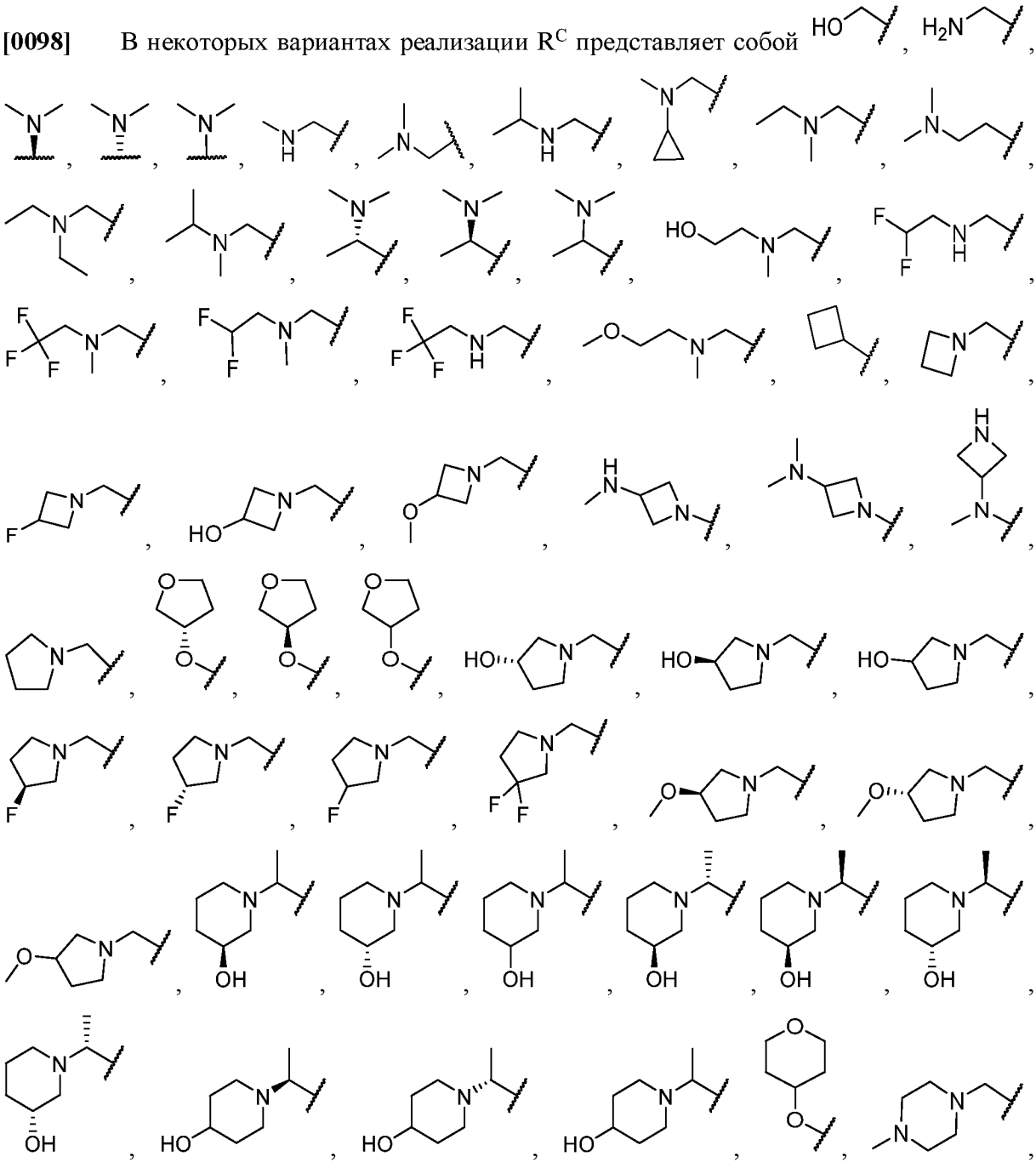


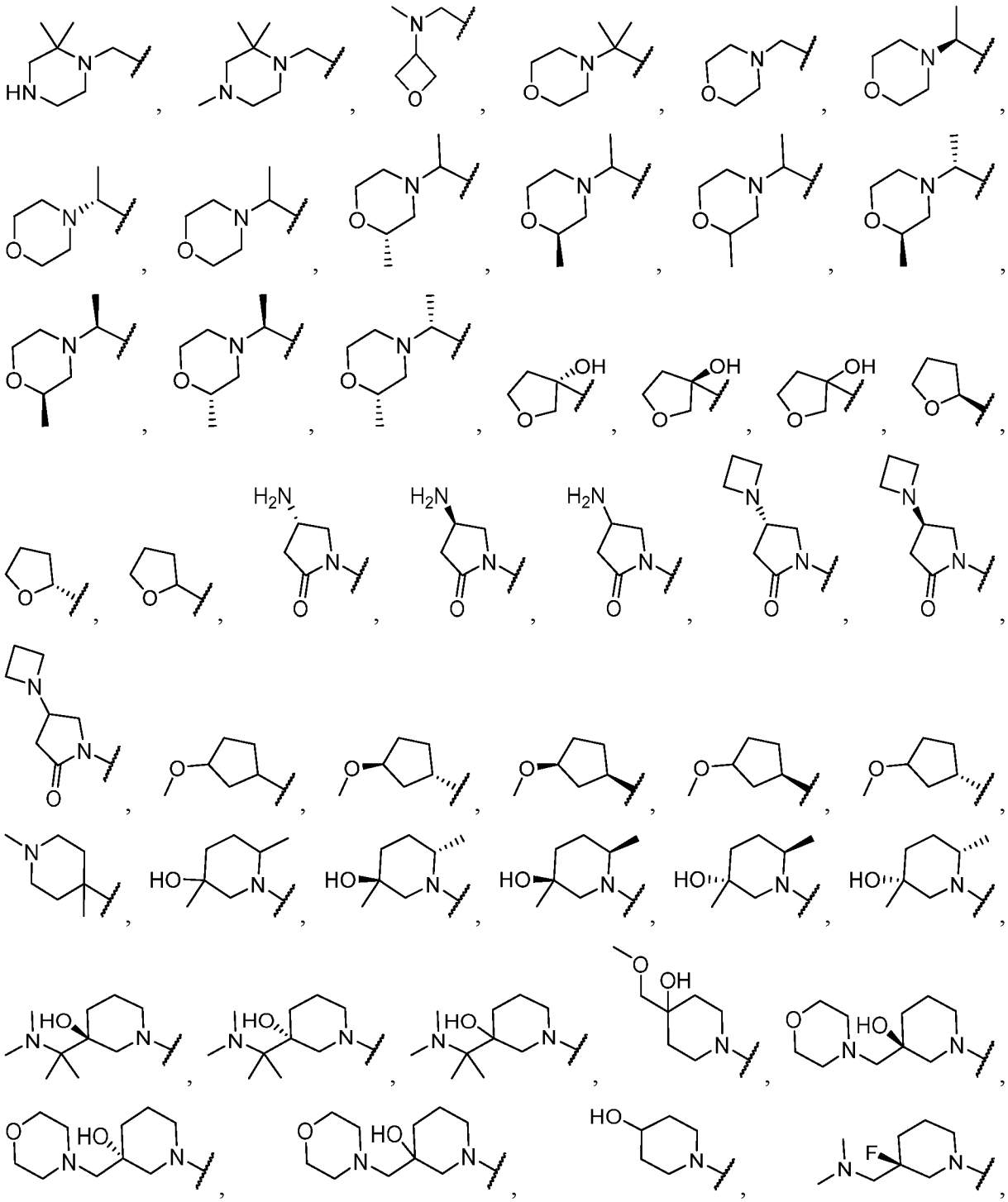


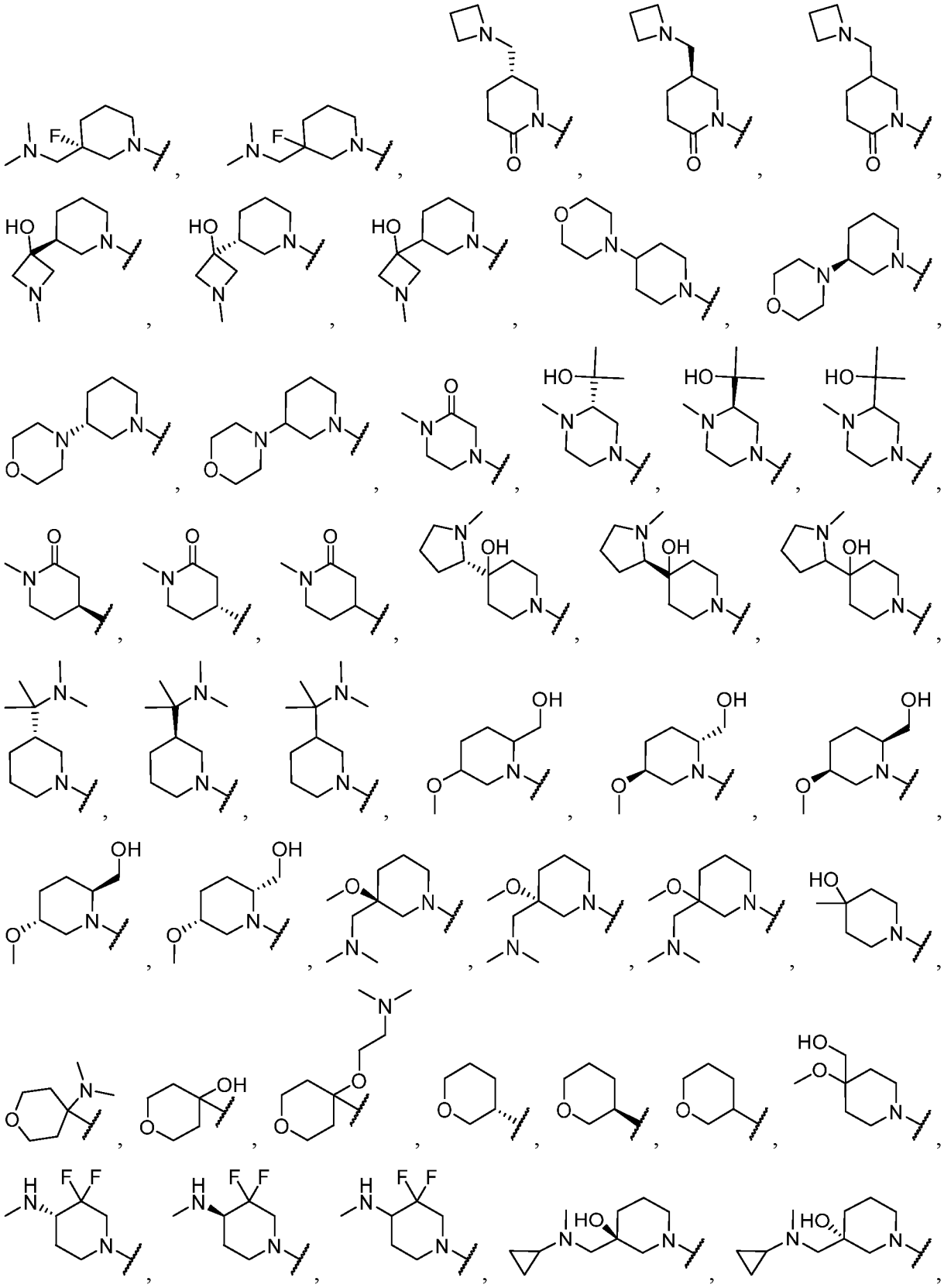
или

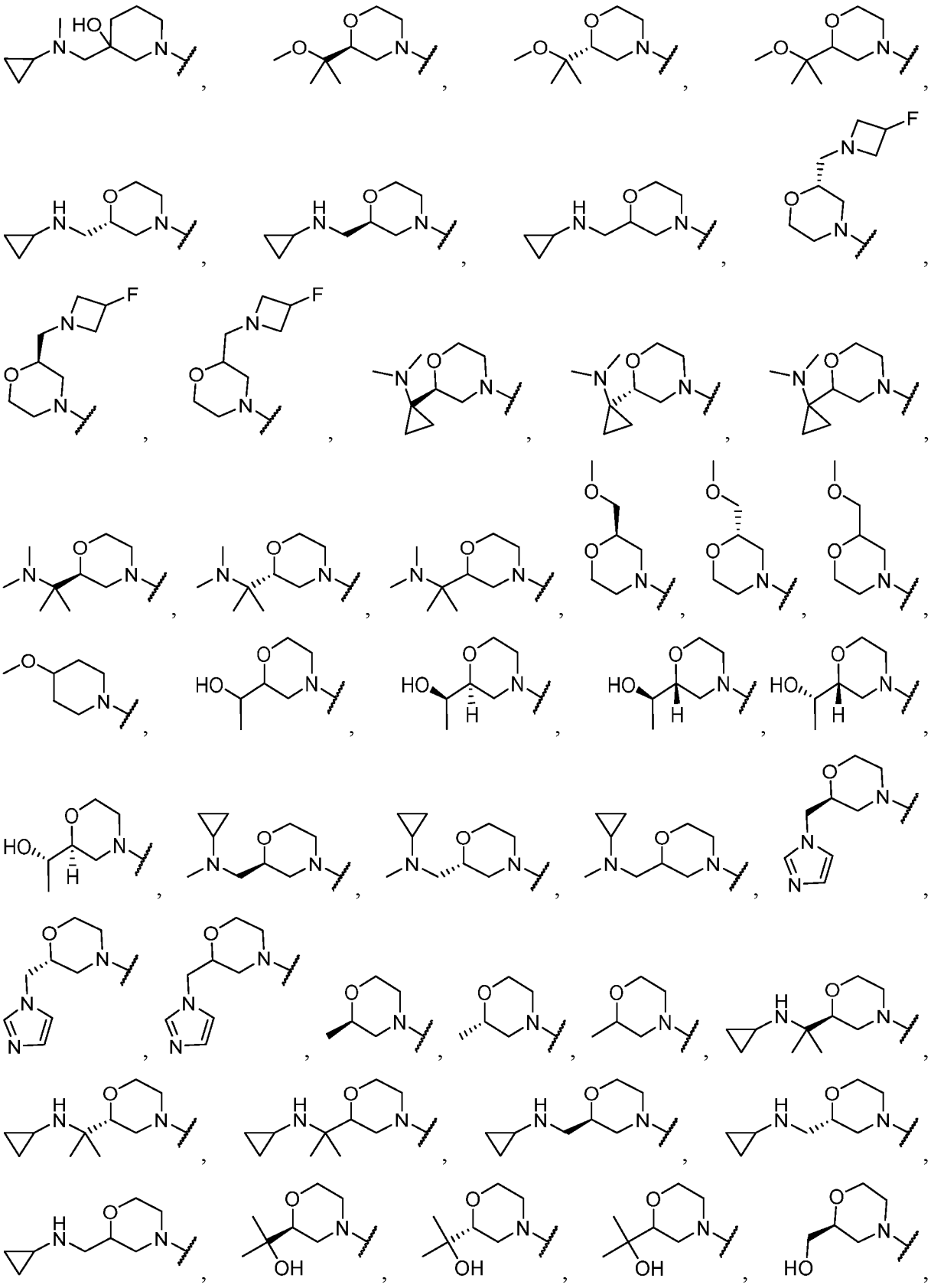
[0097] В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой $-CHF_2$ или хлор.

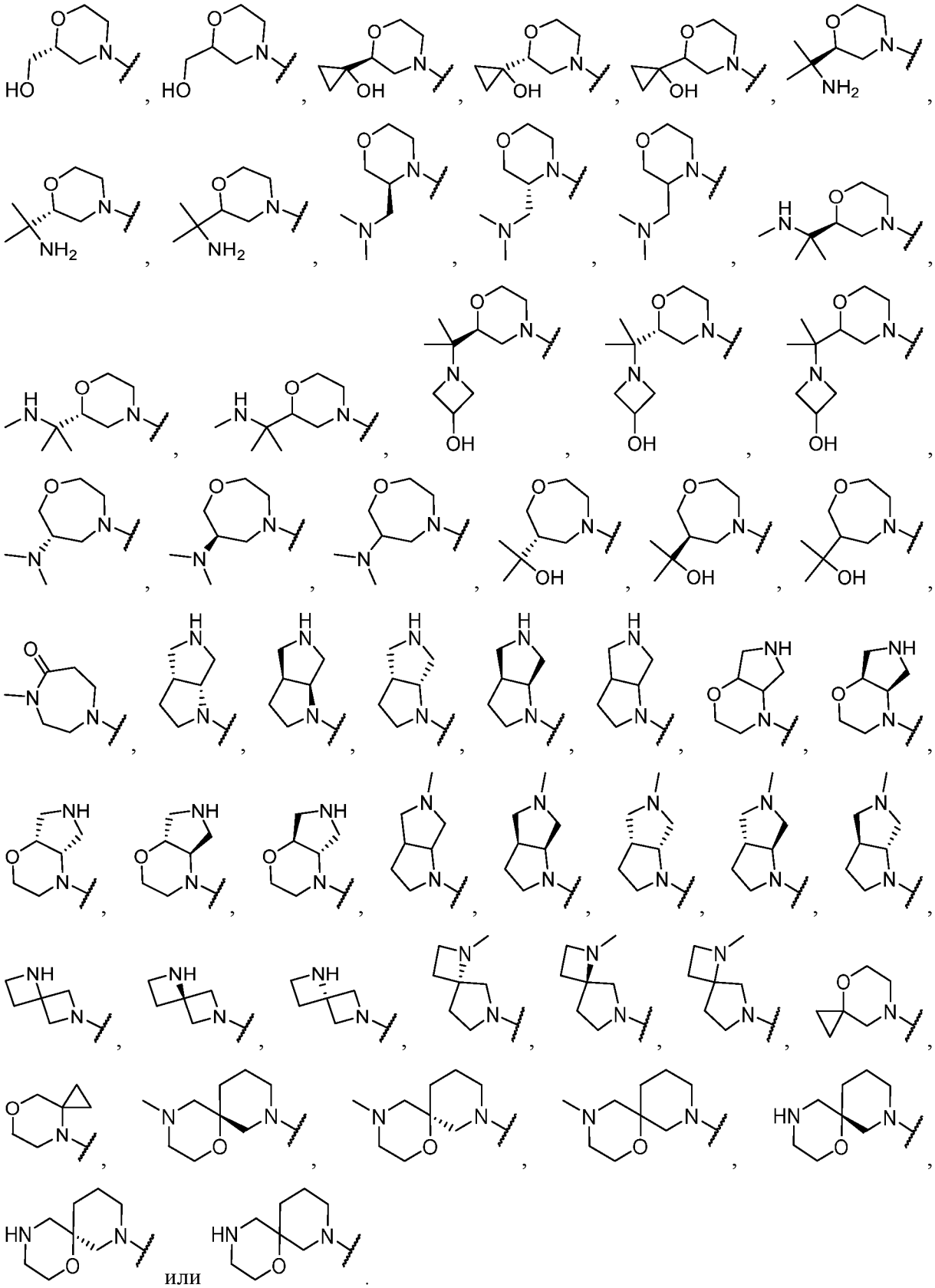
[0098] В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой



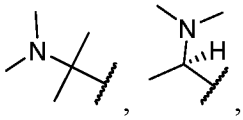
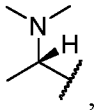
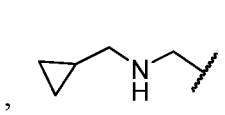
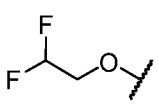
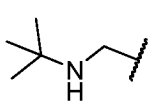
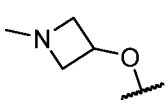
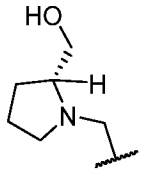
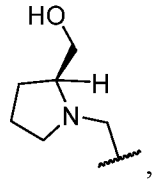
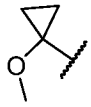
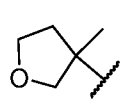
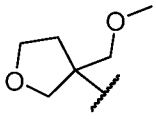
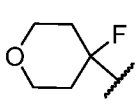
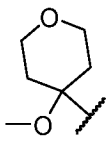
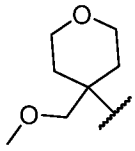
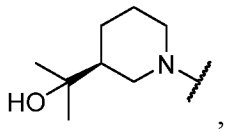
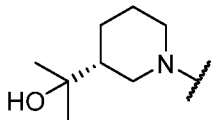
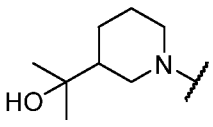
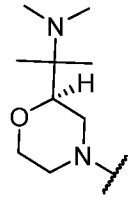
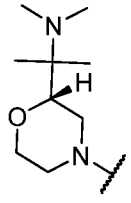
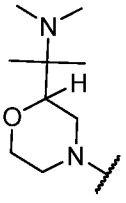








или

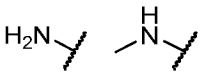
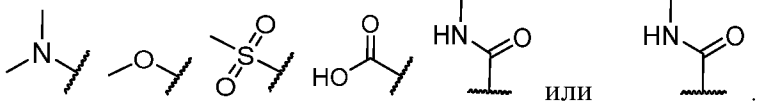
[0099] В некоторых вариантах реализации R^C представляет собой  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  или .

[00100] В некоторых вариантах реализации каждый R^C выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

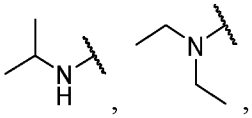
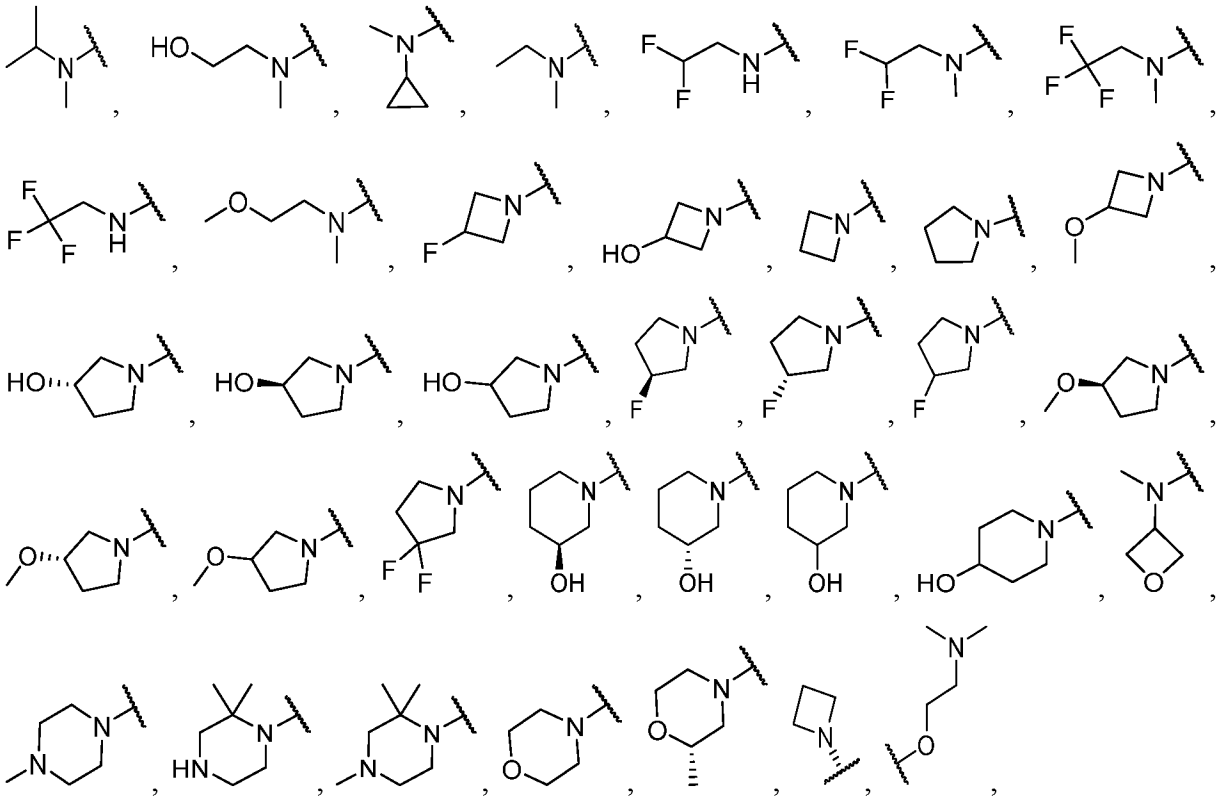
[00101] Как в целом определено выше, каждый R^D независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$.

[00102] В некоторых вариантах реализации R^D представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$.

[00103] В некоторых вариантах реализации R^D представляет собой гидрокси, фтор или метокси.

[00104] В некоторых вариантах реализации R^D представляет собой   или .

[00105] В некоторых вариантах реализации R^D представляет собой оксо.

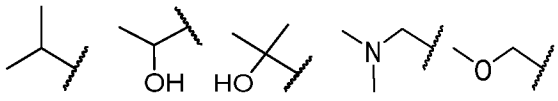
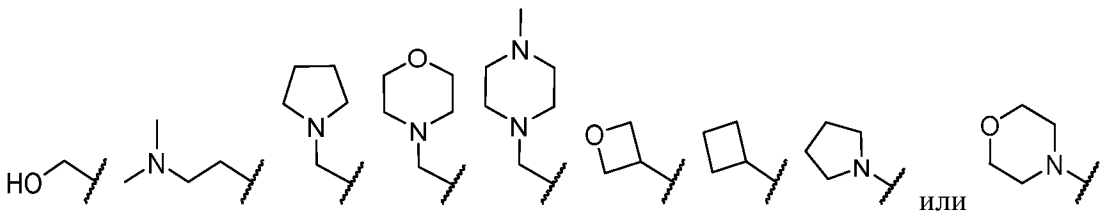
[00106] В некоторых вариантах реализации R^D представляет собой   .

[00107] В некоторых вариантах реализации R^D выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

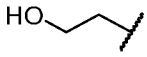
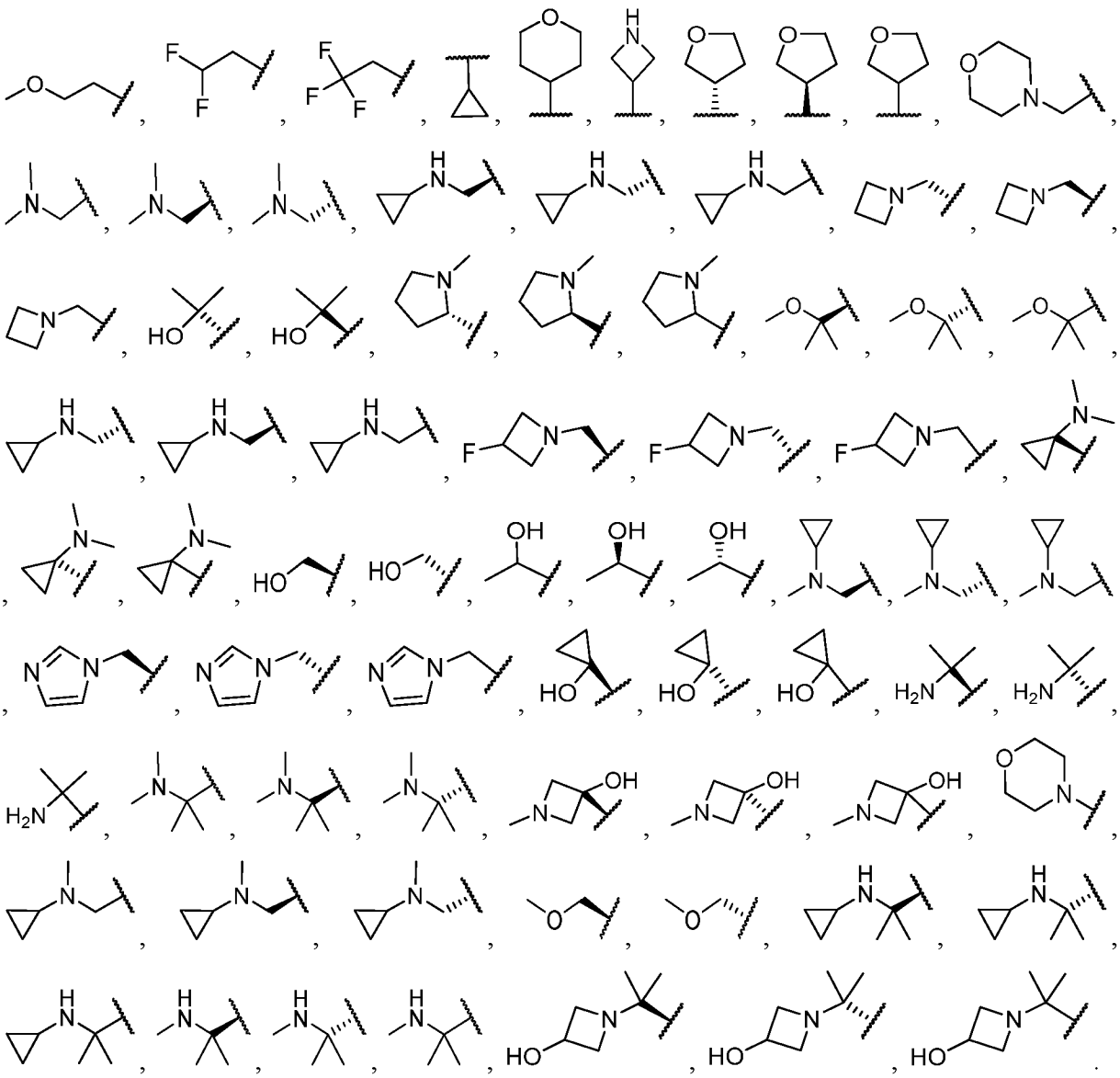
[00108] Как в целом определено выше, каждый R независимо представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; нафталенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2

гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или:

две группы R при одном и том же атоме азота совместно с указанным азотом образуют необязательно замещенное 4-7-членное моноциклическое насыщенное, частично ненасыщенное или гетероарильное кольцо, содержащее, помимо этого указанного атома азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членное бициклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 7-12-членное насыщенное или частично ненасыщенное бициклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы.

[00109] В некоторых вариантах реализации R представляет собой метил. В некоторых вариантах реализации R представляет собой   или .

[00110] В некоторых вариантах реализации R представляет собой этил.

[00111] В некоторых вариантах реализации R представляет собой  ,  .

[00112] В некоторых вариантах реализации R выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[00113] Как в целом определено выше, каждый водород, связанный с углеродом, может быть необязательно и независимо заменен дейтерием.

[00114] В некоторых вариантах реализации водород, связанный с углеродом, заменен на дейтерий.

[00115] Как в целом определено выше, m равен 0, 1 или 2.

[00116] В некоторых вариантах реализации m равен 0. В некоторых вариантах реализации m равен 1. В некоторых вариантах реализации m равен 2.

[00117] В некоторых вариантах реализации m выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[00118] Как в целом определено выше, q равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации q равен 0. В некоторых вариантах реализации q равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации q равен 1. В некоторых вариантах реализации q равен 2. В некоторых вариантах реализации q равен 3. В некоторых вариантах реализации q равен 4.

[00119] В некоторых вариантах реализации q равен 1, 2 или 3. В некоторых вариантах реализации q равен 1 или 2.

[00120] В некоторых вариантах реализации q выбран из вариантов, определенных в таблице **1** ниже.

[00121] Как в целом определено выше, r равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации r равен 0. В некоторых вариантах реализации r равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации r равен 1. В некоторых вариантах реализации r равен 2. В некоторых вариантах реализации r равен 3. В некоторых вариантах реализации r равен 4.

[00122] В некоторых вариантах реализации r равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации r равен 2 или 3. В некоторых вариантах реализации r равен 2, 3 или 4.

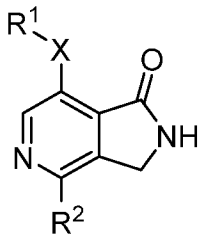
[00123] В некоторых вариантах реализации r выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

[00124] Как в целом определено выше, s равен 0, 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации s равен 0. В некоторых вариантах реализации s равен 1, 2, 3 или 4. В некоторых вариантах реализации s равен 1. В некоторых вариантах реализации s равен 2. В некоторых вариантах реализации s равен 3. В некоторых вариантах реализации s равен 4.

[00125] В некоторых вариантах реализации s равен 1 или 2. В некоторых вариантах реализации s равен 2 или 3. В некоторых вариантах реализации s равен 2, 3 или 4.

[00126] В некоторых вариантах реализации s выбран из вариантов, описанных в таблице **1** ниже.

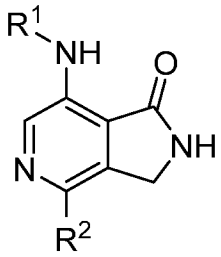
[00127] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **II**:



II

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 и R^2 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

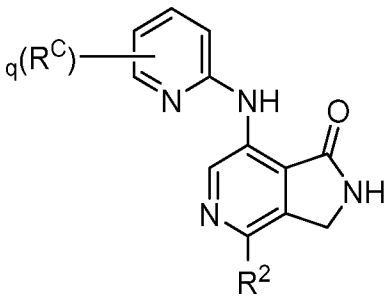
[00128] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **III**:



III

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 и R^2 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

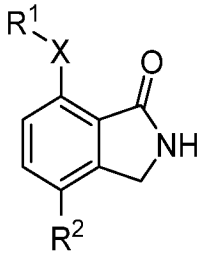
[00129] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **IV**:



IV

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2 и R^C является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

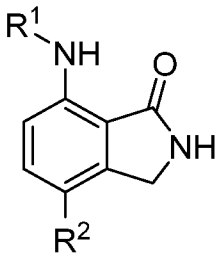
[00130] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **V**:



V

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^2 и X является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

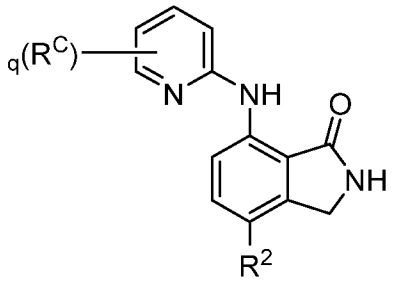
[00131] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **VI**:



VI

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1 и R^2 является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

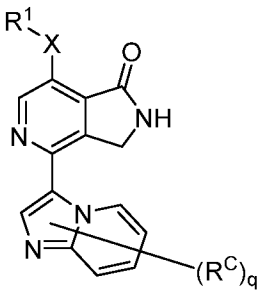
[00132] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **VII**:



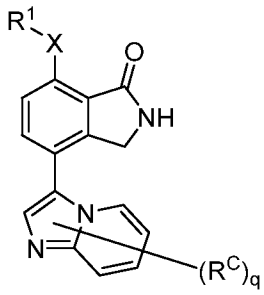
VII

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^2 и R^C является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00133] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XI-a** или **XI-b**:



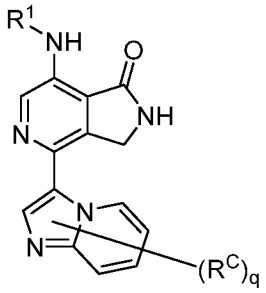
XI-a



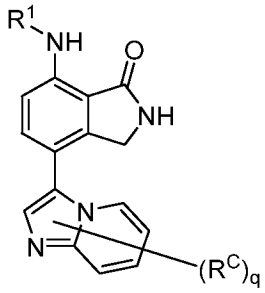
XI-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00134] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XII-a** или **XII-b**:



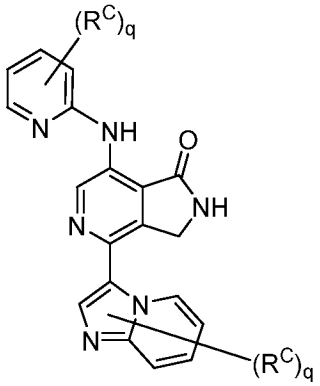
XII-a



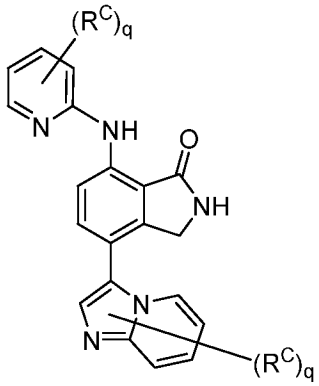
XII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00135] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XIII-a** или **XIII-b**:



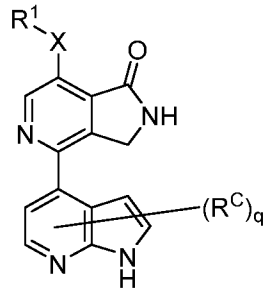
XIII-a



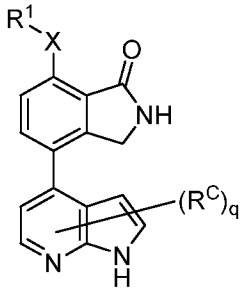
XIII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^C и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00136] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XIV-a** или **XIV-b**:



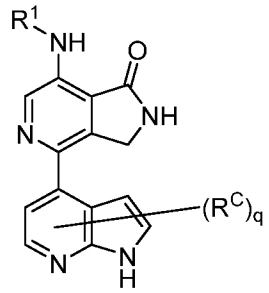
XIV-a



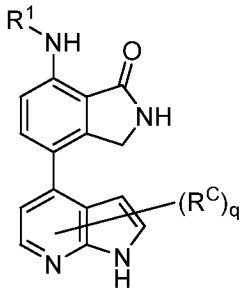
XIV-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00137] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XV-a** или **XV-b**:



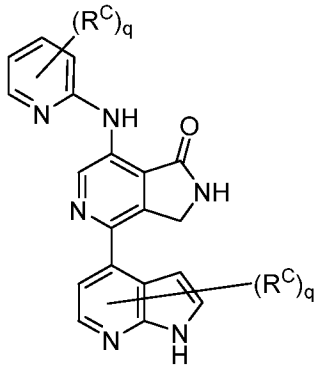
XV-a



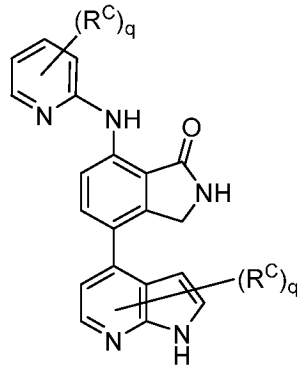
XV-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00138] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XVI-a** или **XVI-b**:



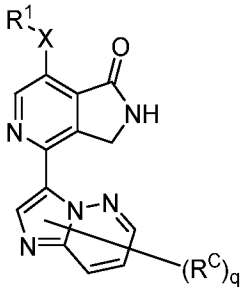
XVI-a



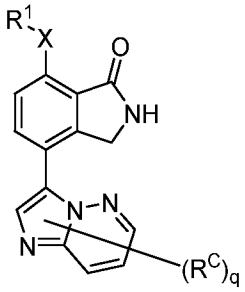
XVI-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^C и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00139] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XVII-a** или **XVII-b**:



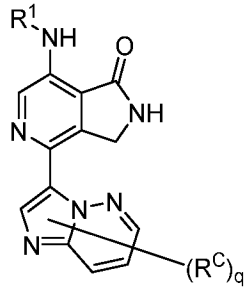
XVII-a



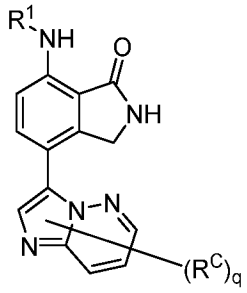
XVII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00140] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XVIII-a** или **XVIII-b**:



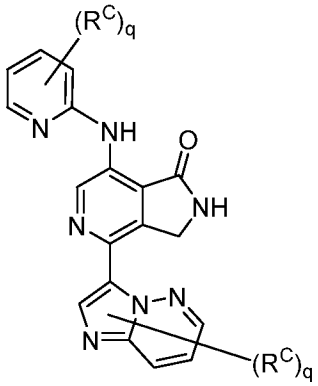
XVIII-a



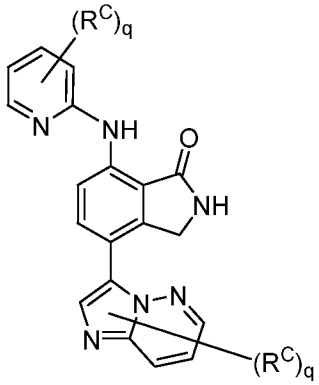
XVIII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00141] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XIX-a** или **XIX-b**:



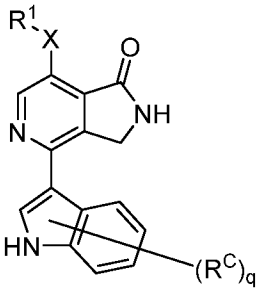
XIX-a



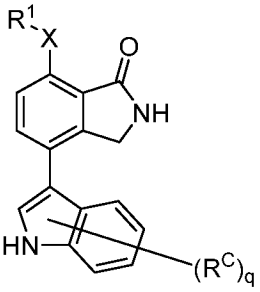
XIX-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^C и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00142] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XX-a** или **XX-b**:



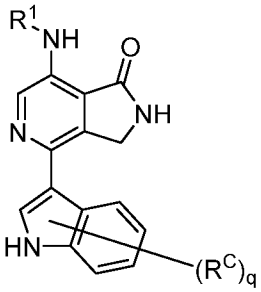
XX-a



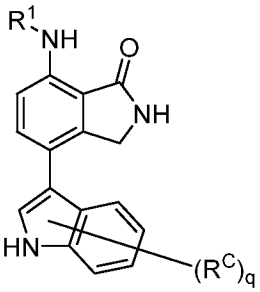
XX-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00143] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXI-a** или **XXI-b**:



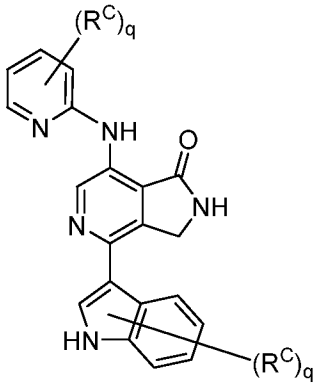
XXI-a



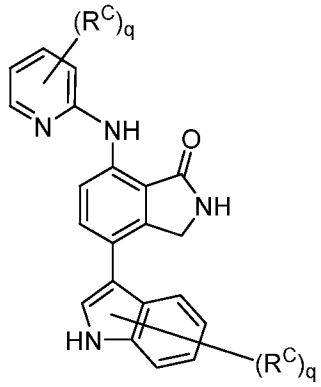
XXI-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00144] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXII-a** или **XXII-b**:



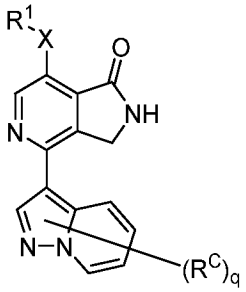
XXII-a



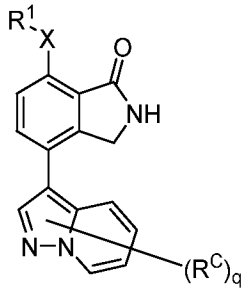
XXII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00145] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXIII-a** или **XXIII-b**:



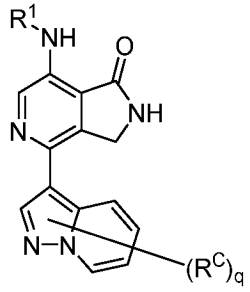
XXIII-a



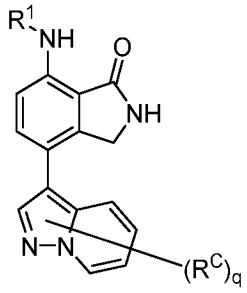
XXIII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00146] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXIV-a** или **XXIV-b**:



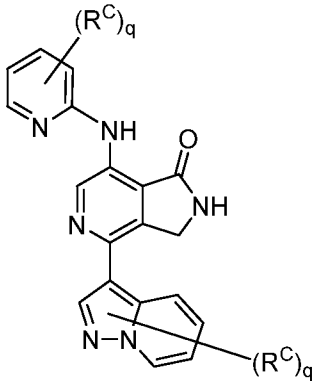
XXIV-a



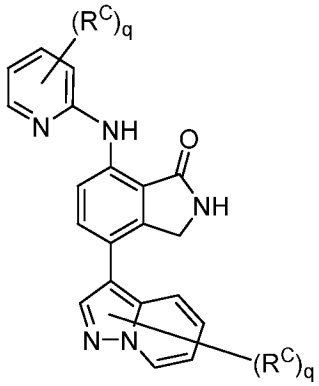
XXIV-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00147] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXV-a** или **XXV-b**:



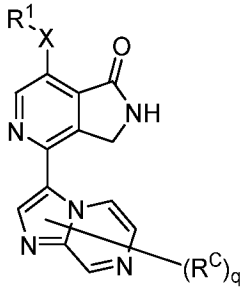
XXV-a



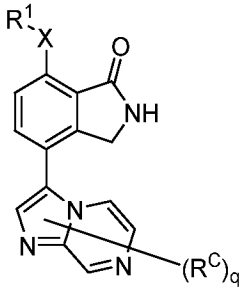
XXV-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00148] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXVI-a** или **XXVI-b**:



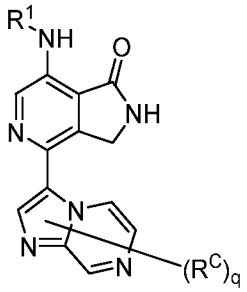
XXVI-a



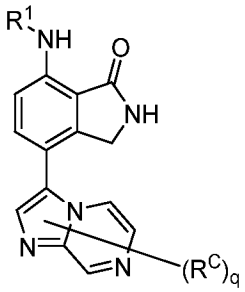
XXVI-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00149] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXVII-a** или **XXVII-b**:



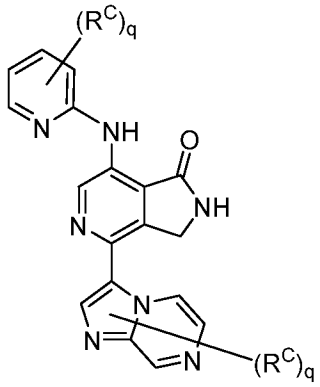
XXVII-a



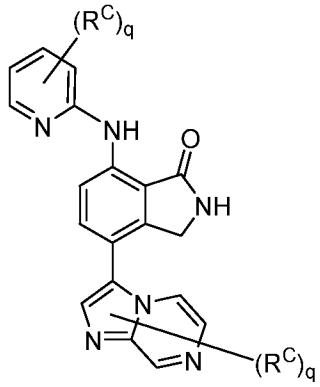
XXVII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00150] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXVIII-a** или **XXVIII-b**:



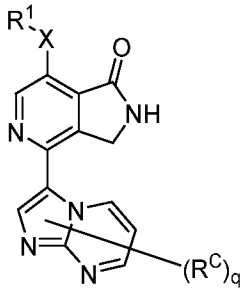
XXVIII-a



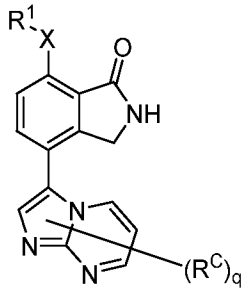
XXVIII-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00151] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXIX-a** или **XXIX-b**:



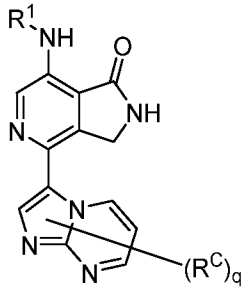
XXIX-a



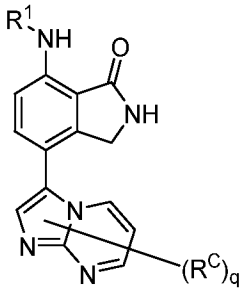
XXIX-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00152] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXX-a** или **XXX-b**:



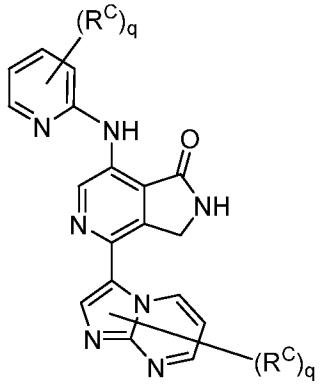
XXX-a



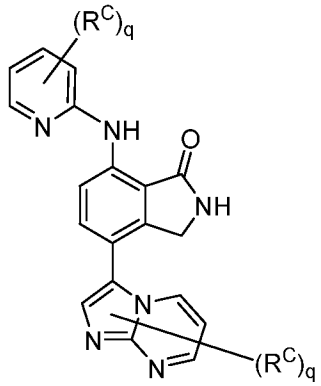
XXX-b

или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

[00153] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение формулы **XXXI-a** или **XXXI-b**:



XXXI-a

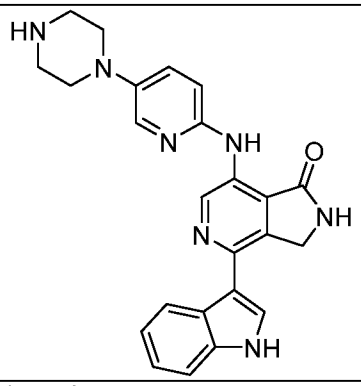
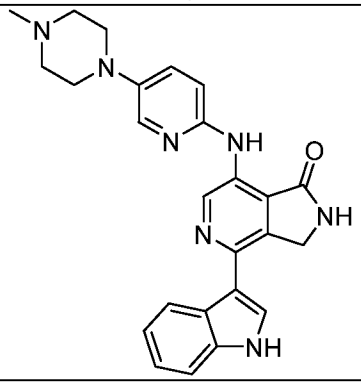
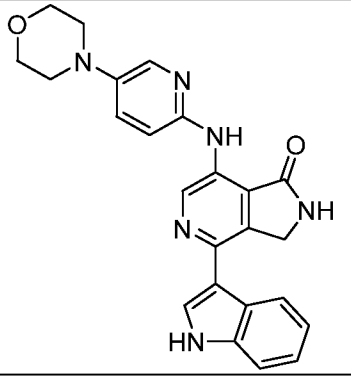
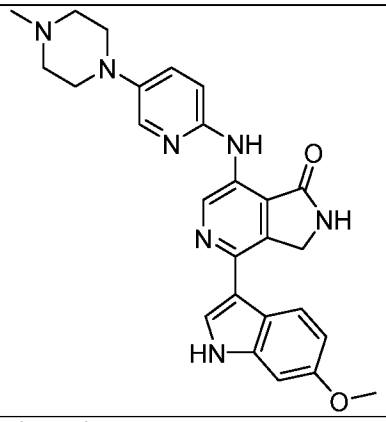
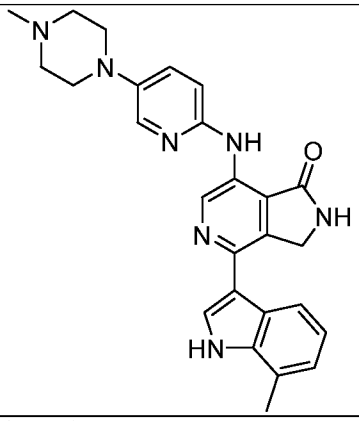
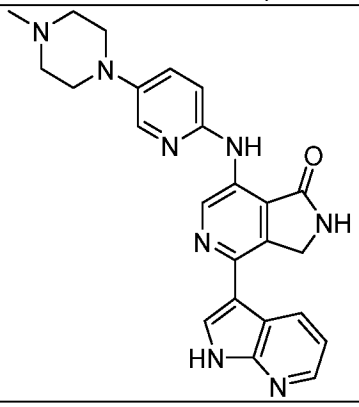


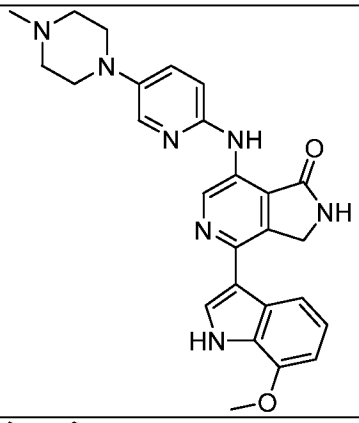
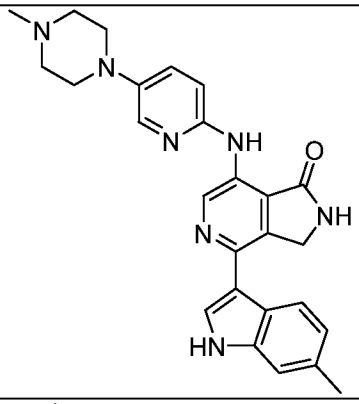
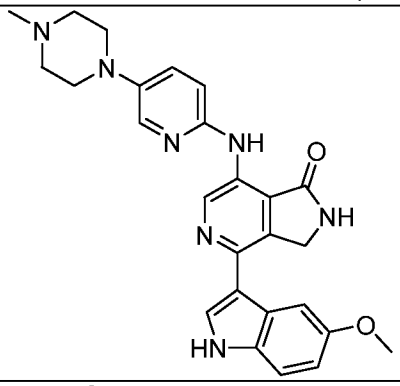
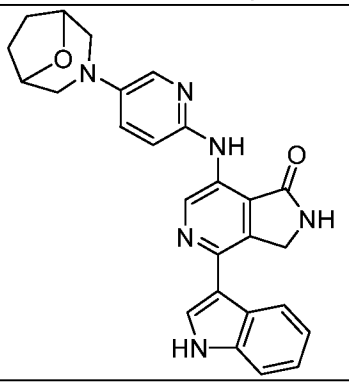
XXXI-b

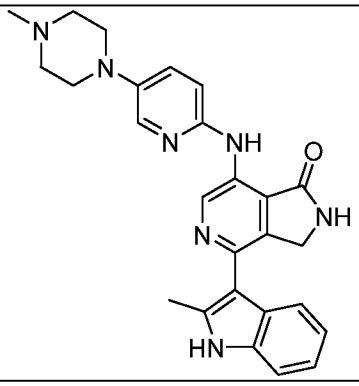
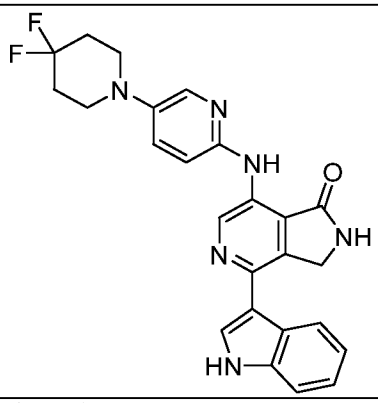
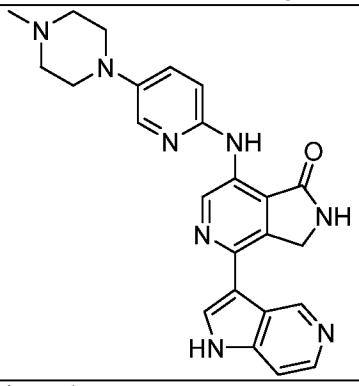
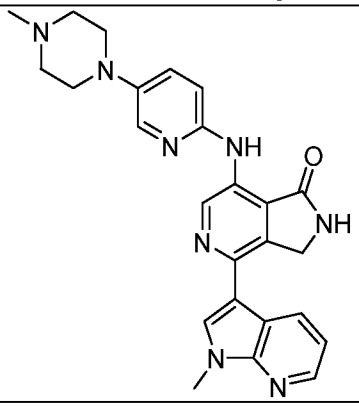
или его фармацевтически приемлемая соль, где каждый из R^1, R^C, X и q является таким, как определено выше и описано в вариантах реализации в настоящем документе, как по отдельности, так и в комбинации.

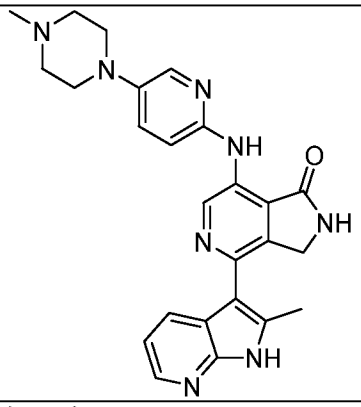
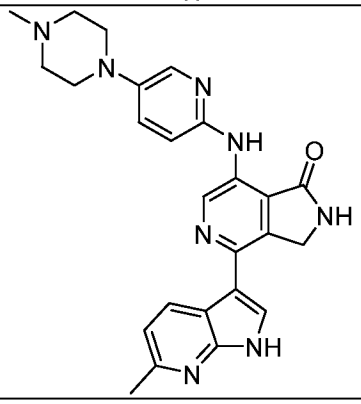
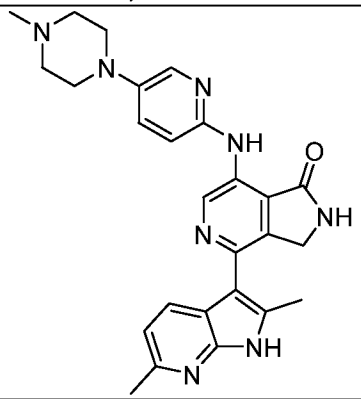
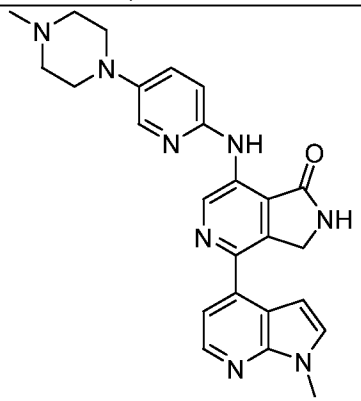
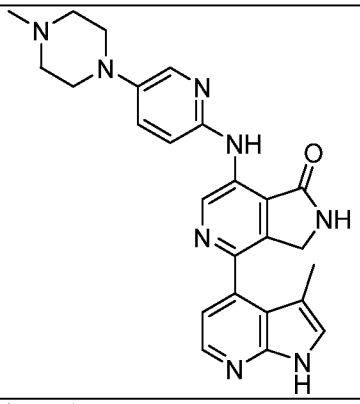
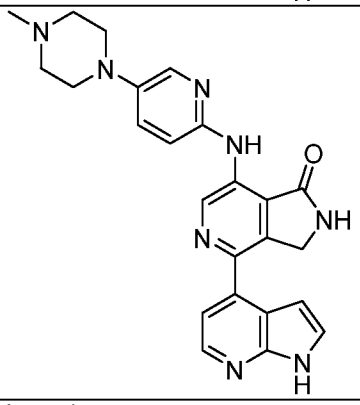
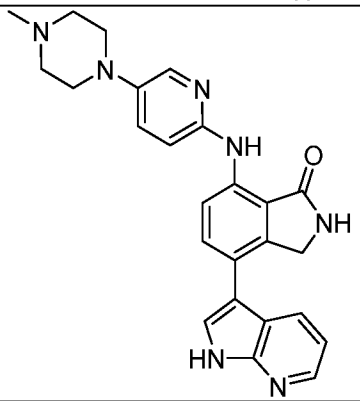
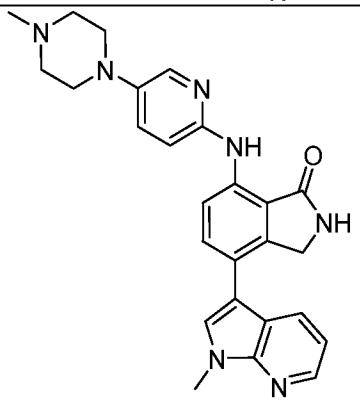
[00154] Примерные соединения согласно настоящему изобретению представлены в **таблице 1** ниже.

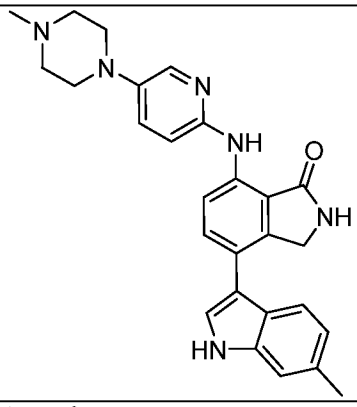
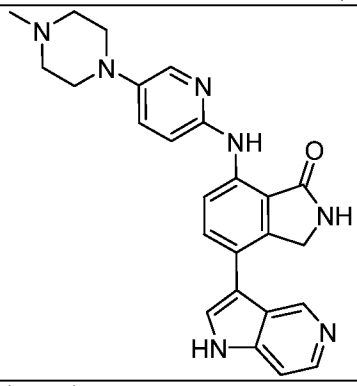
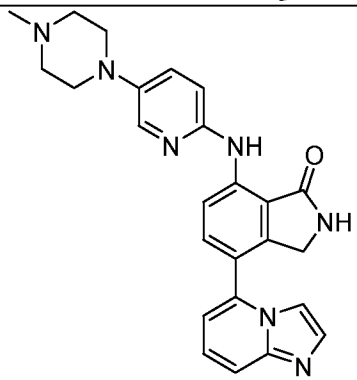
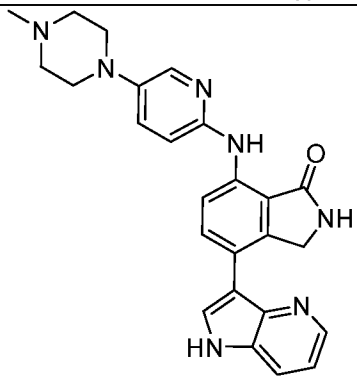
Таблица 1. Выбранные соединения

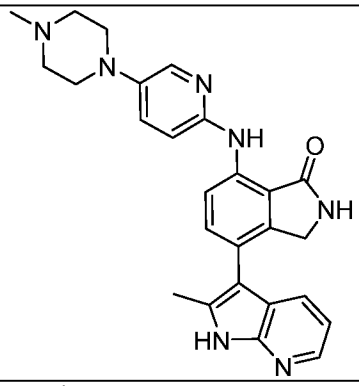
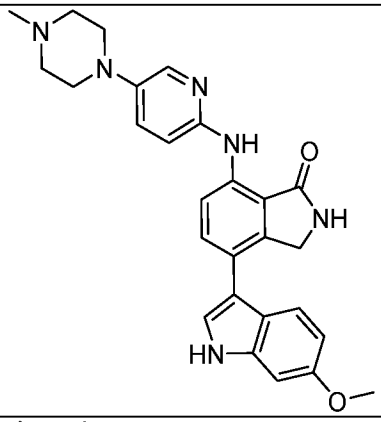
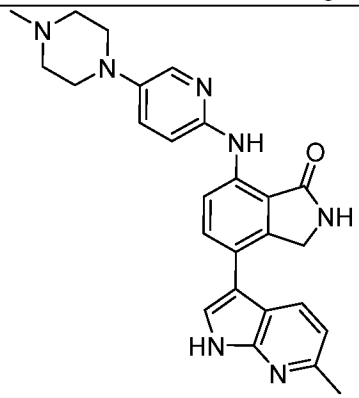
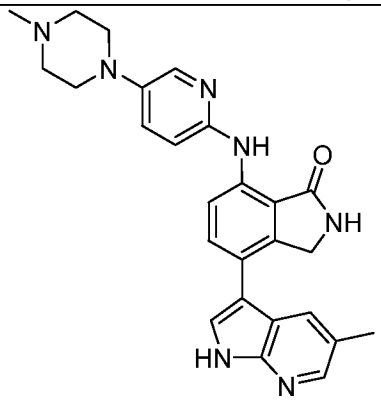
№	Структура
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

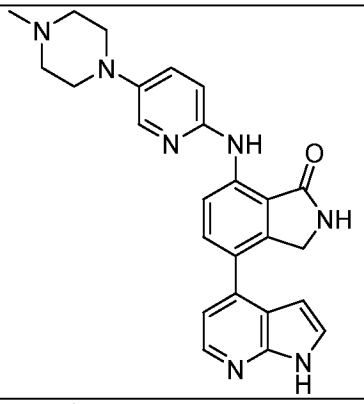
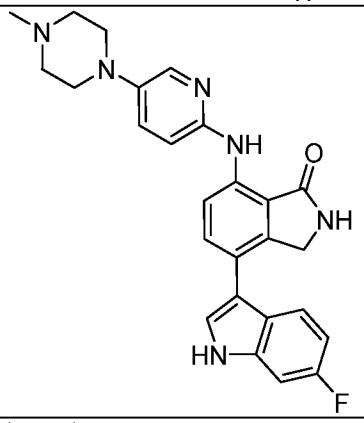
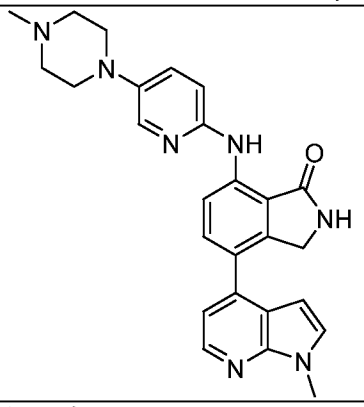
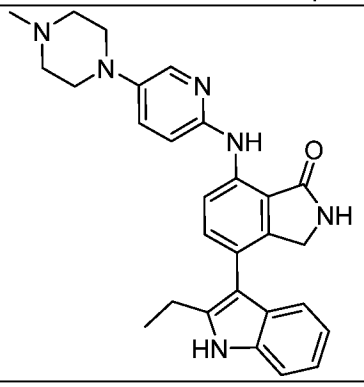
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	

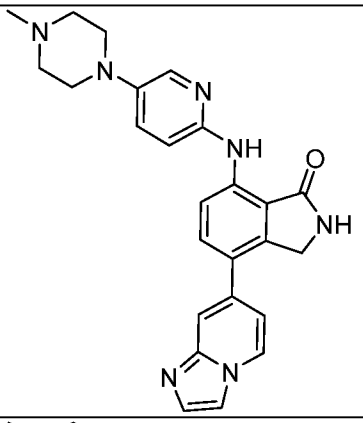
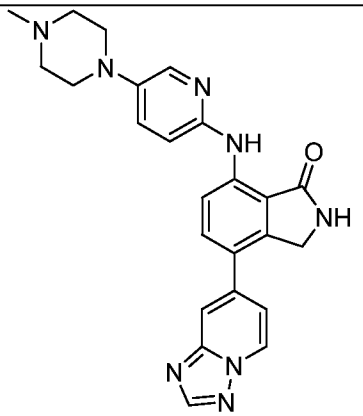
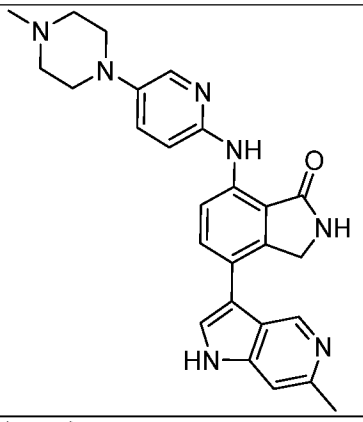
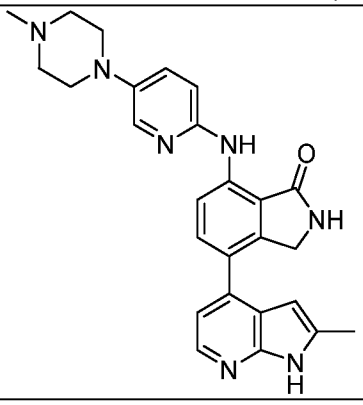
I-11	
I-12	
I-13	
I-14	

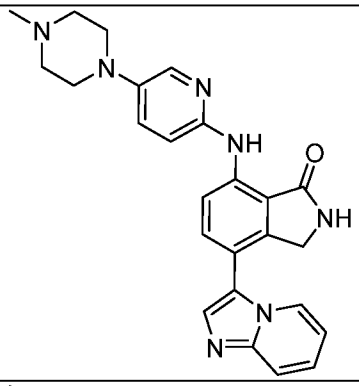
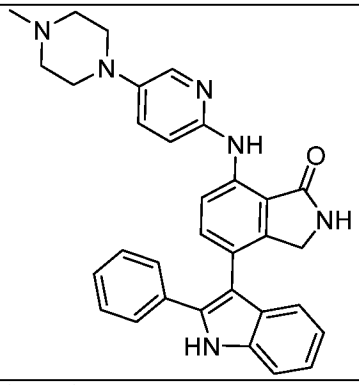
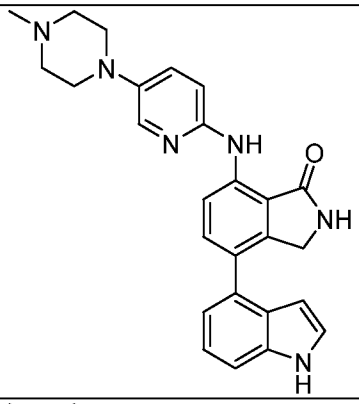
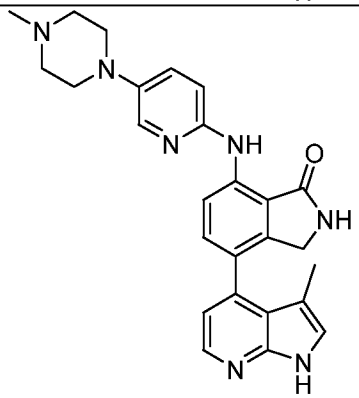
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	

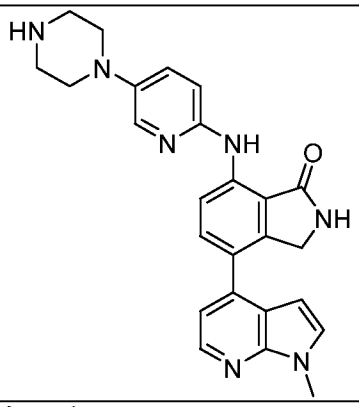
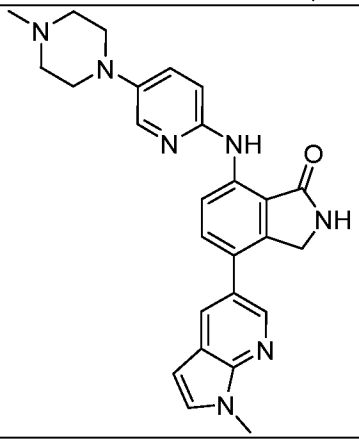
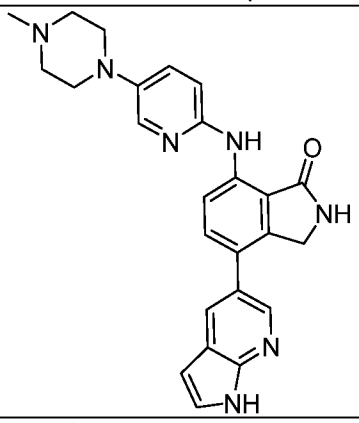
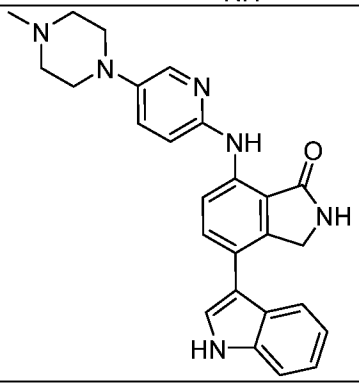
I-23	
I-24	
I-25	
I-26	

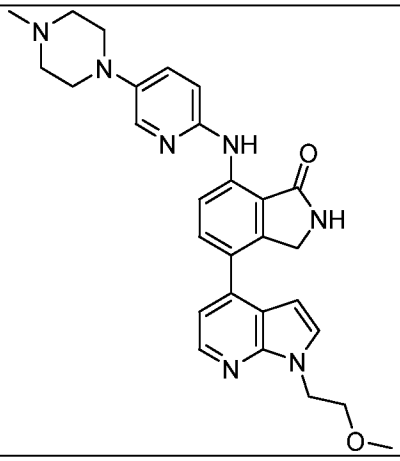
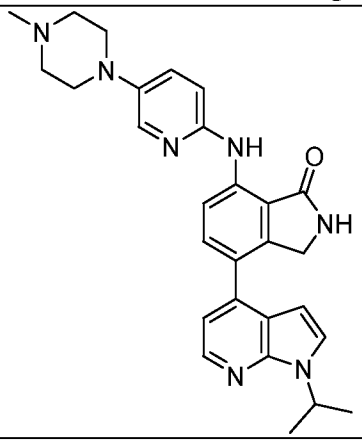
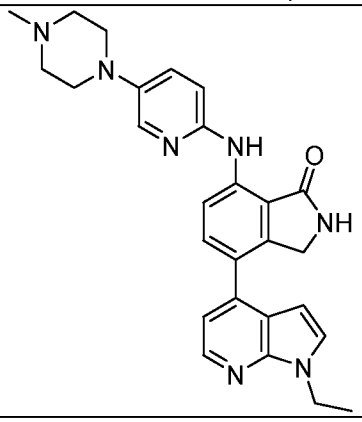
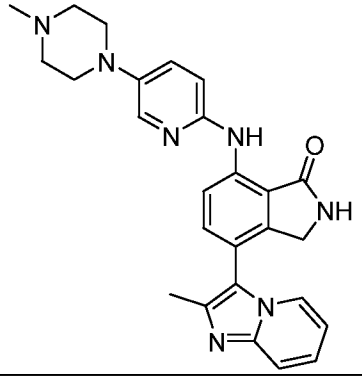
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	

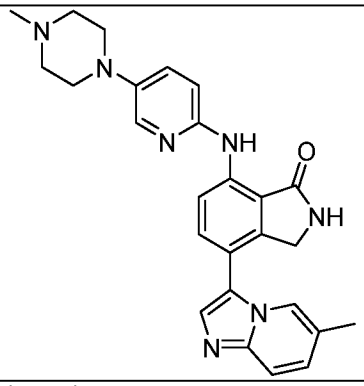
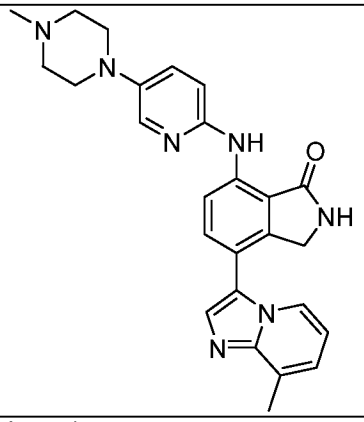
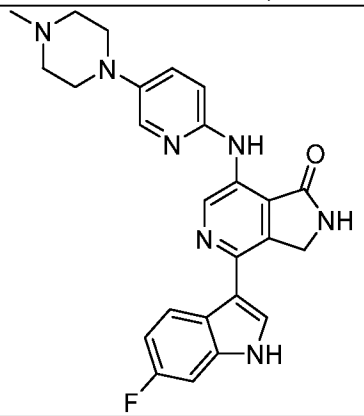
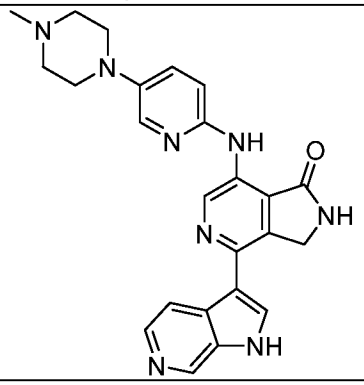
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	

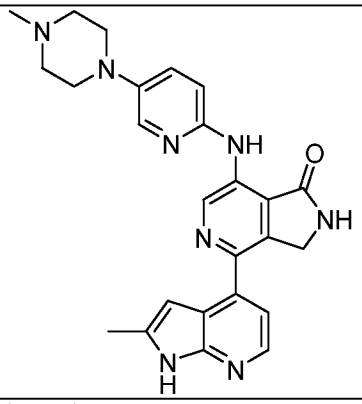
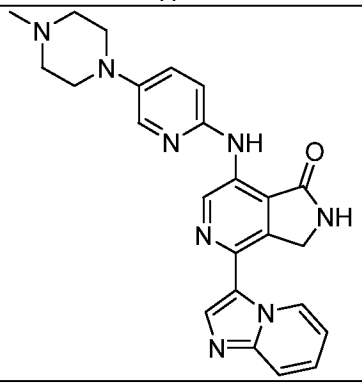
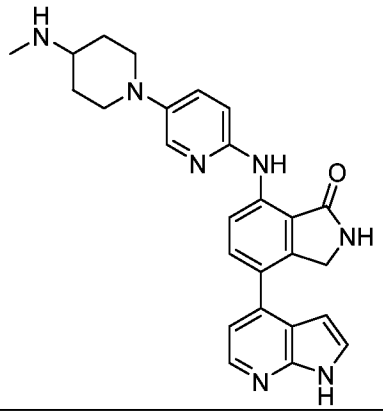
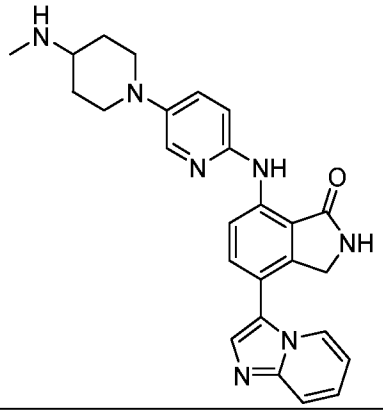
I-35	
I-36	
I-37	
I-38	

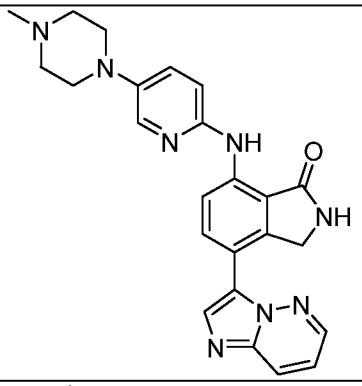
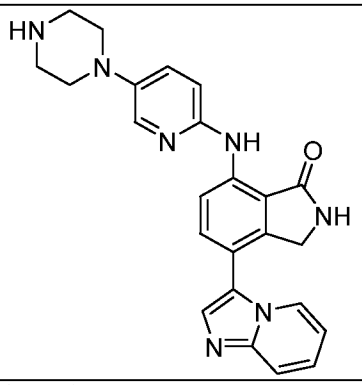
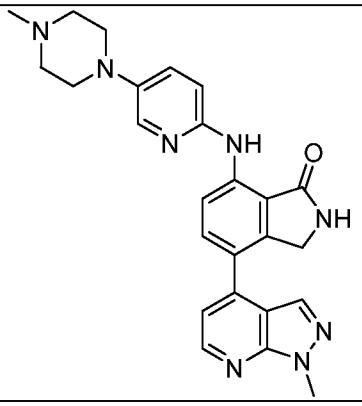
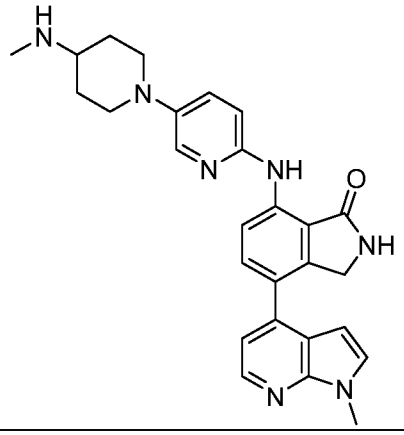
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	

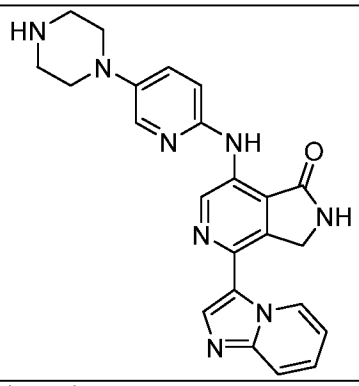
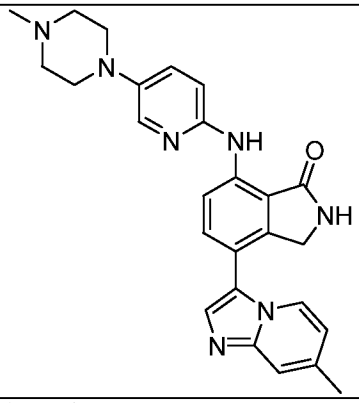
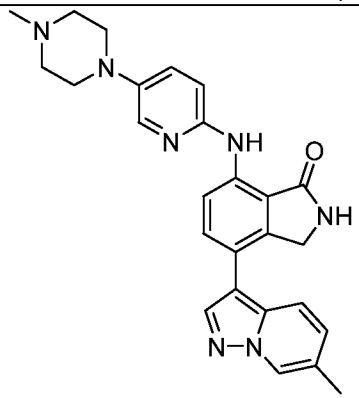
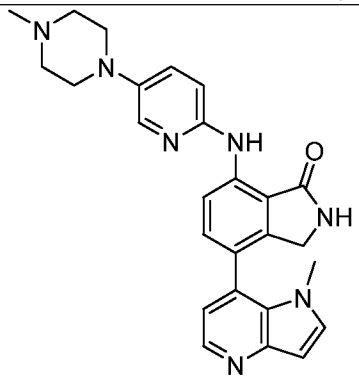
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	

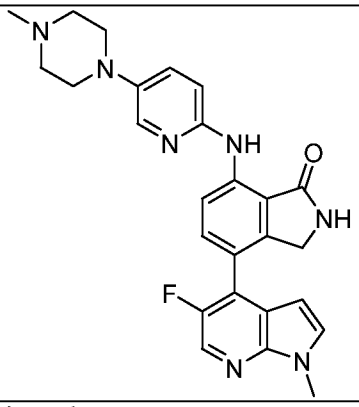
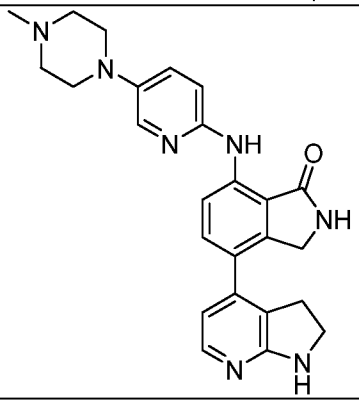
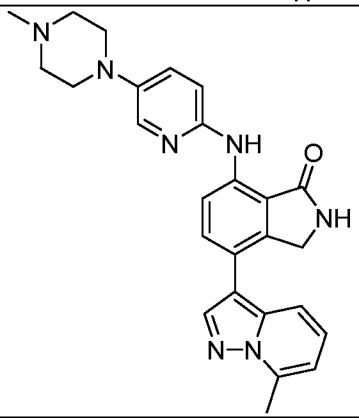
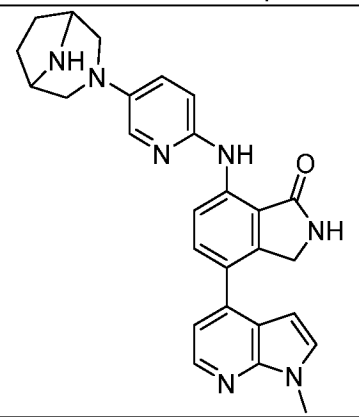
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	

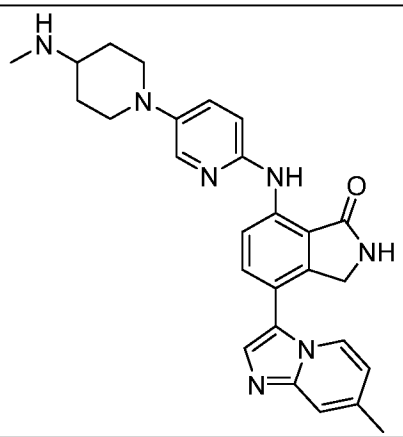
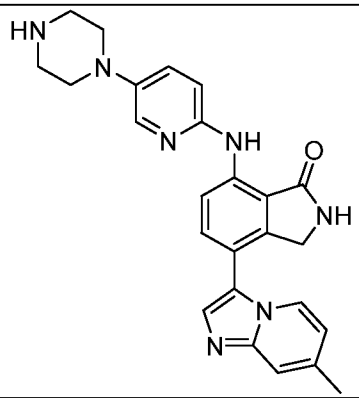
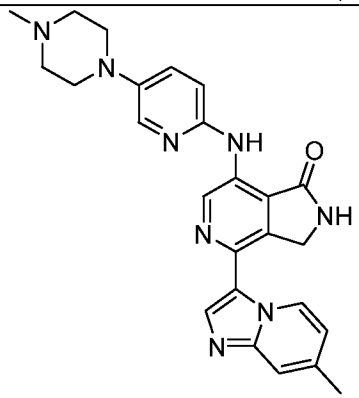
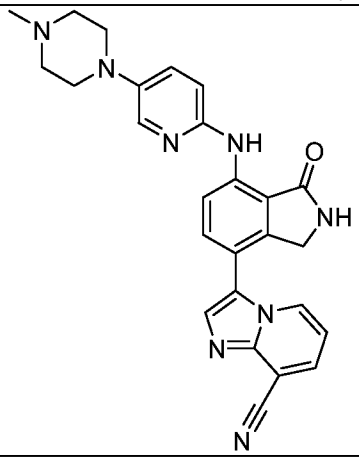
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

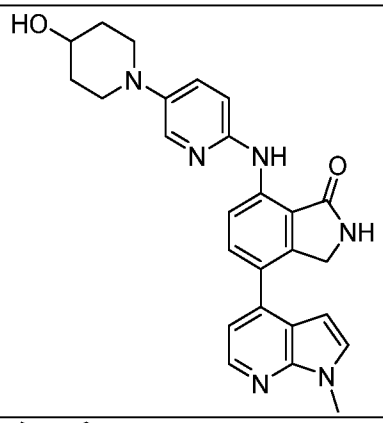
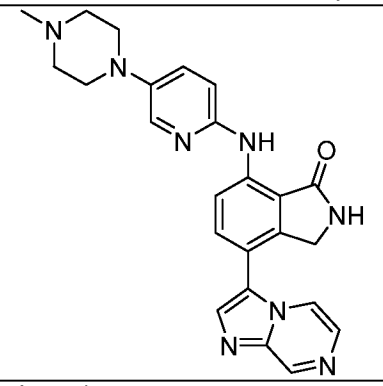
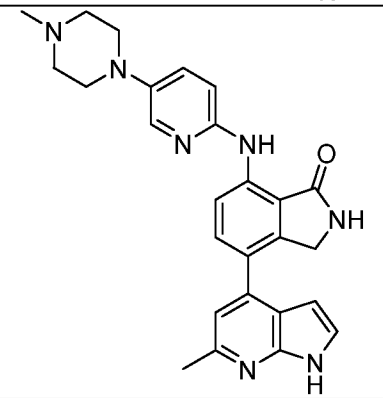
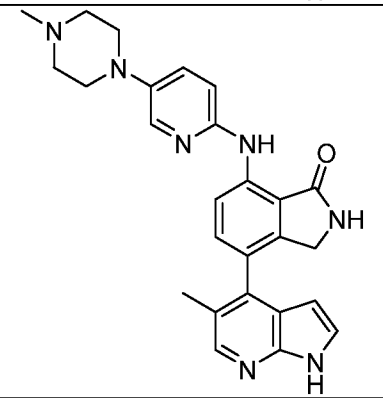
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	

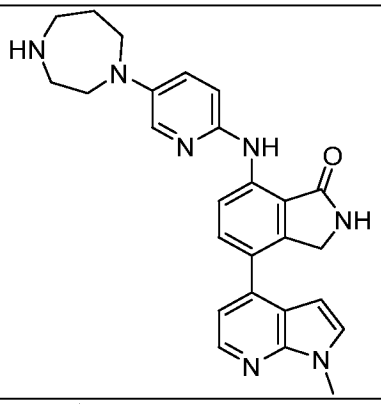
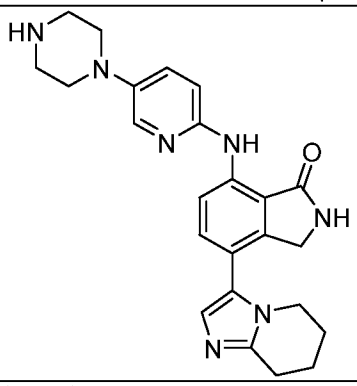
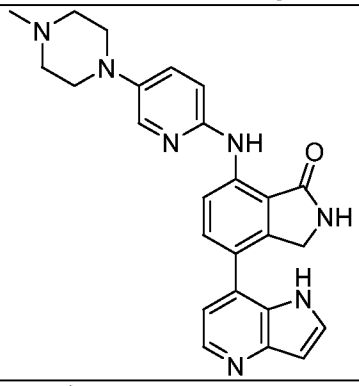
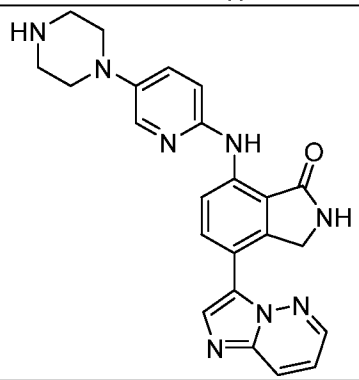
I-59	
I-60	
I-61	
I-62	

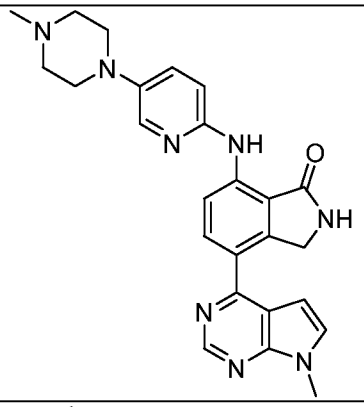
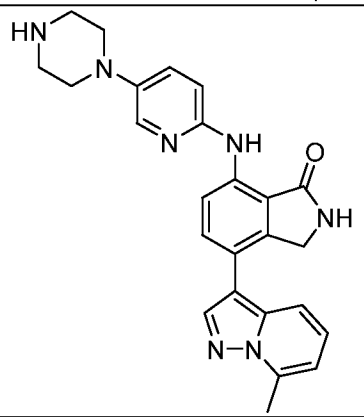
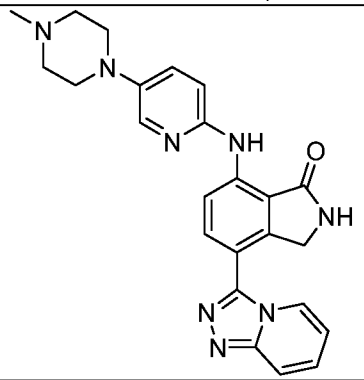
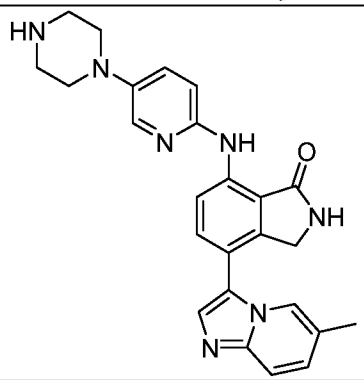
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	

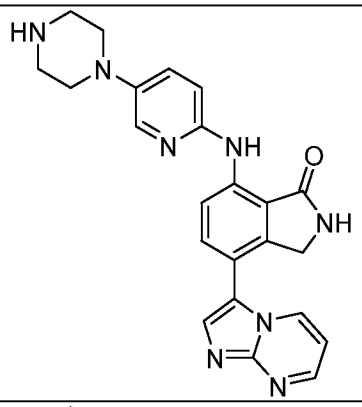
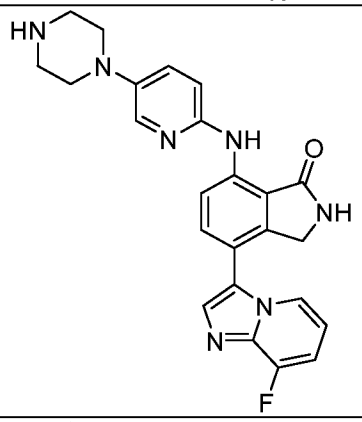
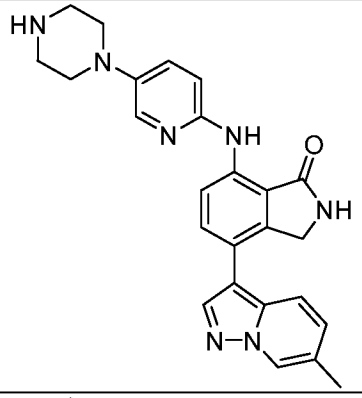
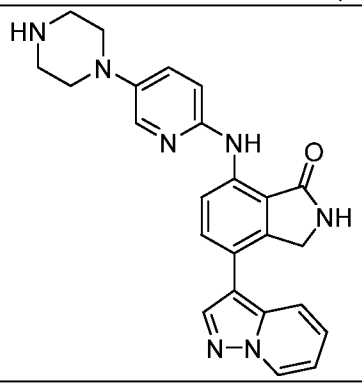
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	

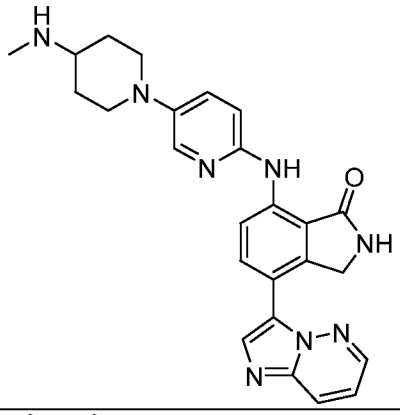
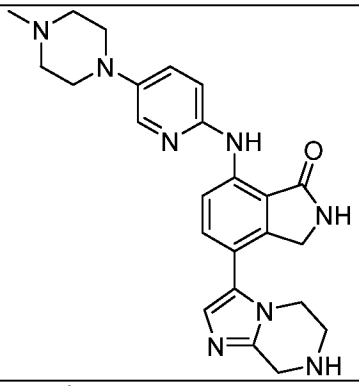
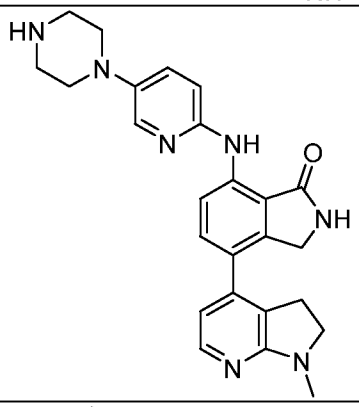
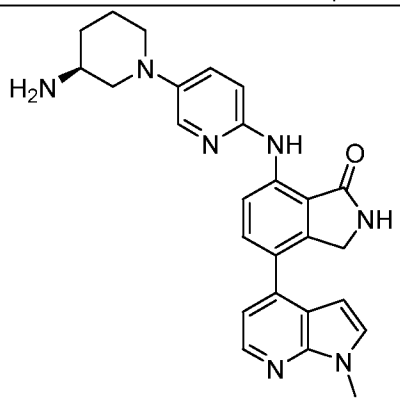
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	

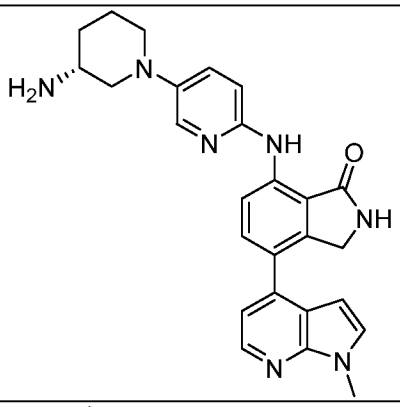
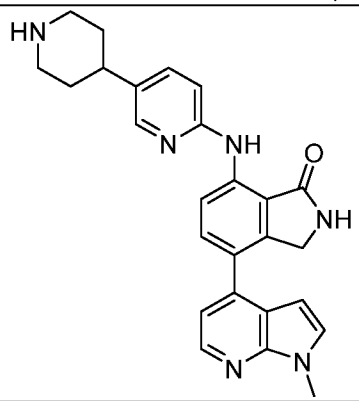
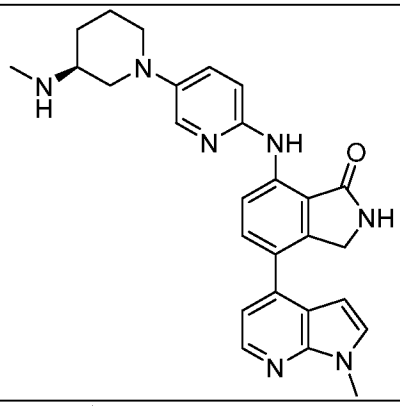
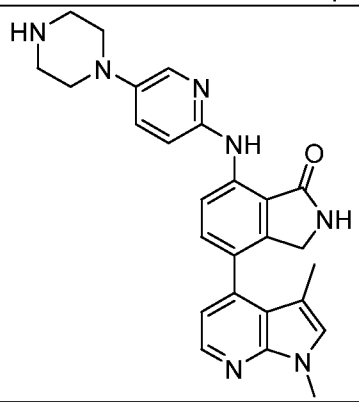
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

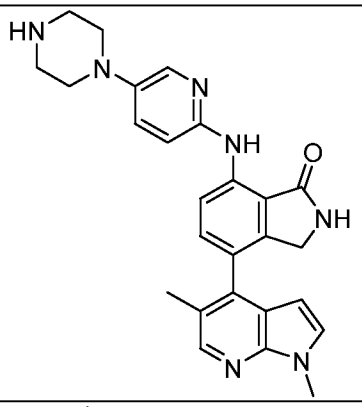
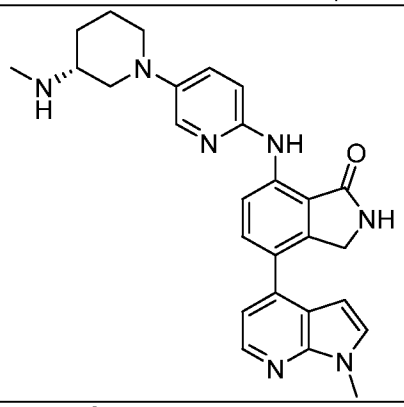
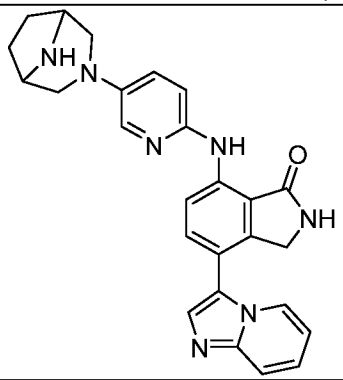
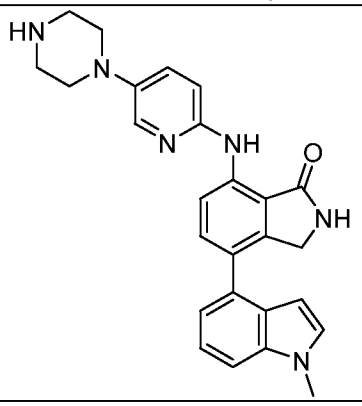
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	

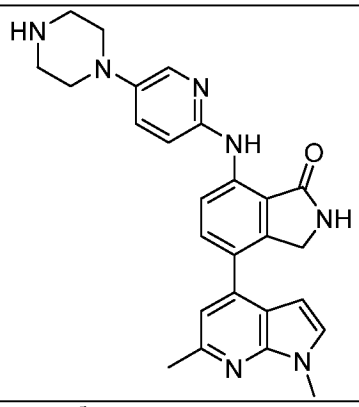
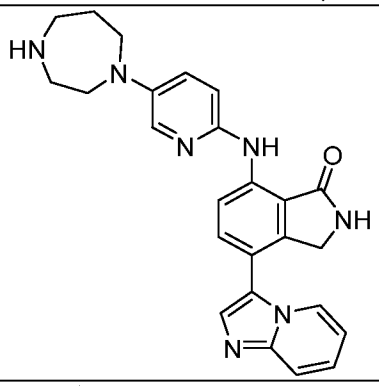
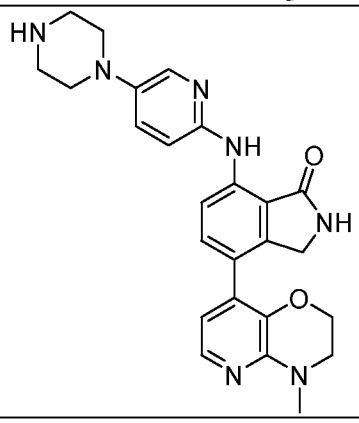
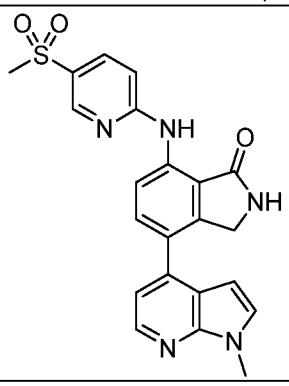
I-83	
I-84	
I-85	
I-86	

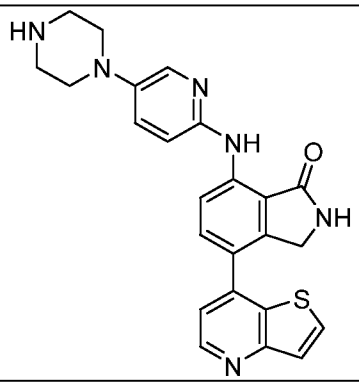
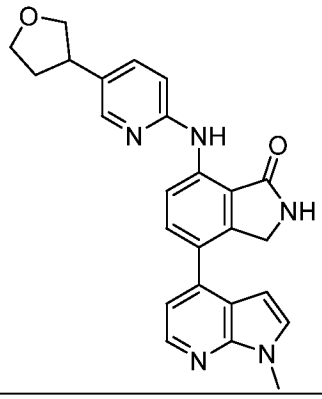
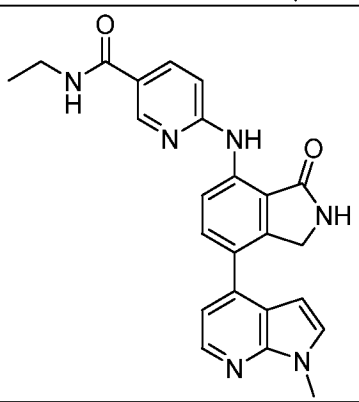
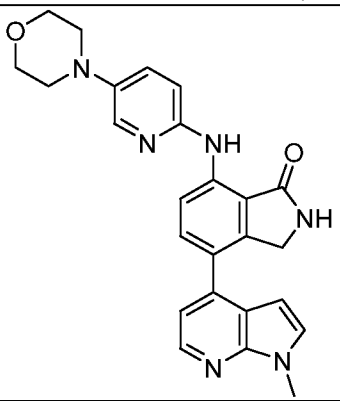
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	

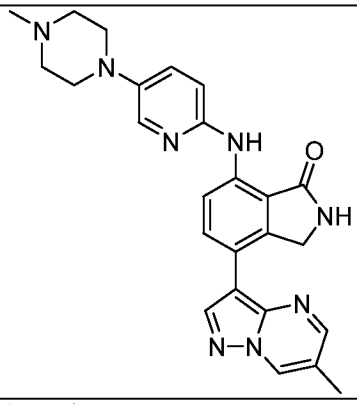
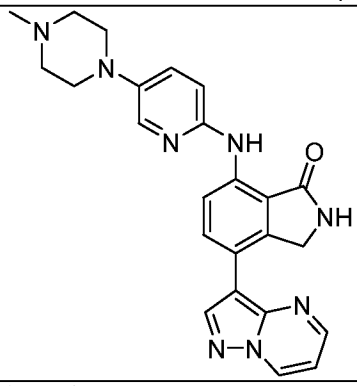
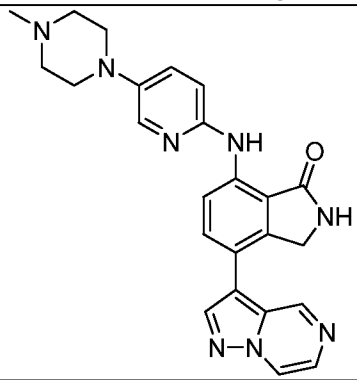
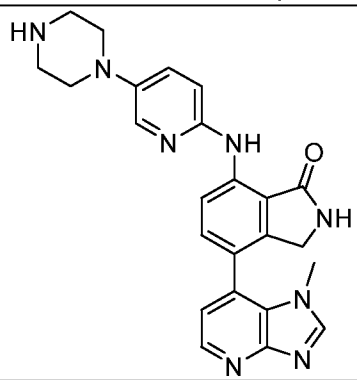
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	

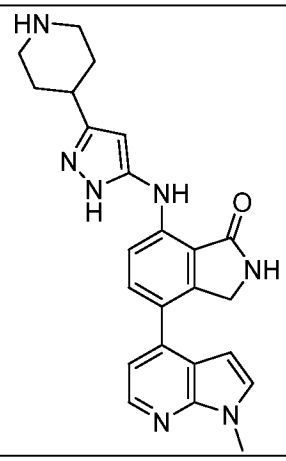
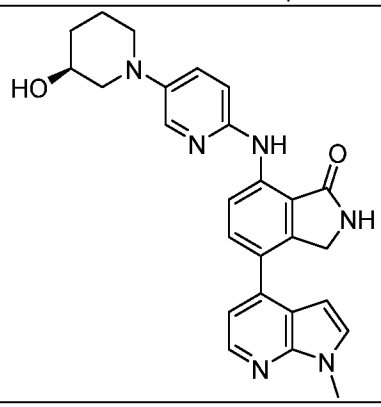
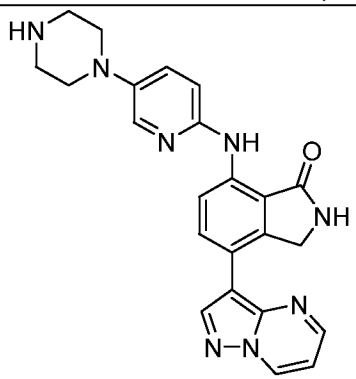
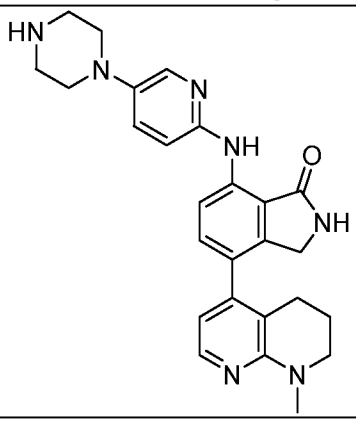
I-95	
I-96	
I-97	
I-98	

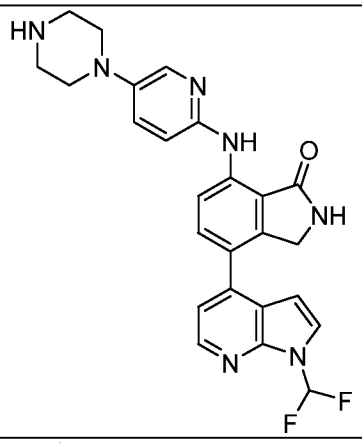
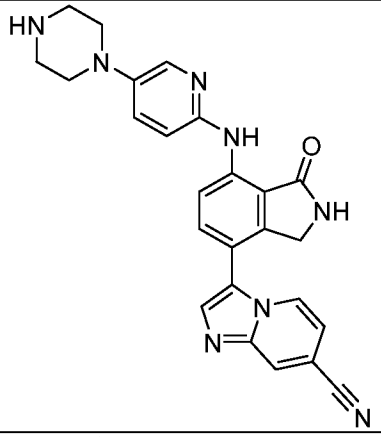
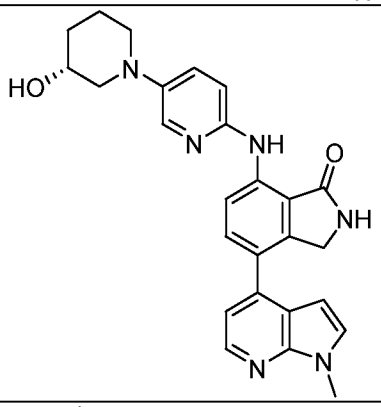
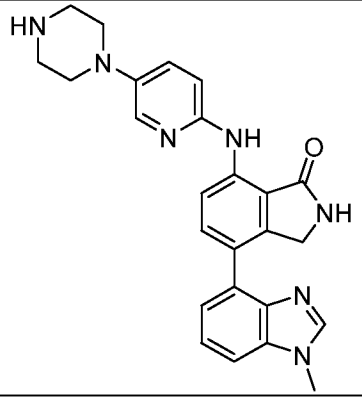
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	

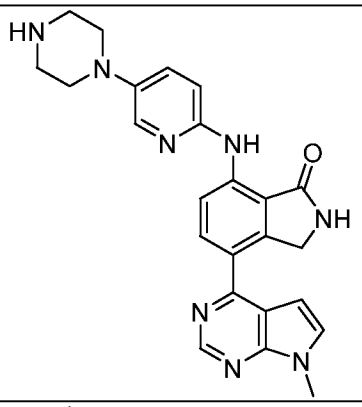
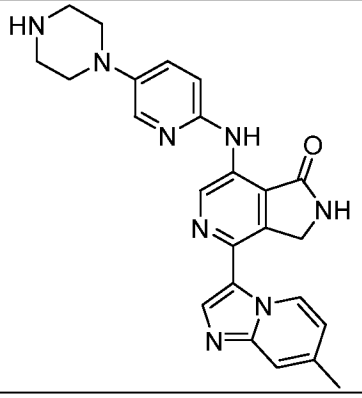
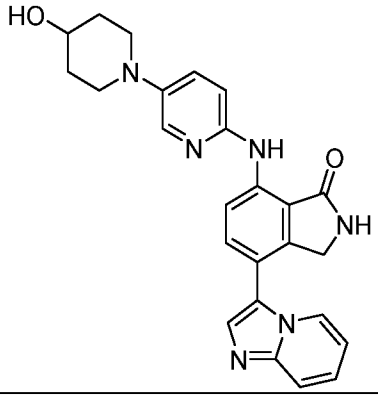
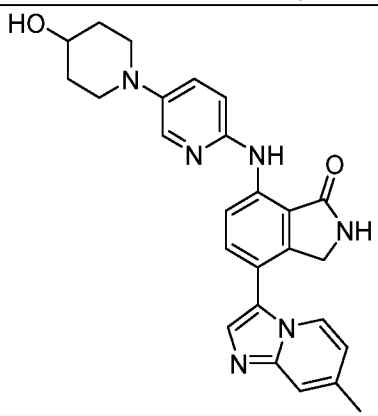
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	

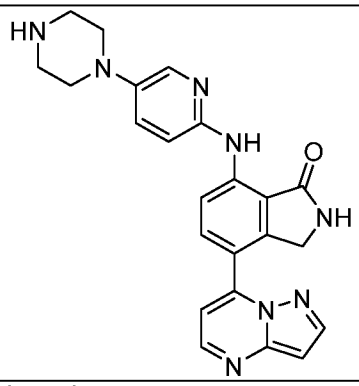
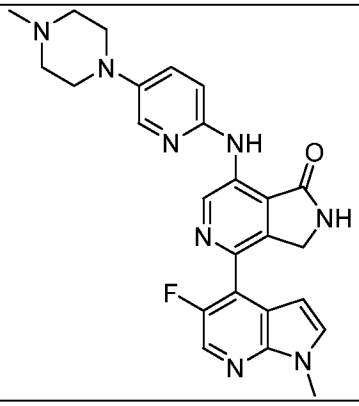
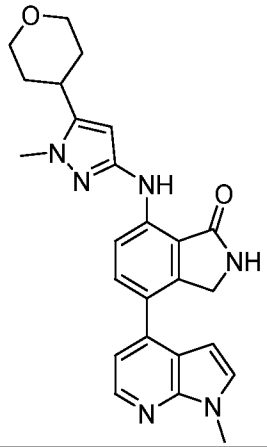
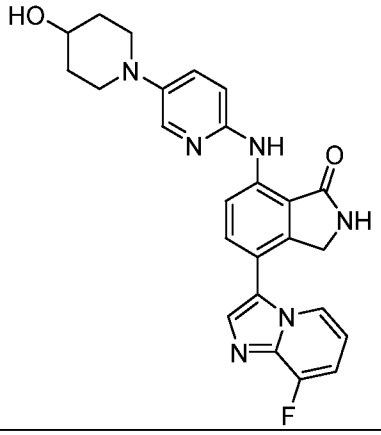
I-107	
I-108	
I-109	
I-110	

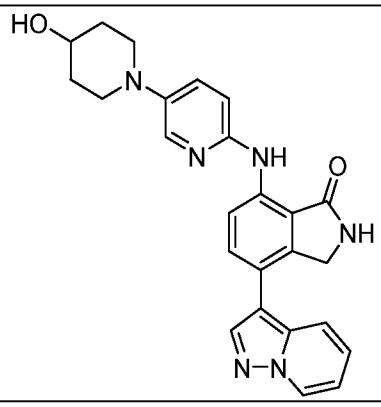
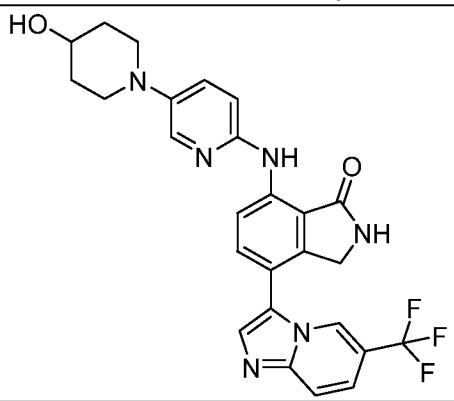
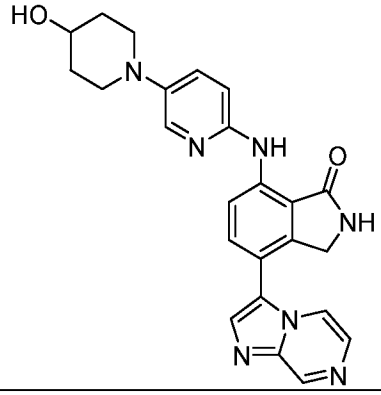
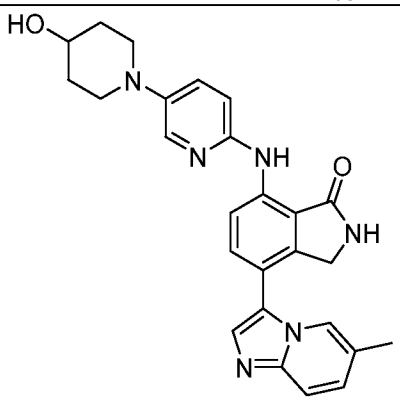
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	

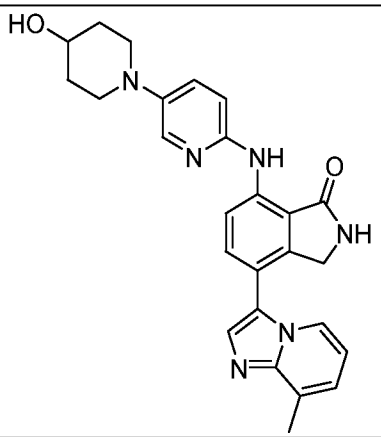
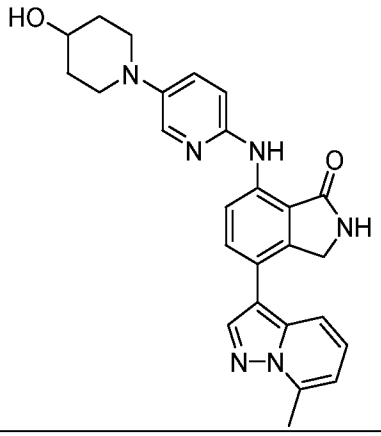
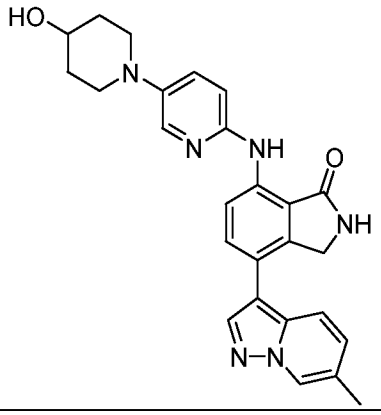
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	

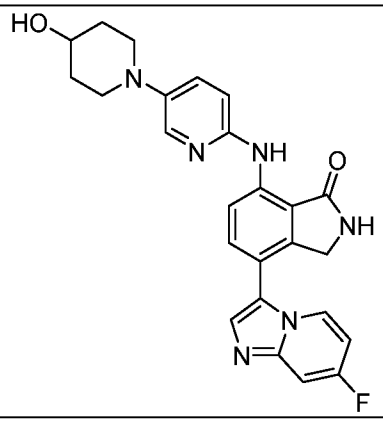
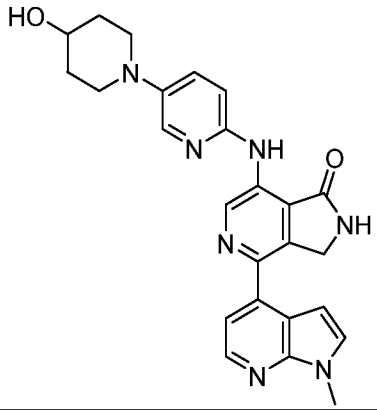
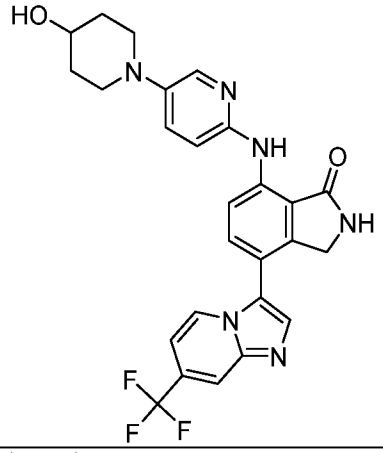
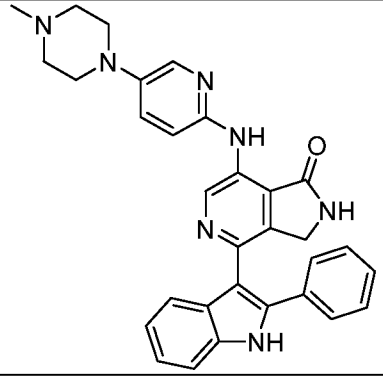
I-119	
I-120	
I-121	
I-122	

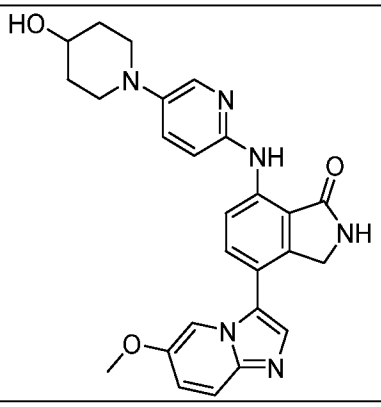
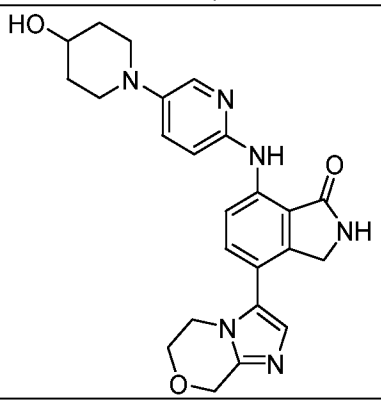
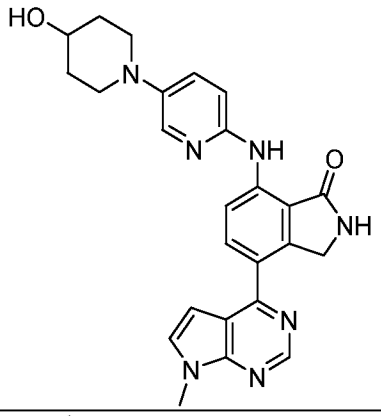
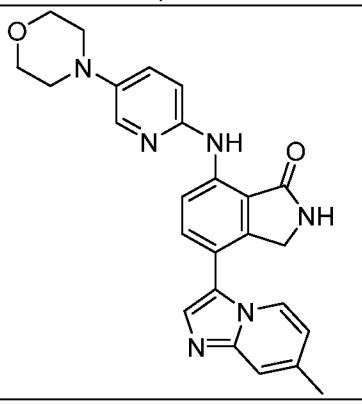
I-123	
I-124	
I-125	
I-126	

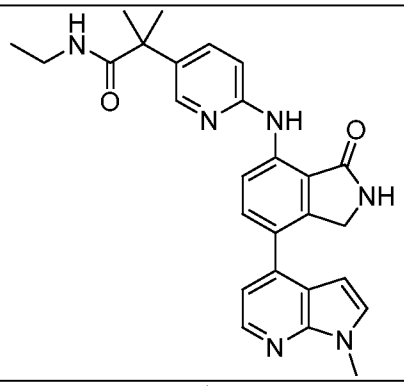
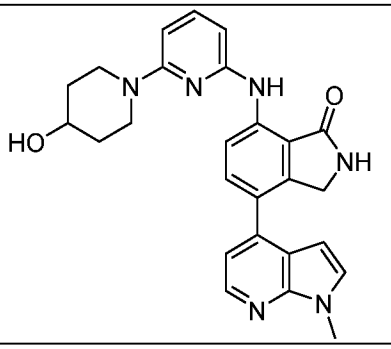
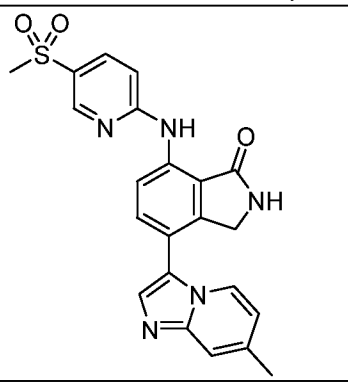
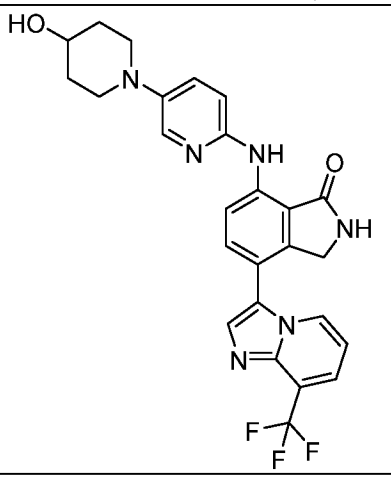
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	

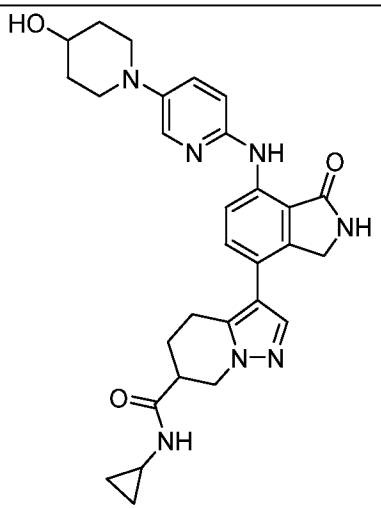
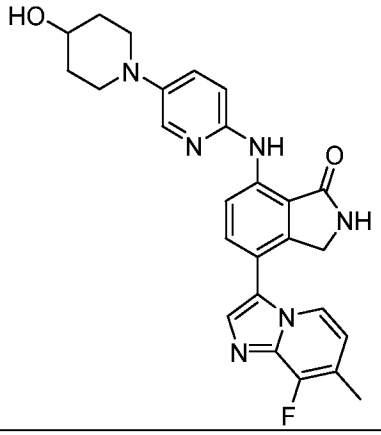
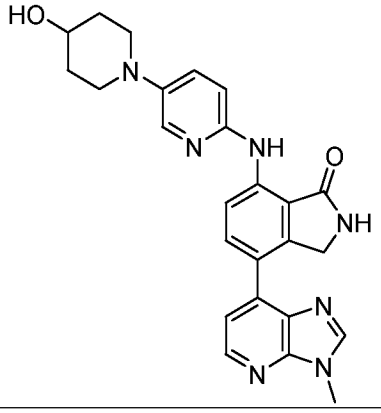
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	

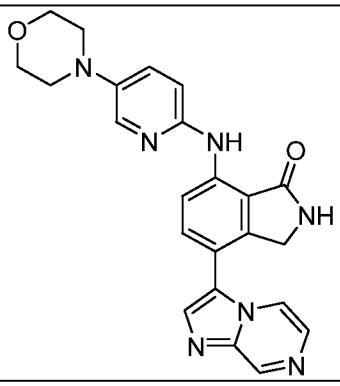
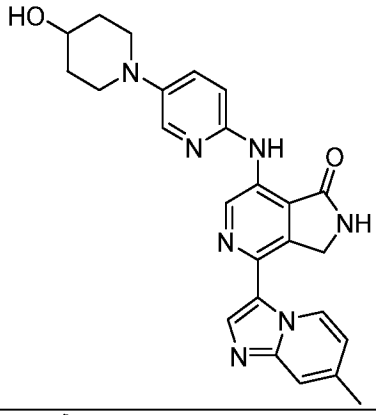
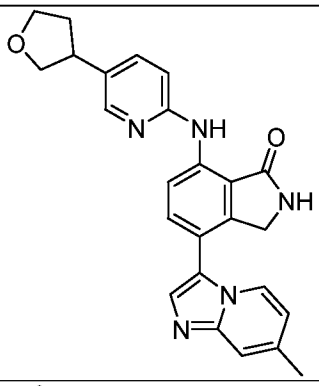
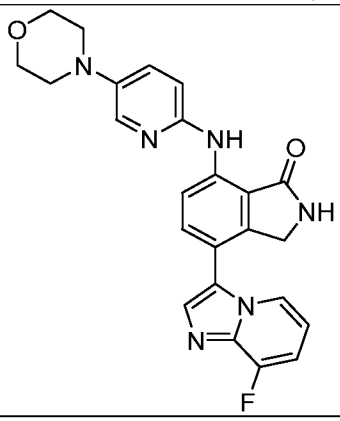
I-135	
I-136	
I-137	

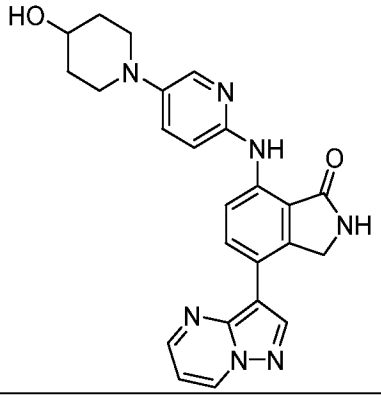
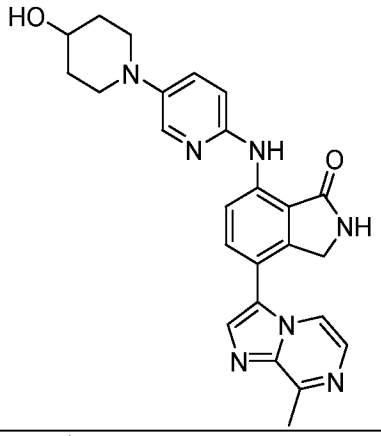
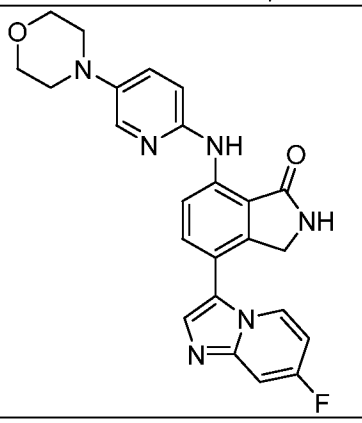
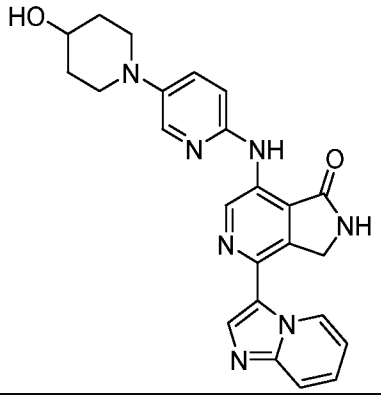
I-138	
I-139	
I-140	
I-141	

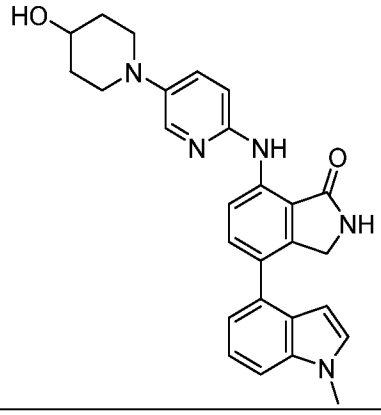
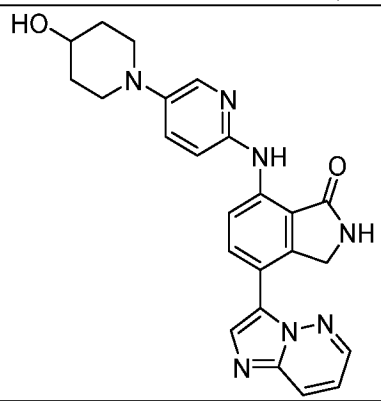
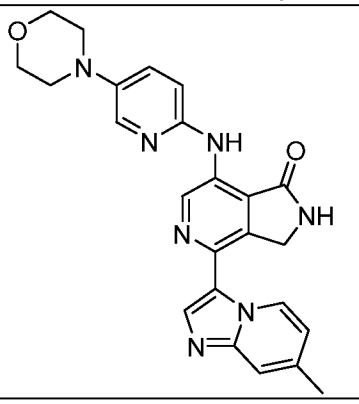
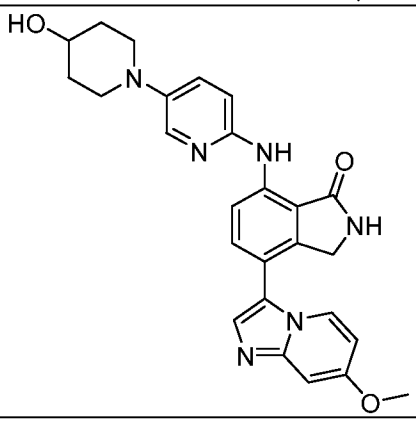
I-142	
I-143	
I-144	
I-145	

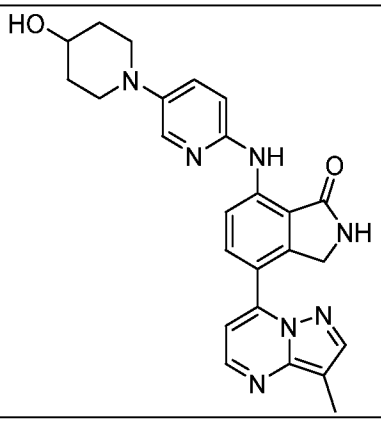
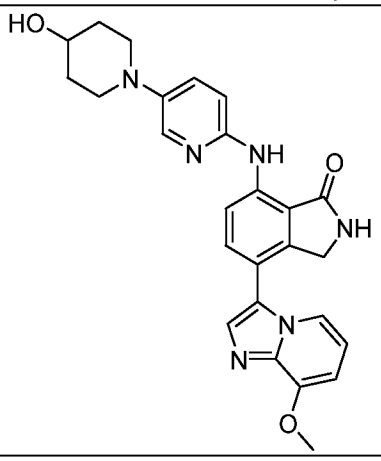
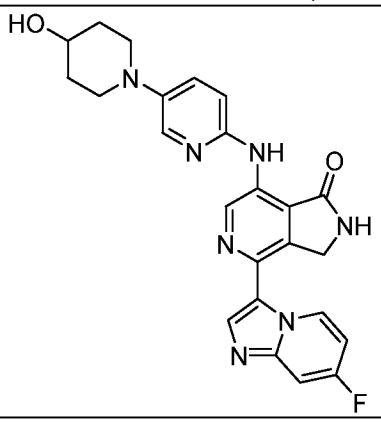
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	

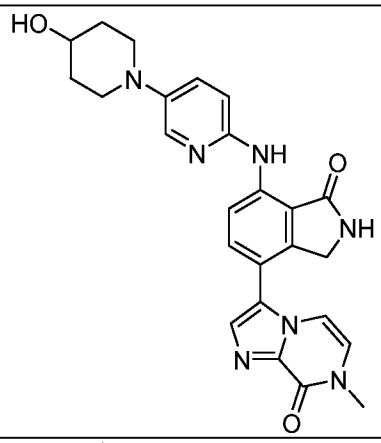
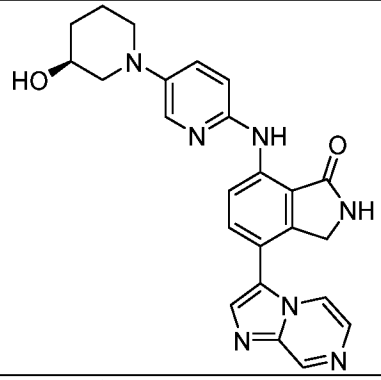
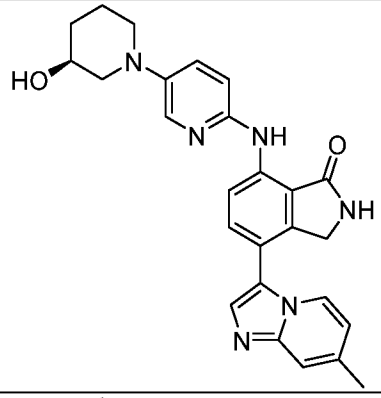
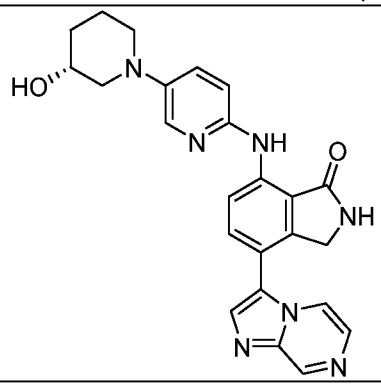
I-150	
I-151	
I-152	

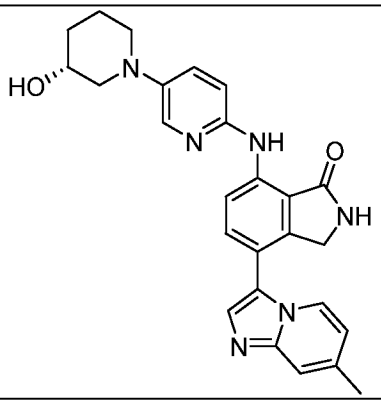
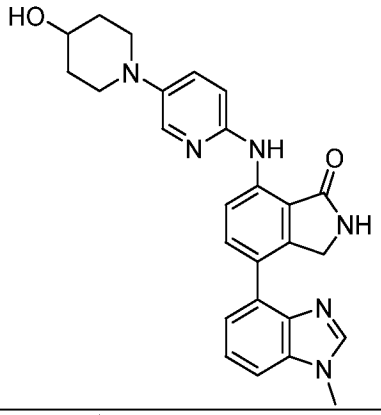
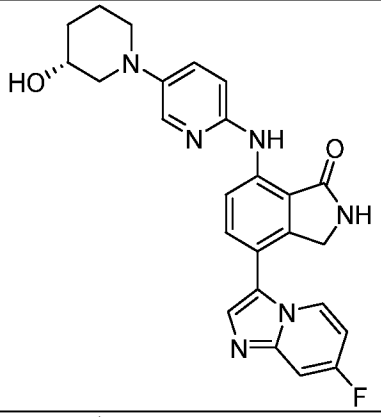
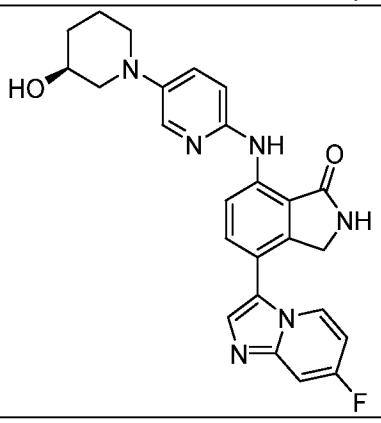
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	

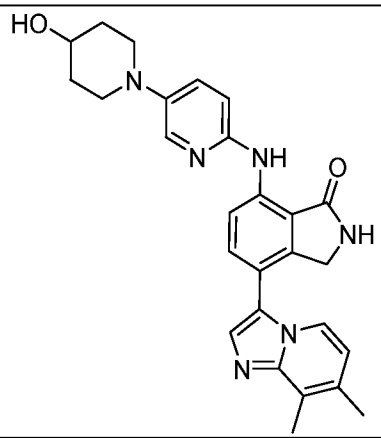
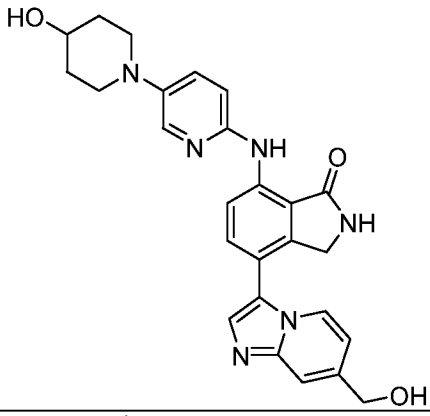
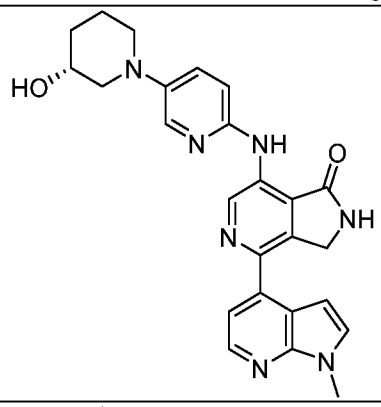
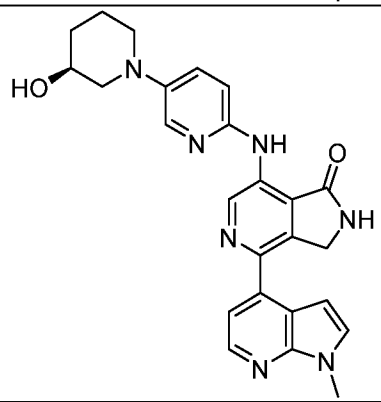
I-157	
I-158	
I-159	
I-160	

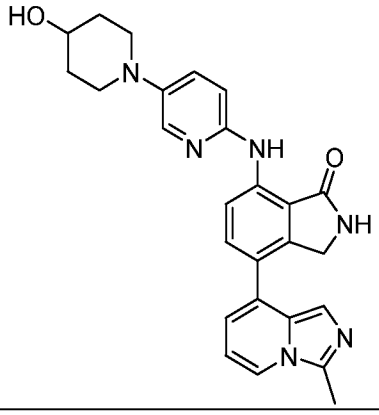
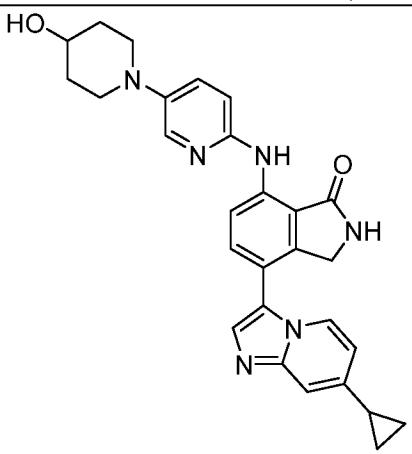
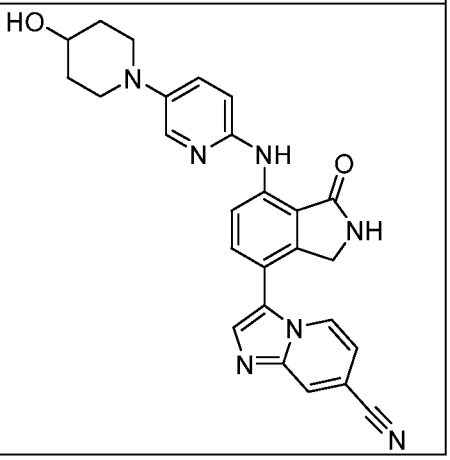
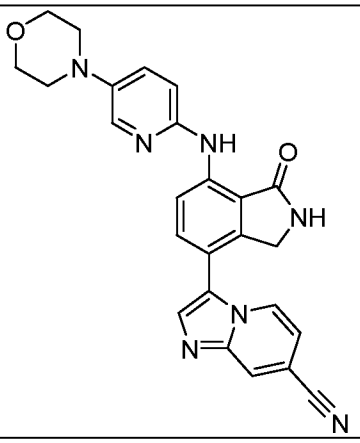
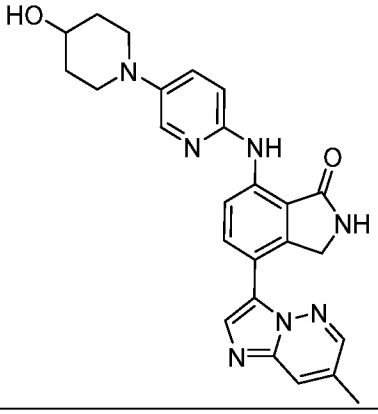
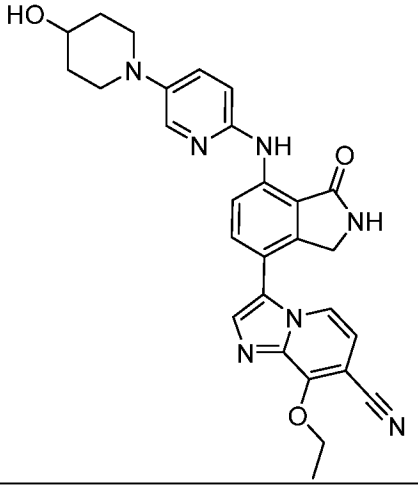
I-161	
I-162	
I-163	
I-164	

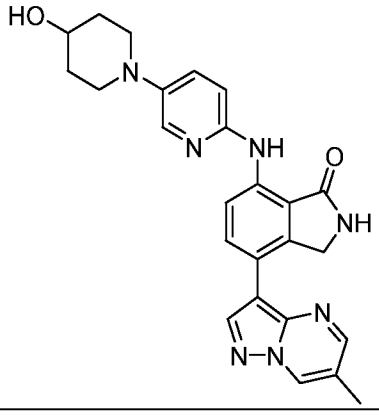
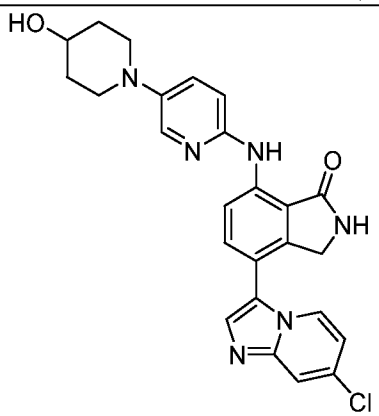
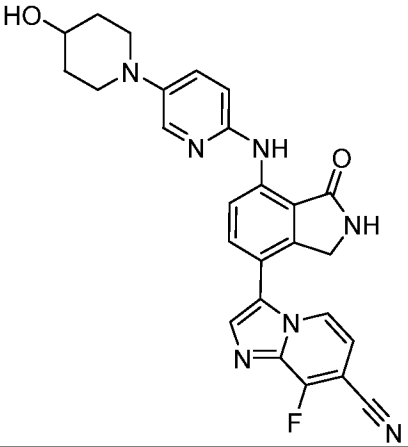
I-165	
I-166	
I-167	

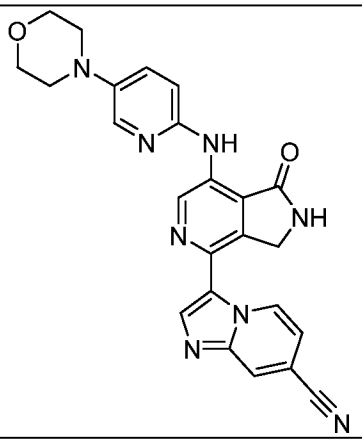
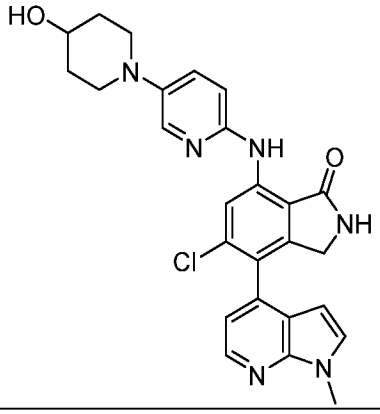
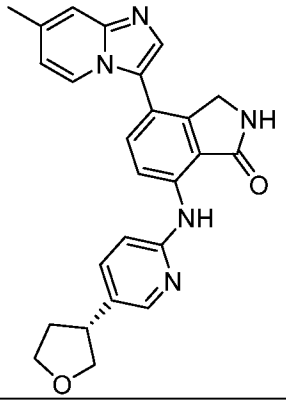
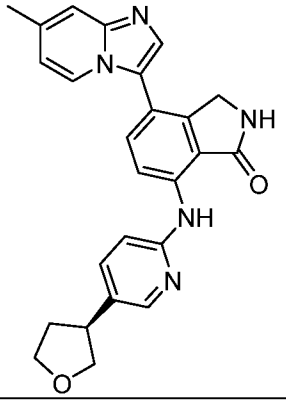
I-168	
I-169	
I-170	
I-171	

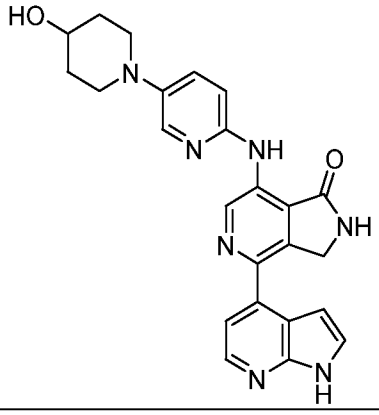
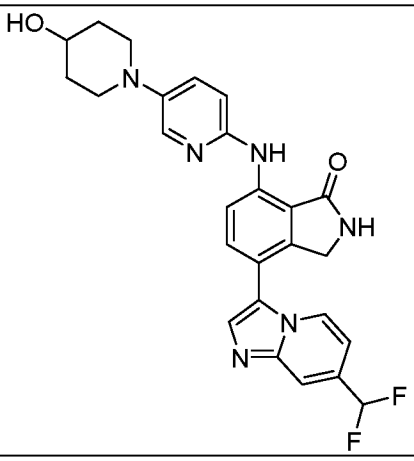
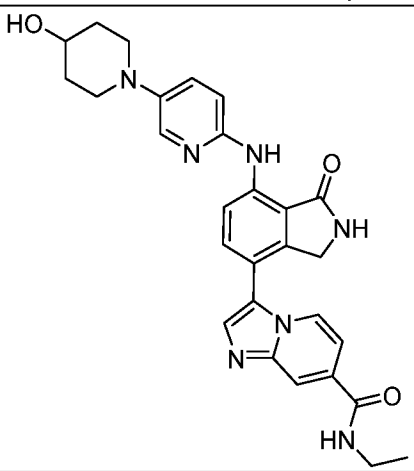
I-172	
I-173	
I-174	
I-175	

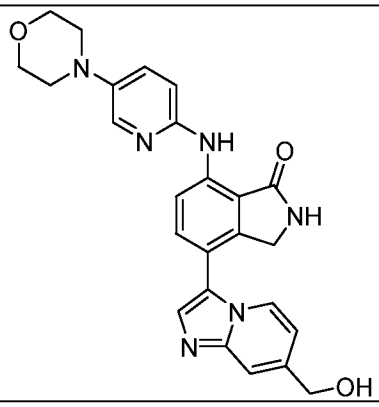
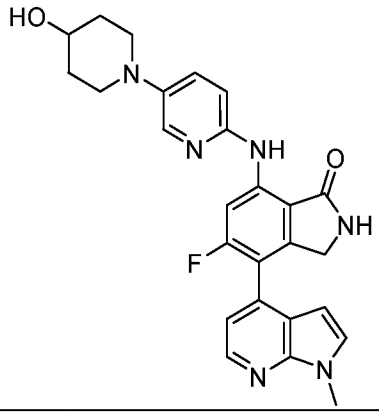
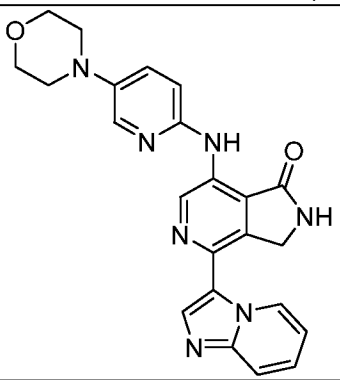
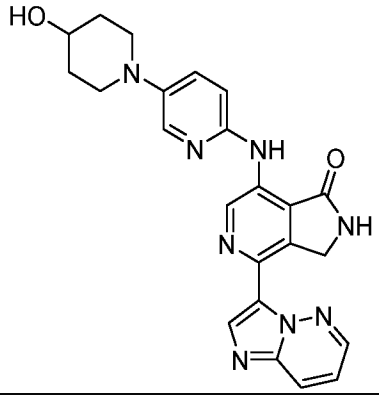
I-176	
I-177	
I-178	
I-179	

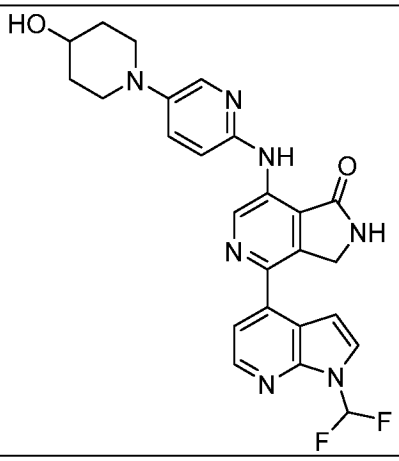
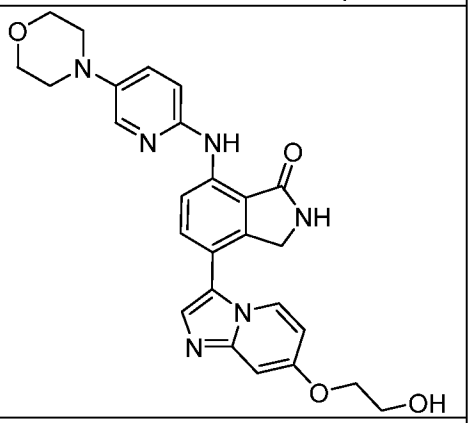
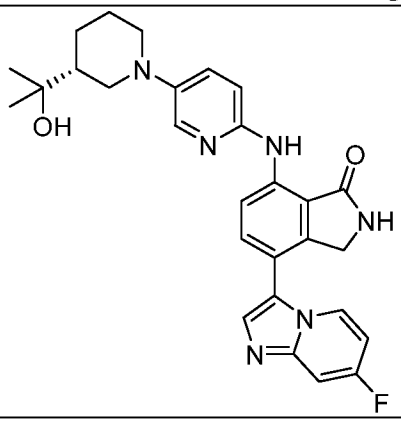
I-180	
I-181	
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	

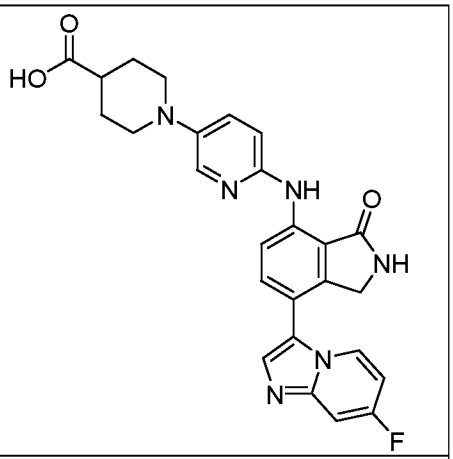
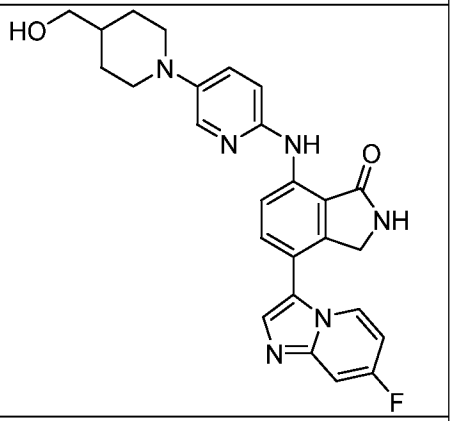
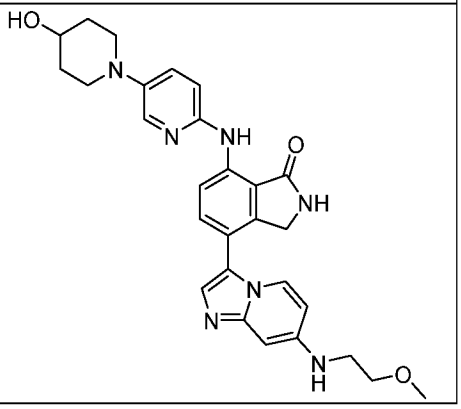
I-186	
I-187	
I-188	

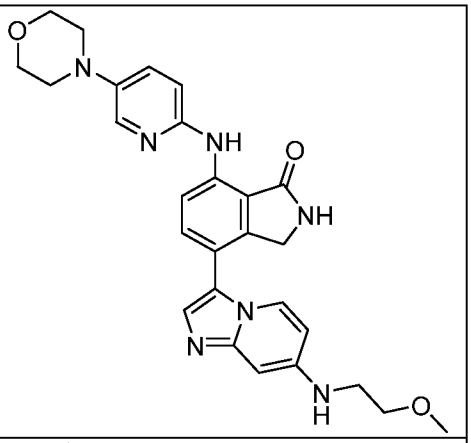
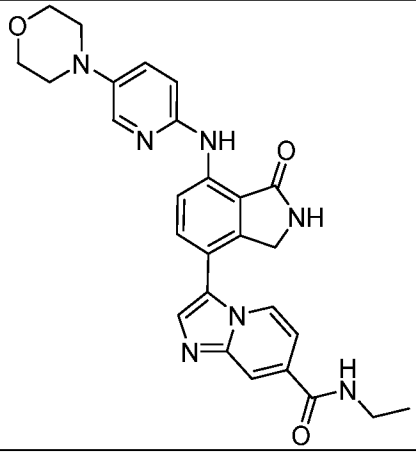
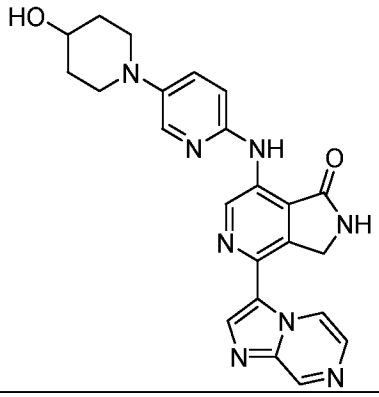
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	

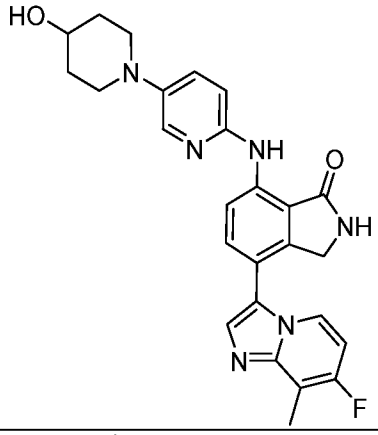
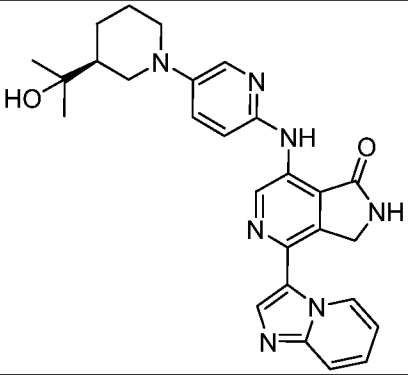
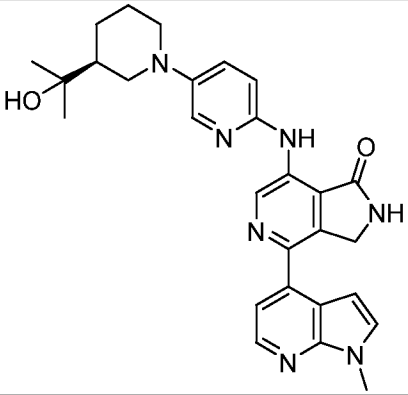
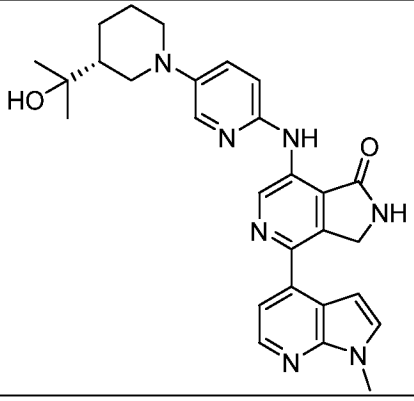
I-193	
I-194	
I-195	

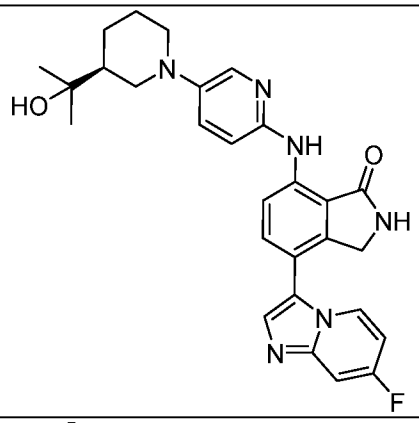
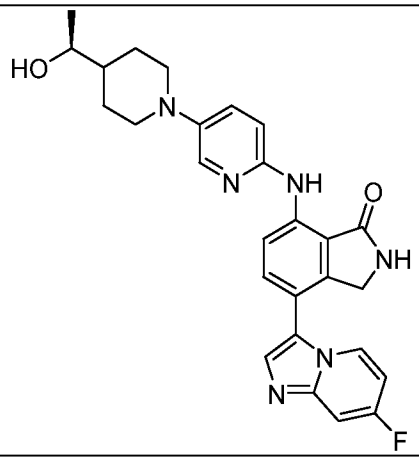
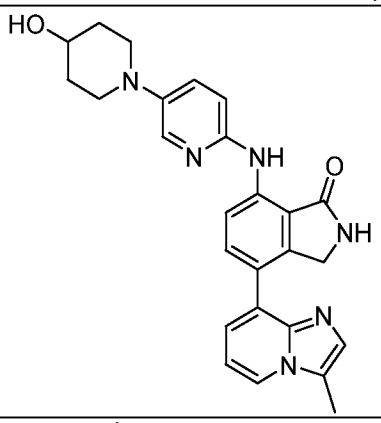
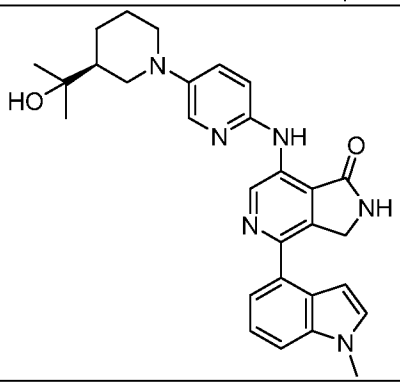
I-196	
I-197	
I-198	
I-199	

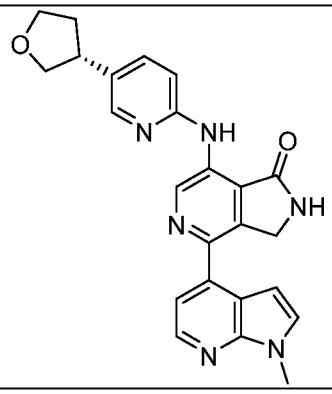
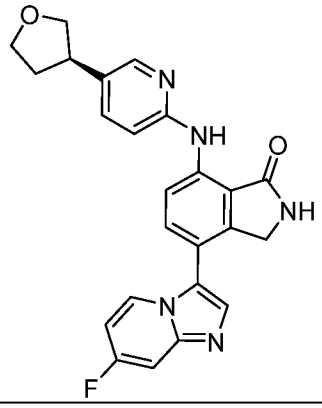
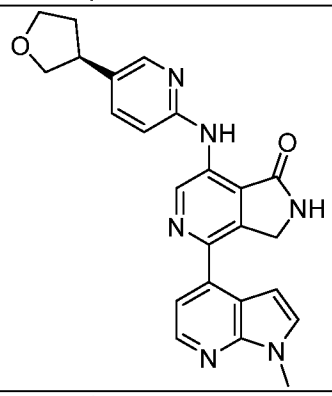
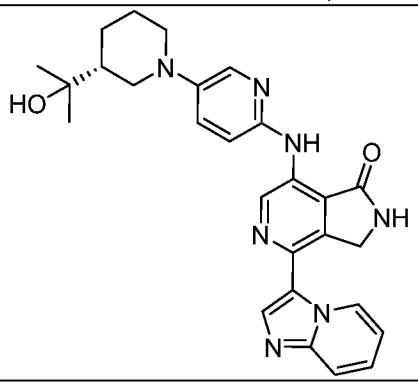
I-200	
I-201	
I-202	

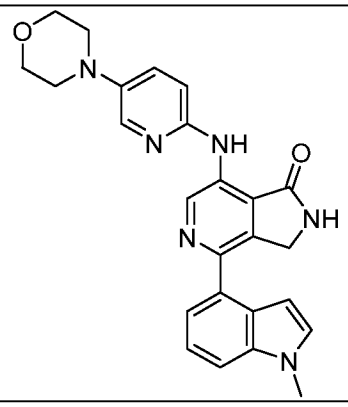
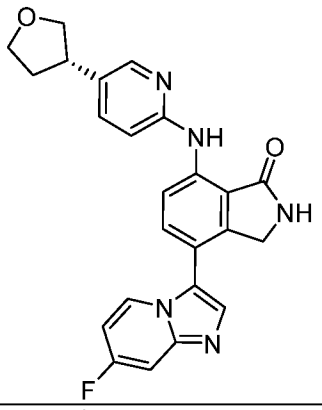
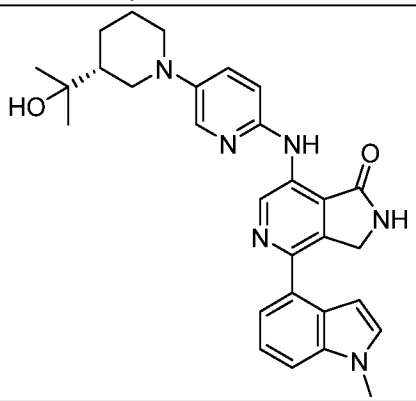
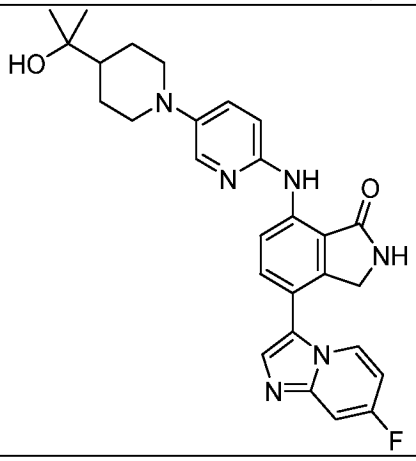
I-203	
I-204	
I-205	

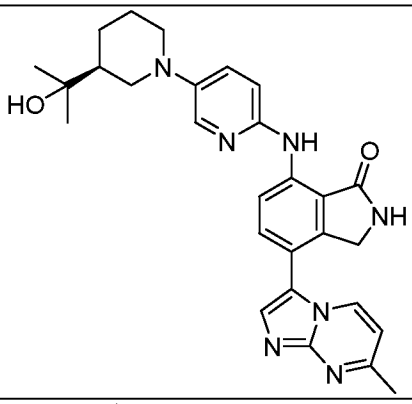
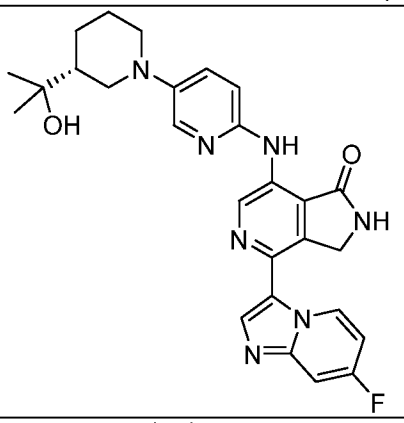
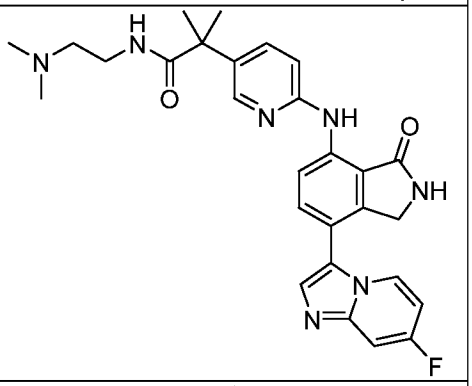
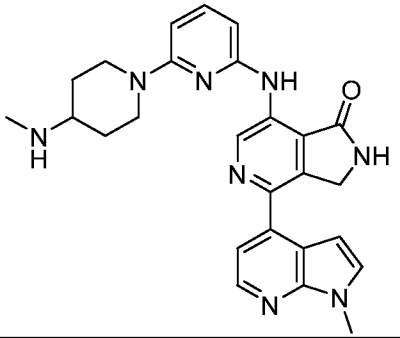
I-206	
I-207	
I-208	

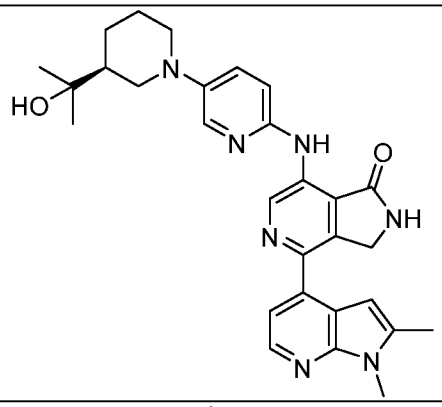
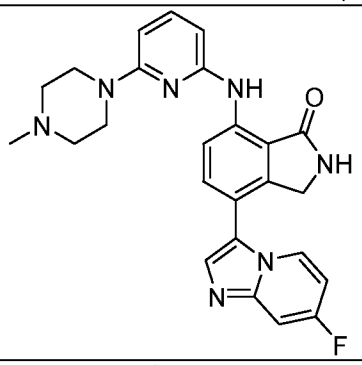
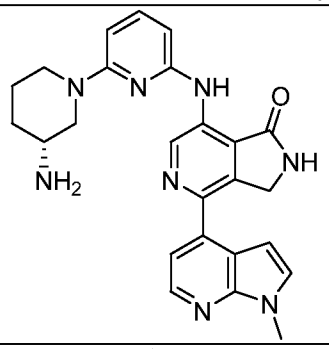
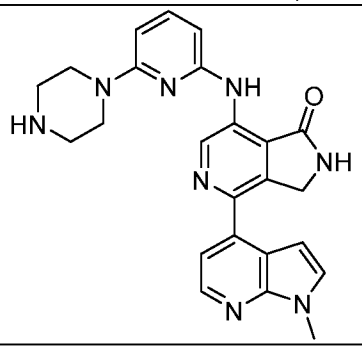
I-209	
I-210	
I-211	
I-212	

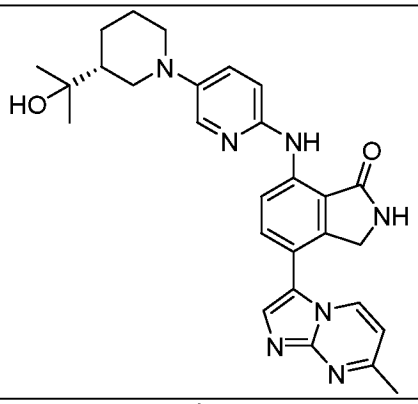
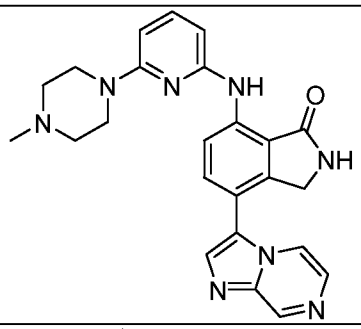
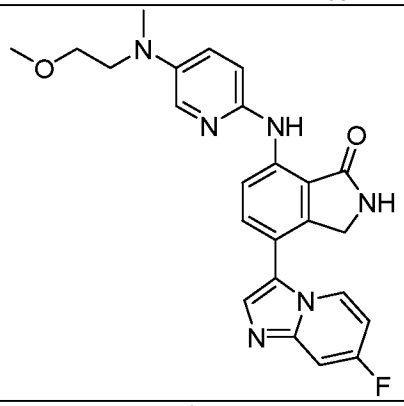
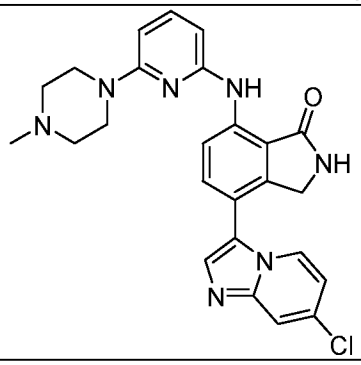
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	

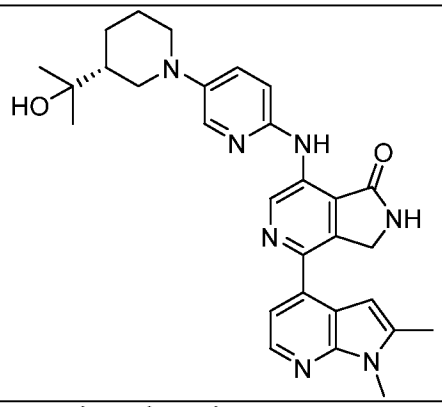
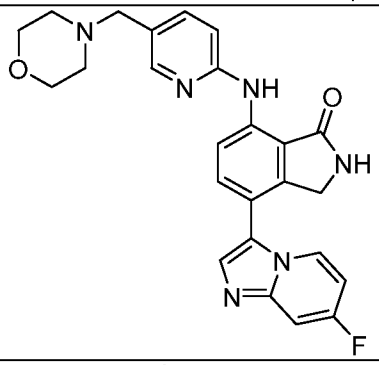
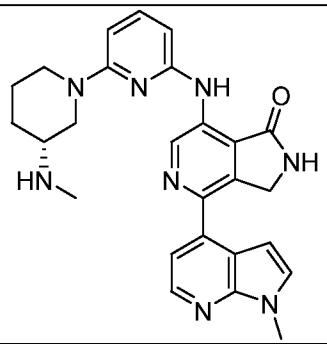
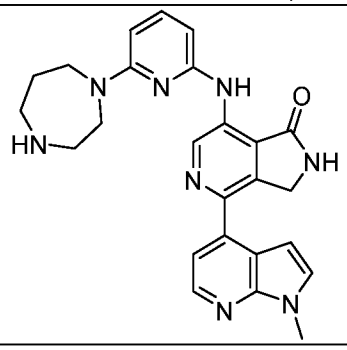
I-217	
I-218	
I-219	
I-220	

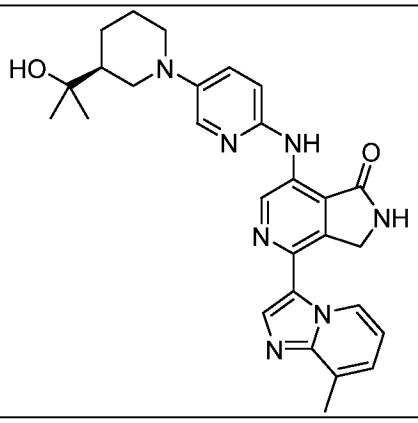
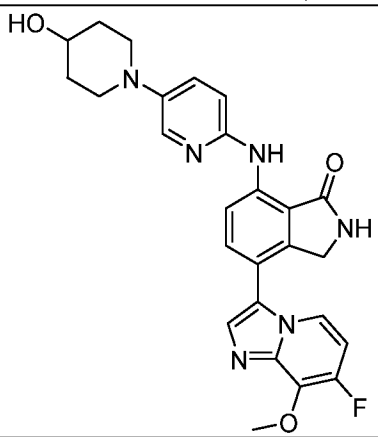
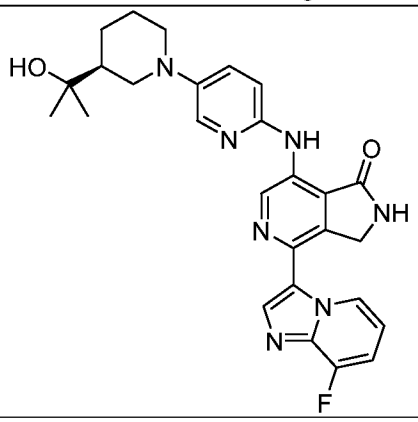
I-221	
I-222	
I-223	
I-224	

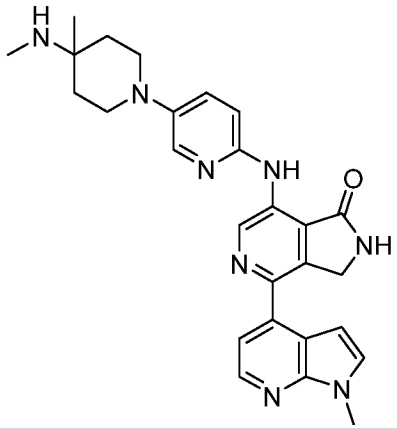
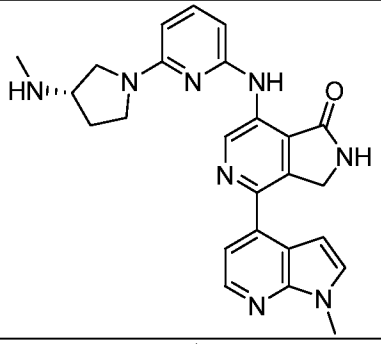
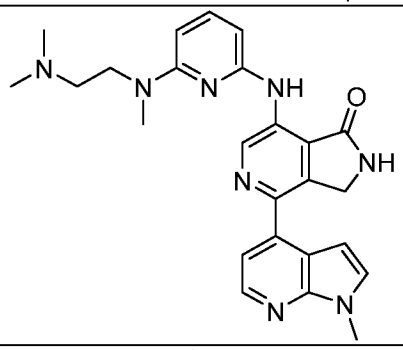
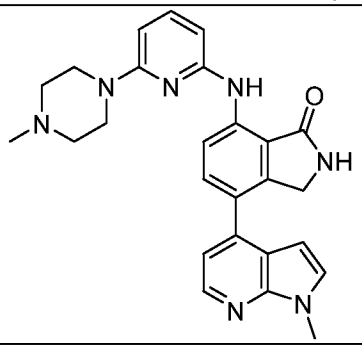
I-225	
I-226	
I-227	
I-228	

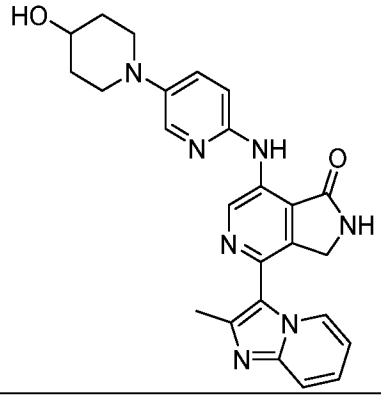
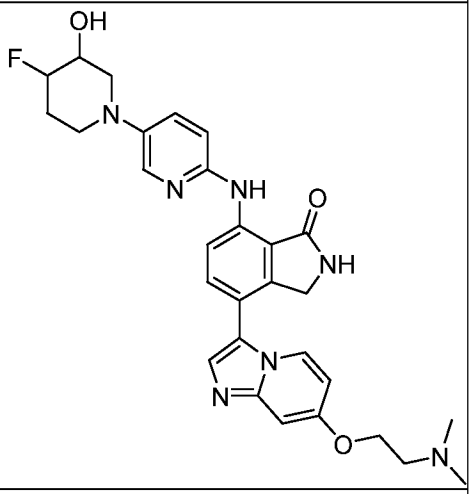
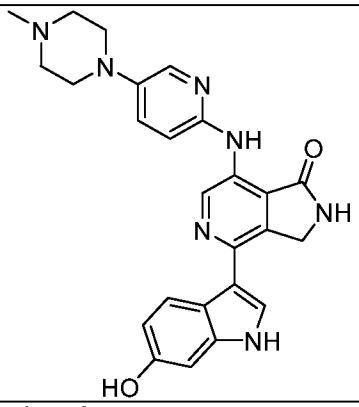
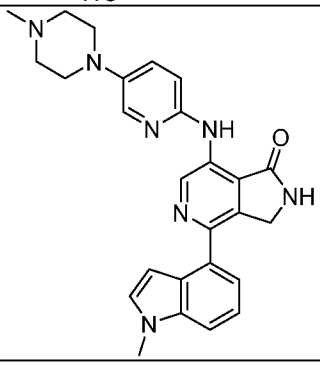
I-229	
I-230	
I-231	
I-232	

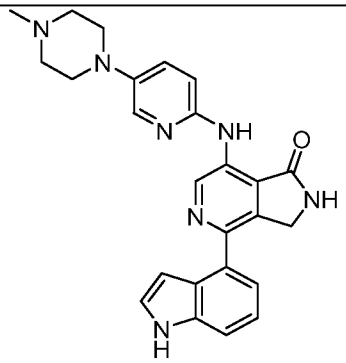
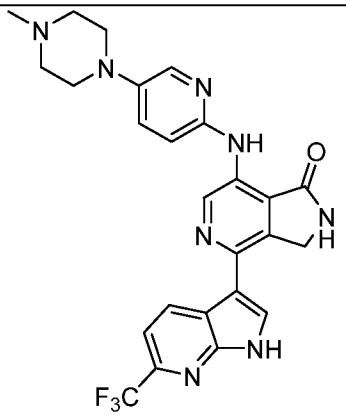
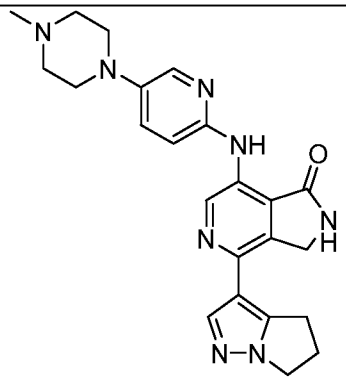
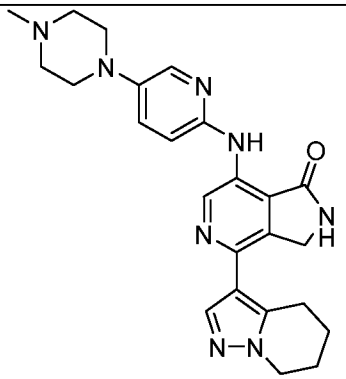
I-233	
I-234	
I-235	
I-236	

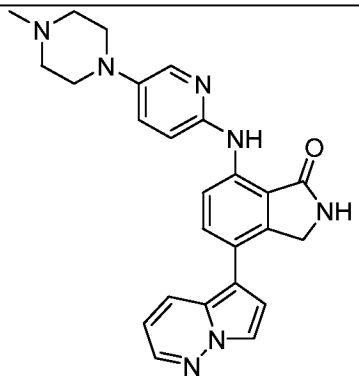
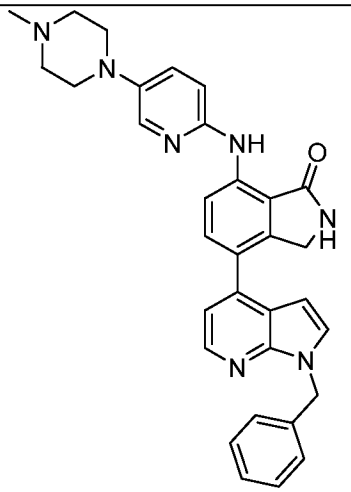
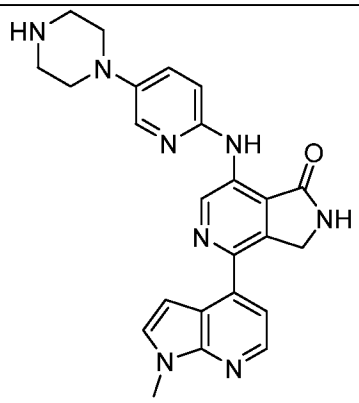
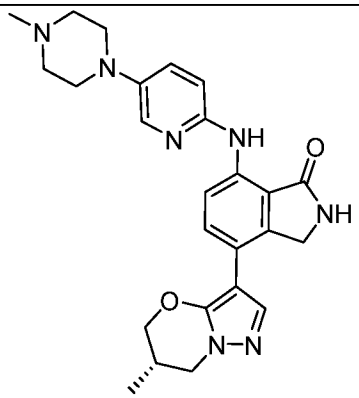
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	

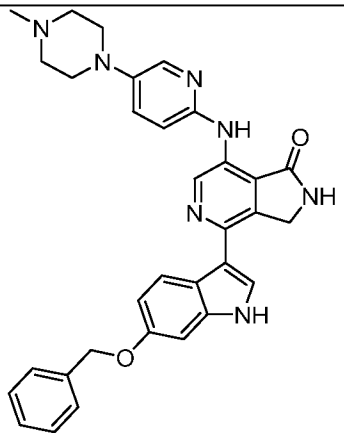
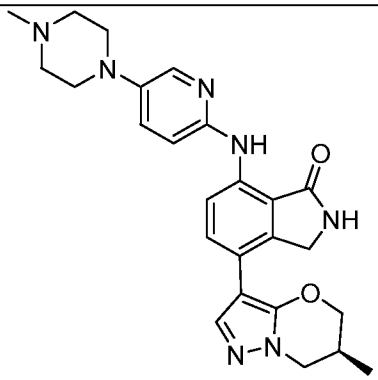
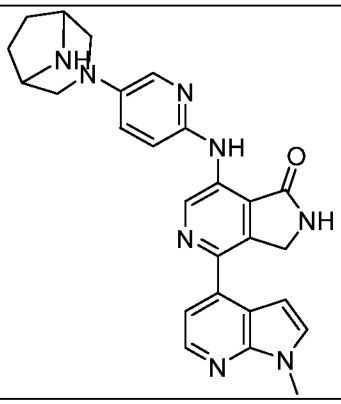
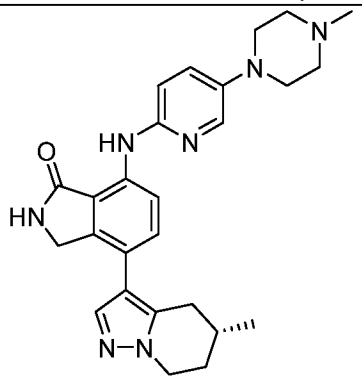
I-241	
I-242	
I-243	

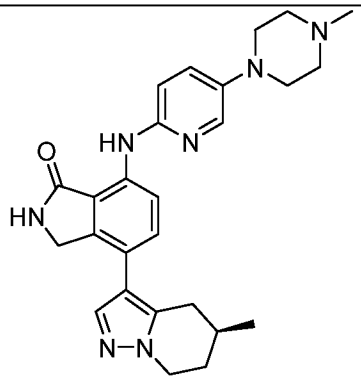
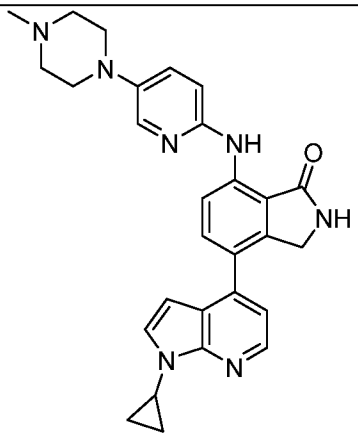
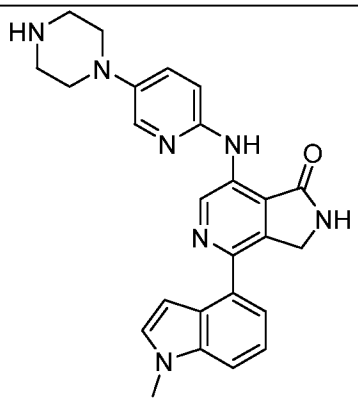
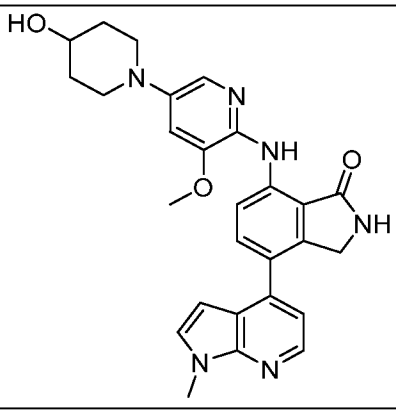
I-244	
I-245	
I-246	
I-247	

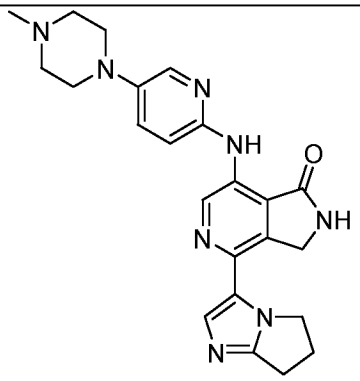
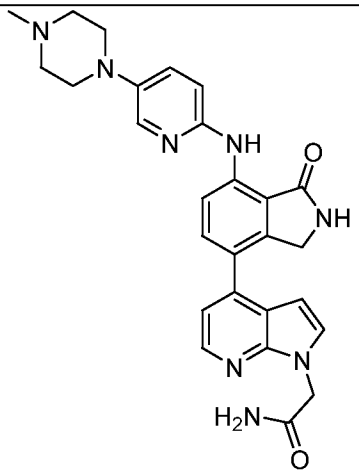
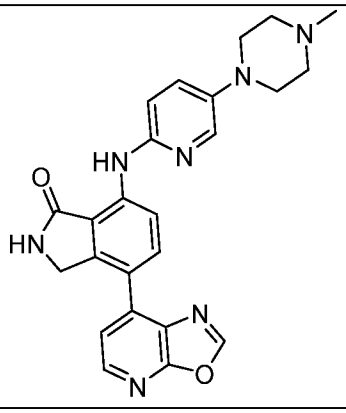
I-248	
I-249	
I-250	
I-251	

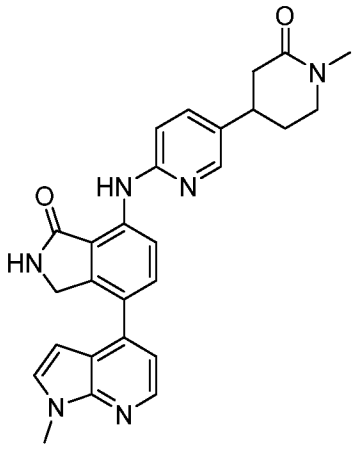
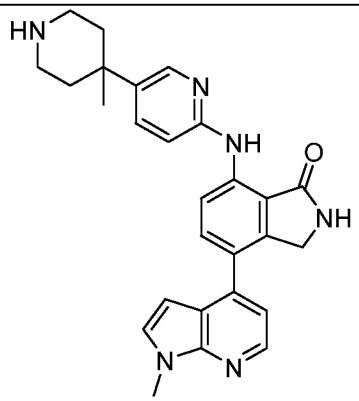
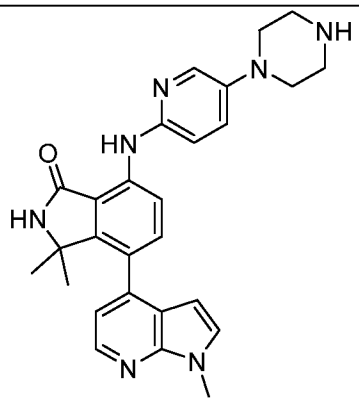
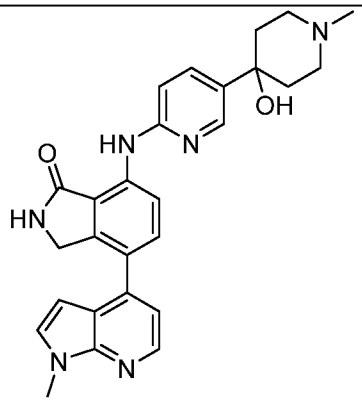
I-252	
I-253	
I-254	
I-255	

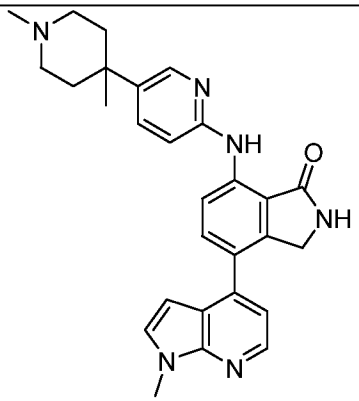
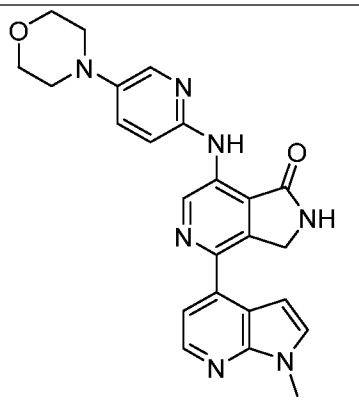
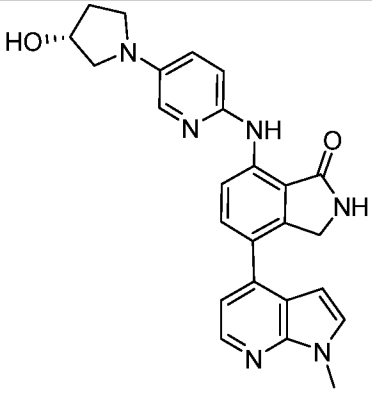
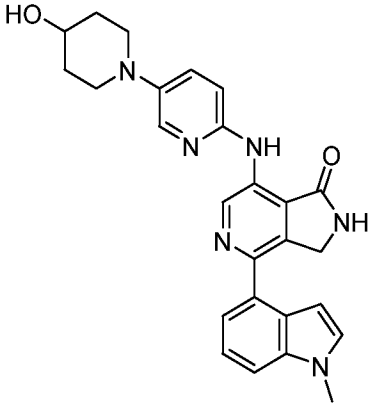
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	

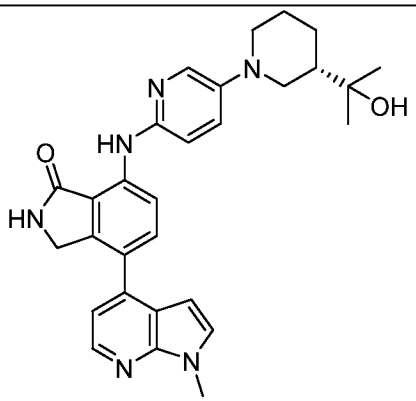
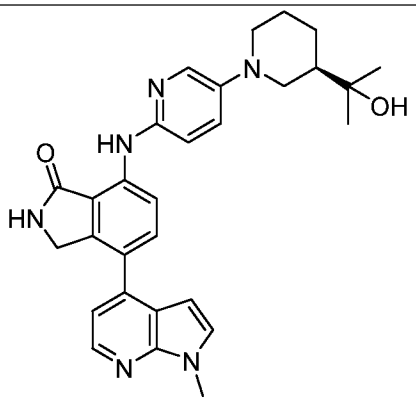
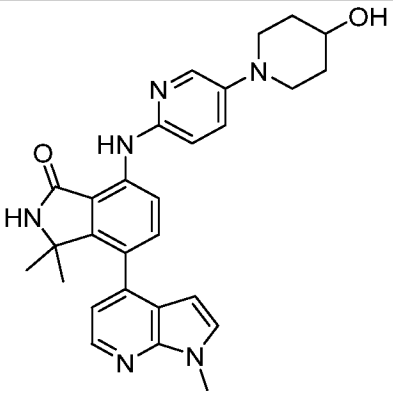
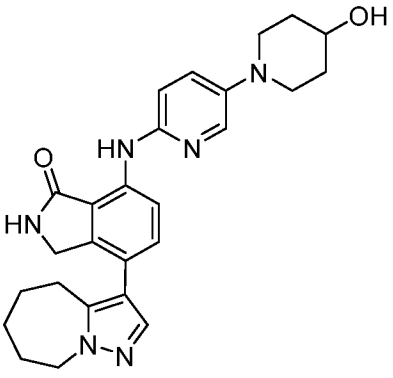
I-260	
I-261	
I-262	
I-263	

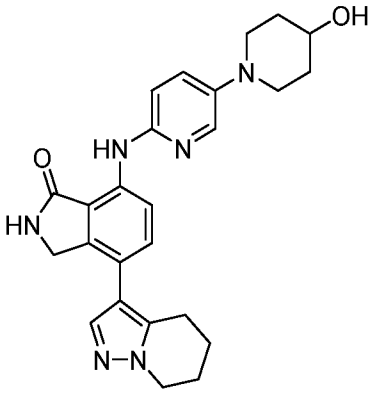
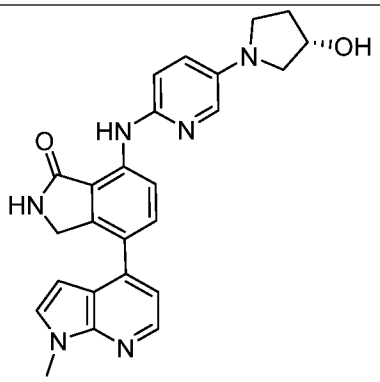
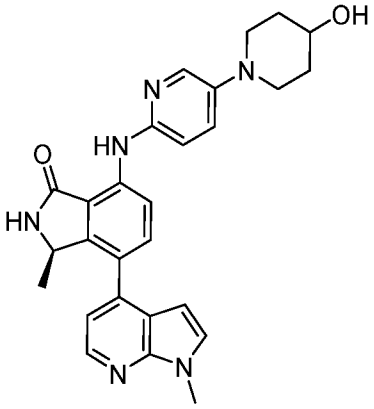
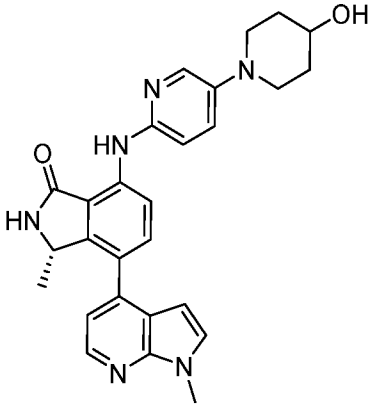
I-264	
I-265	
I-266	
I-267	

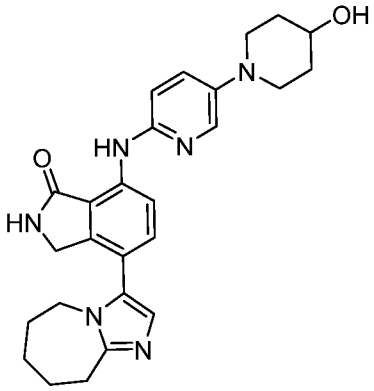
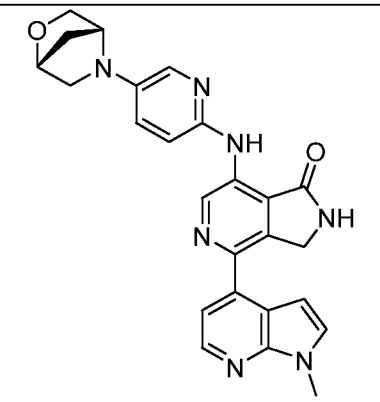
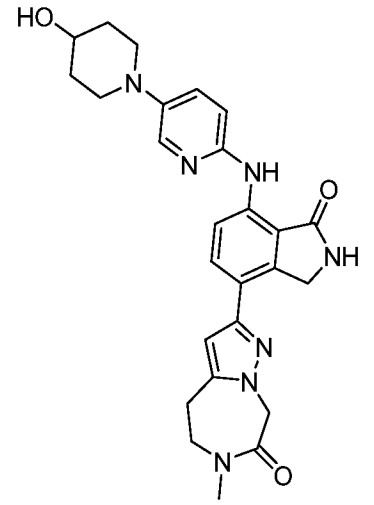
I-268	
I-269	
I-270	

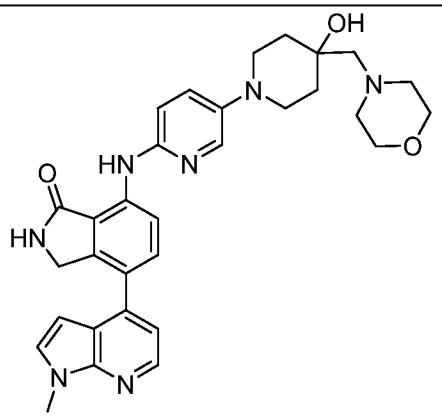
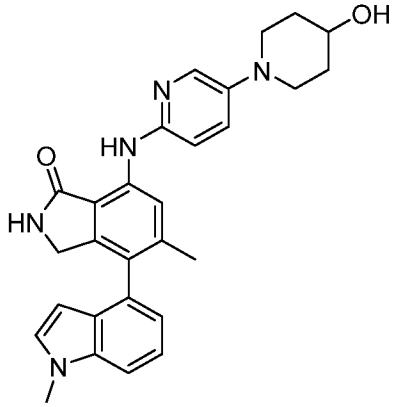
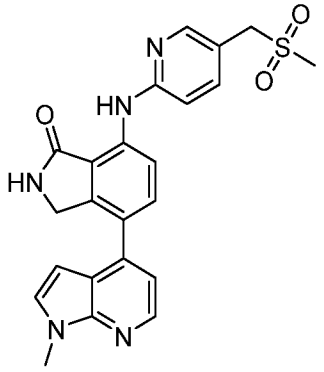
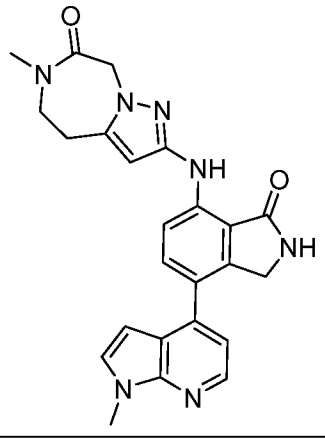
I-271	
I-272	
I-273	
I-274	

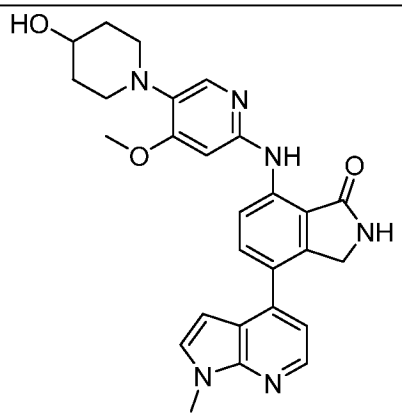
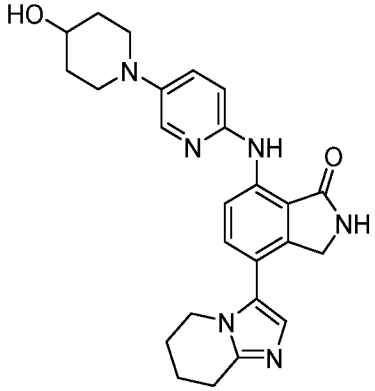
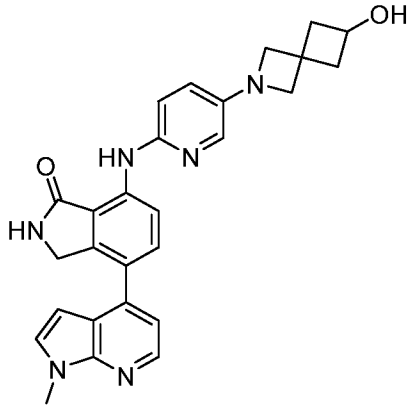
I-275	
I-276	
I-278	
I-279	

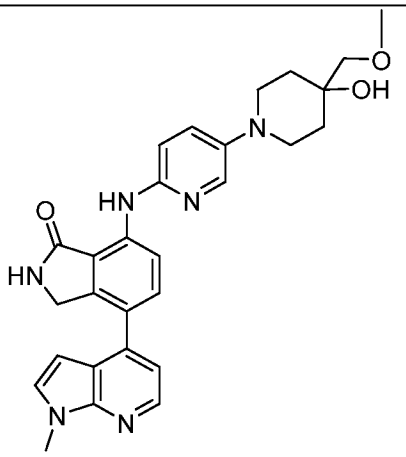
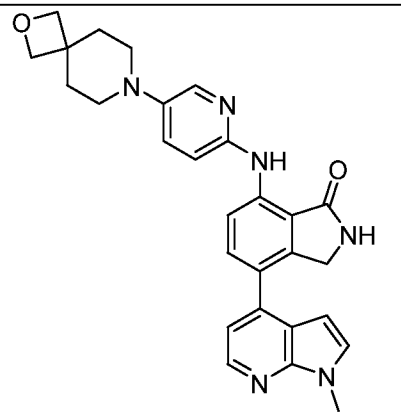
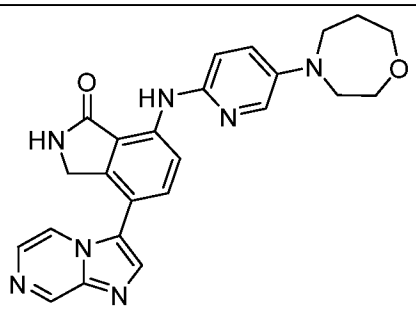
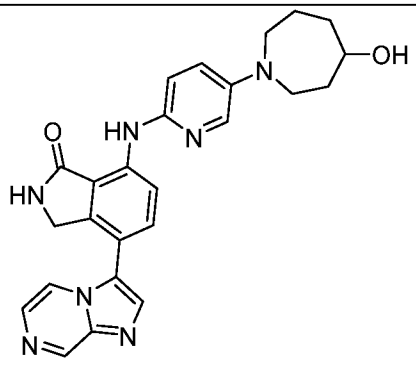
I-280	
I-281	
I-282	
I-283	

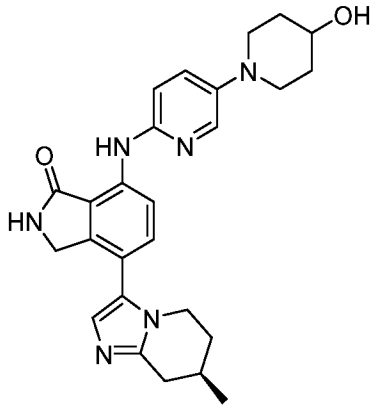
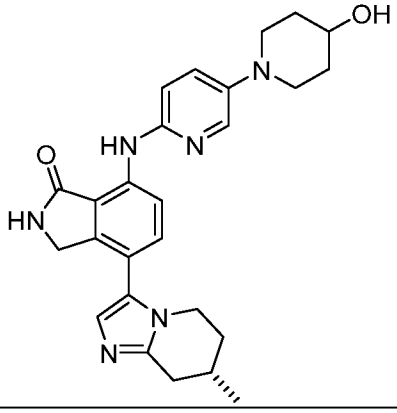
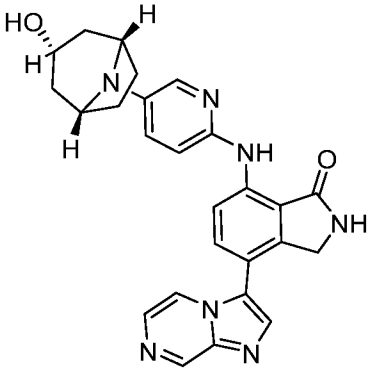
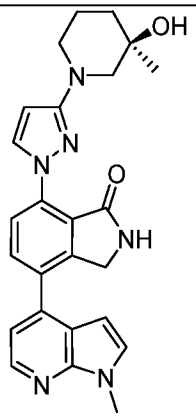
I-284	
I-285	
I-286	
I-287	

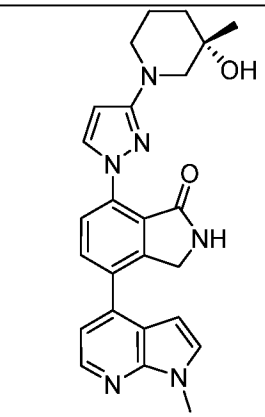
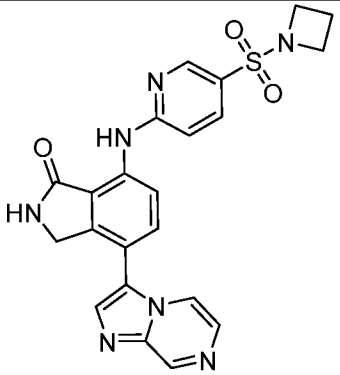
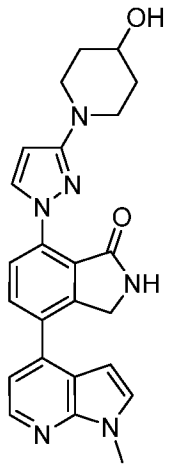
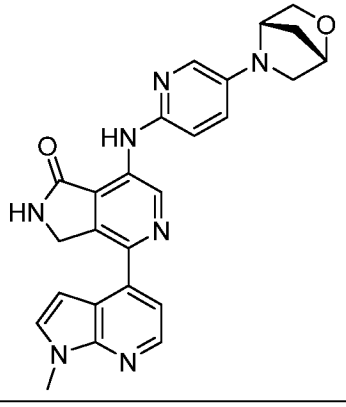
I-288	
I-289	
I-290	

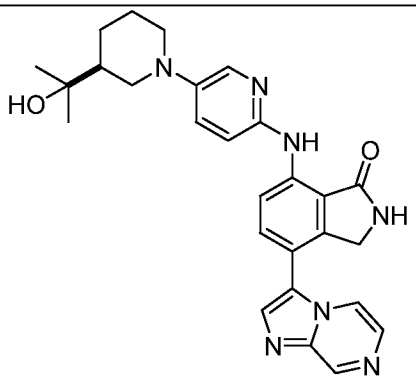
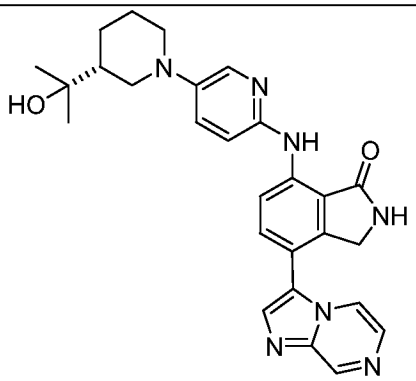
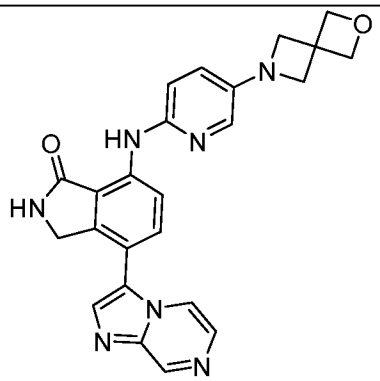
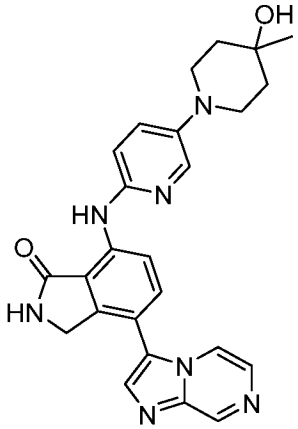
I-291	
I-292	
I-293	
I-294	

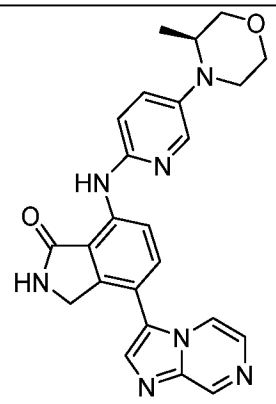
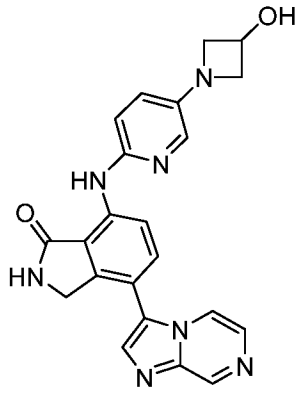
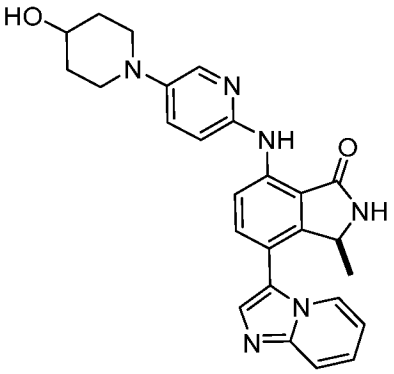
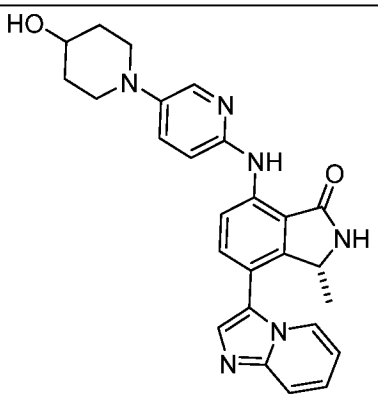
I-295	
I-296	
I-297	

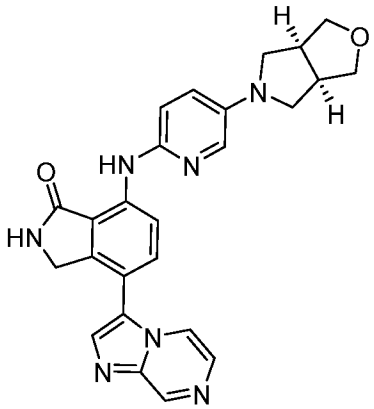
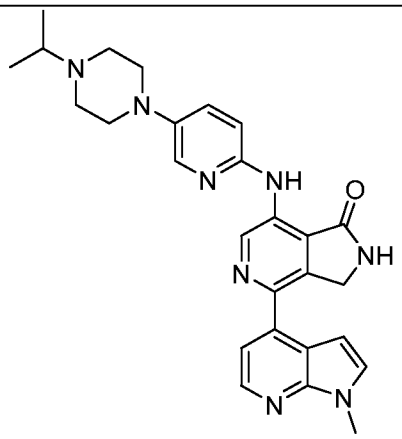
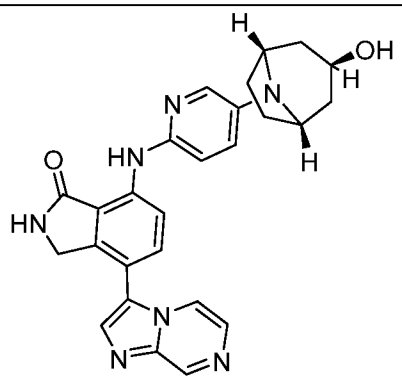
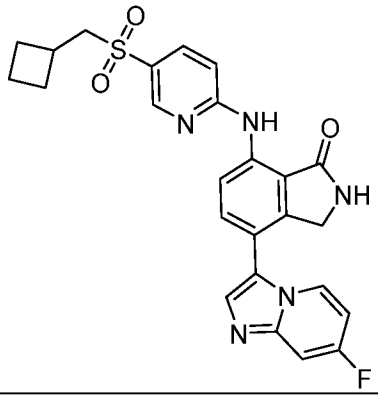
I-298	
I-299	
I-300	
I-301	

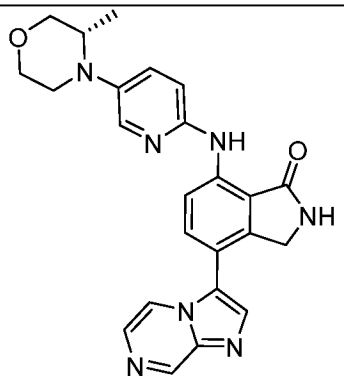
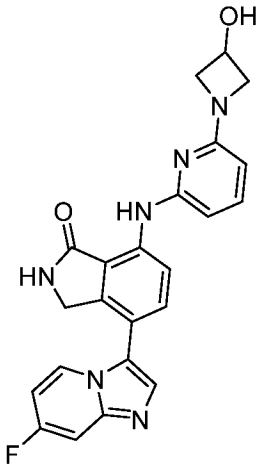
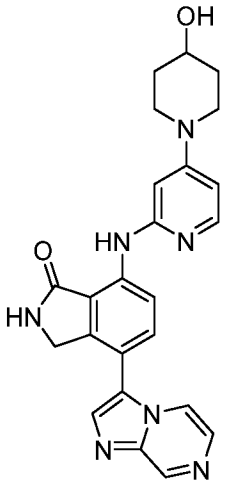
I-302	
I-303	
I-304	
I-305	

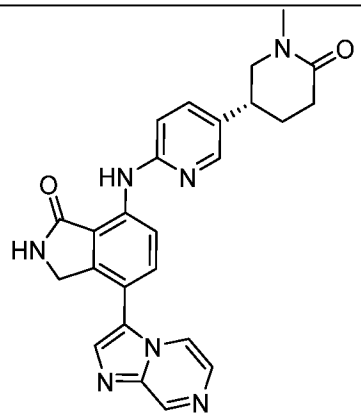
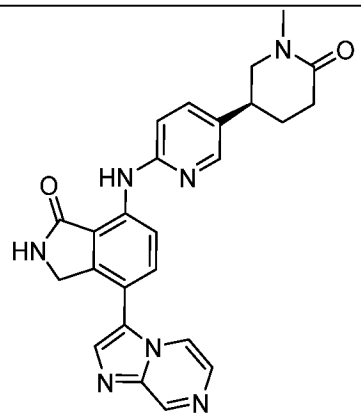
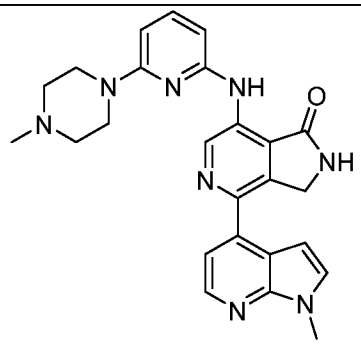
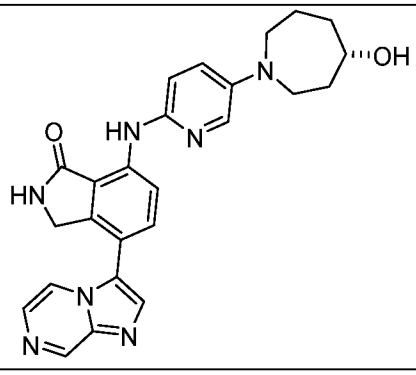
I-306	
I-307	
I-308	
I-309	

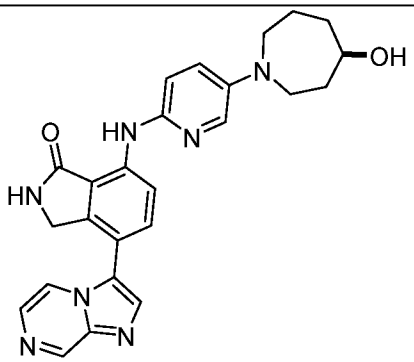
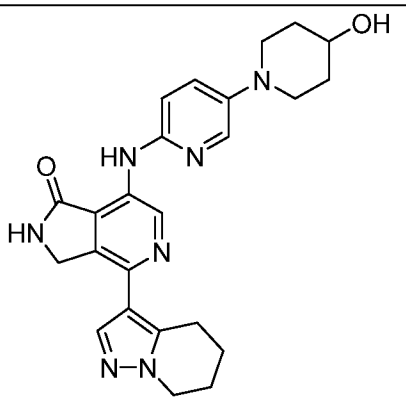
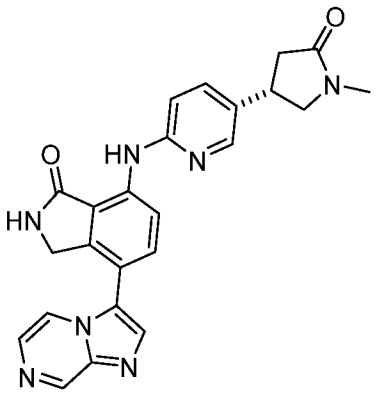
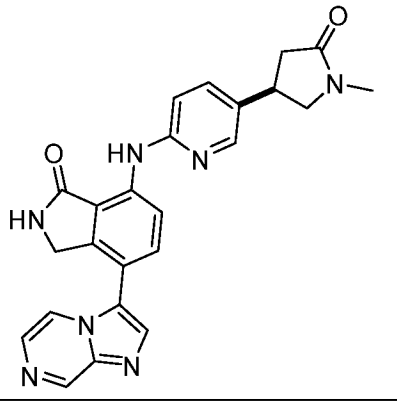
I-310	
I-311	
I-312	
I-313	

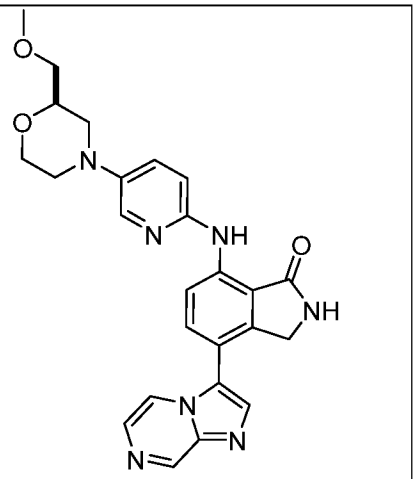
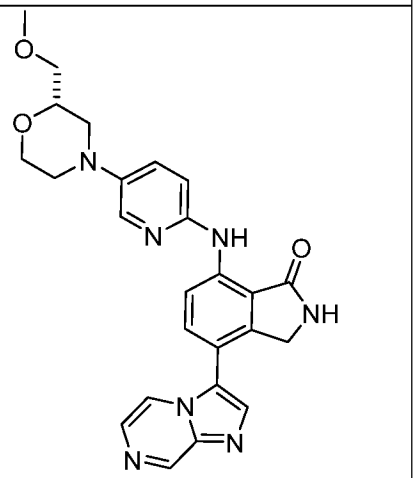
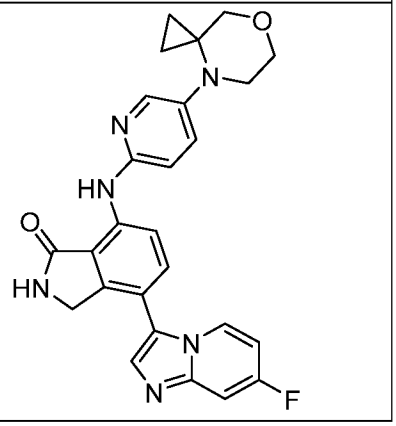
I-314	
I-315	
I-316	
I-317	

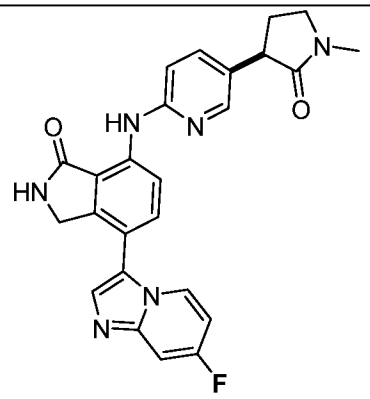
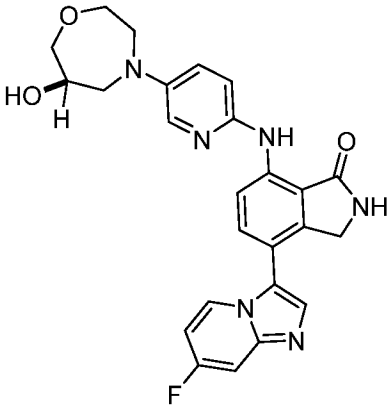
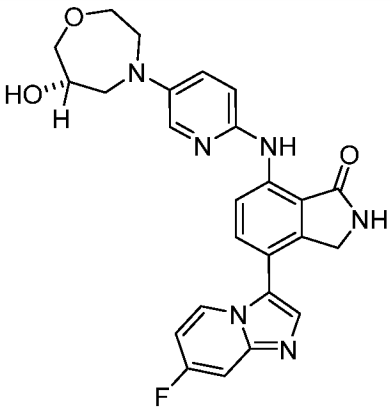
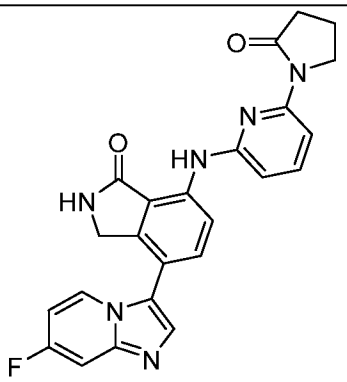
I-318	
I-319	
I-320	
I-321	

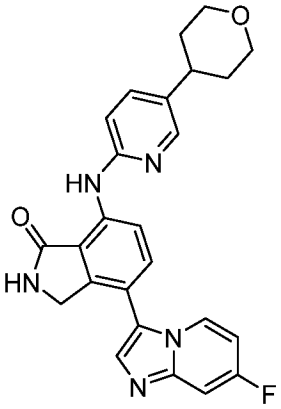
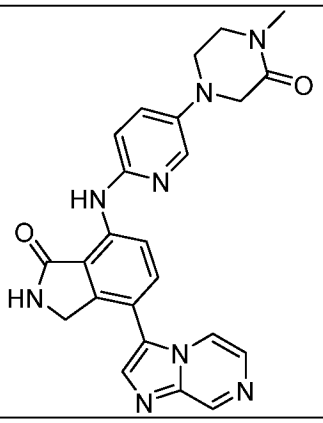
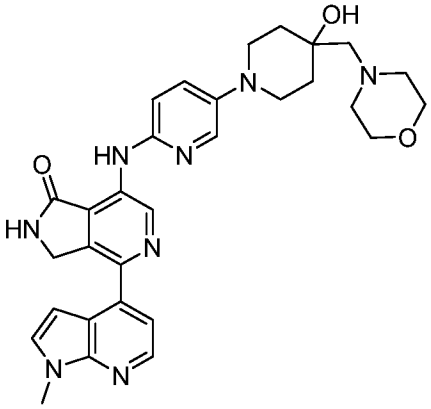
I-322	
I-323	
I-324	

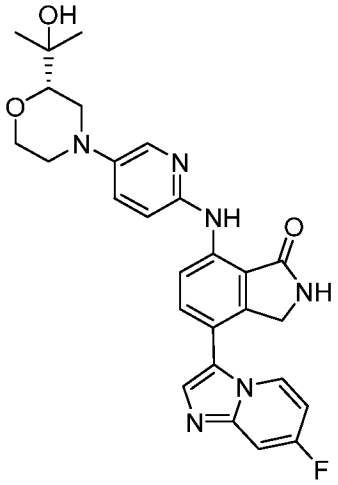
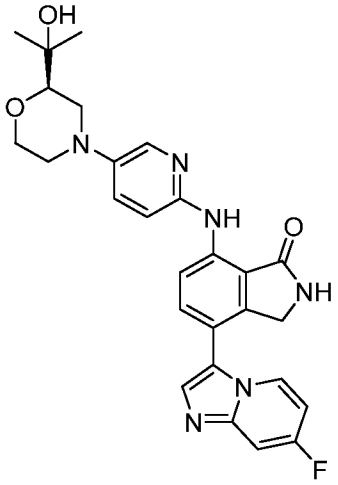
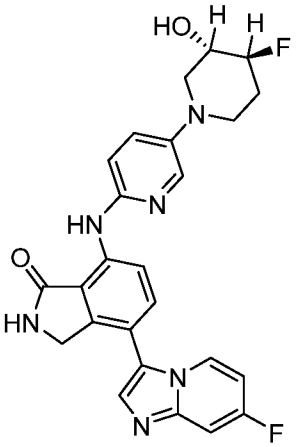
I-325	
I-326	
I-327	
I-328	

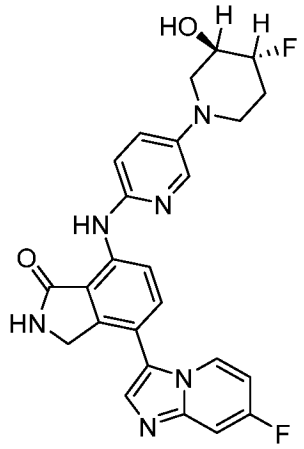
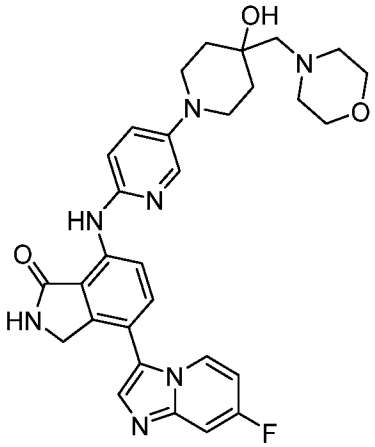
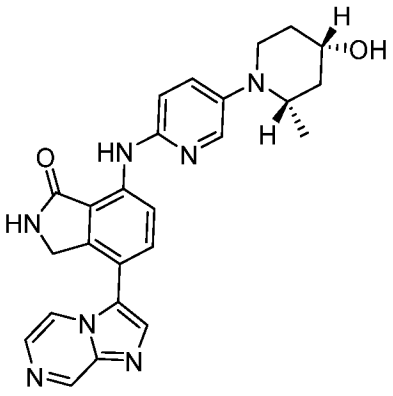
I-329	
I-330	
I-331	
I-332	

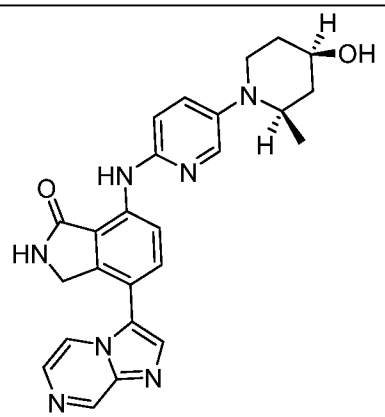
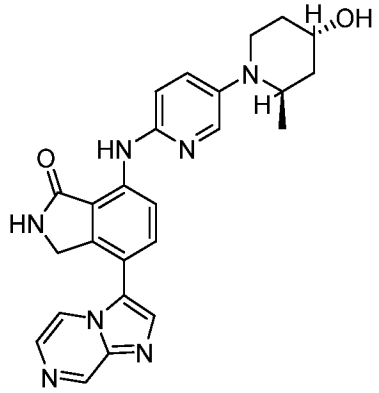
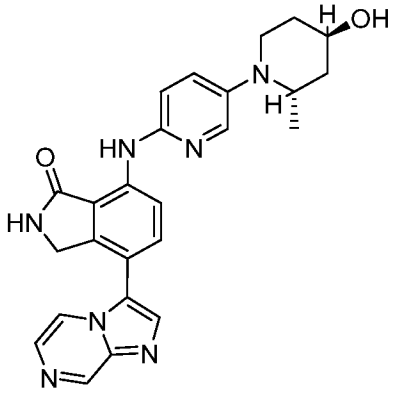
I-333	
I-334	
I-335	

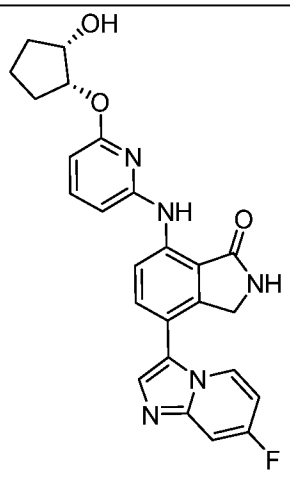
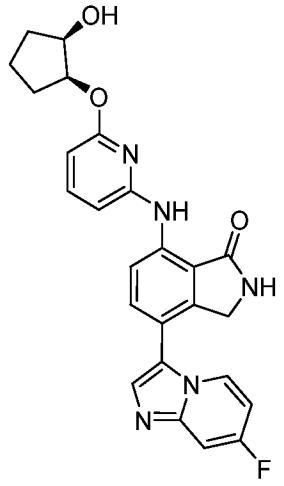
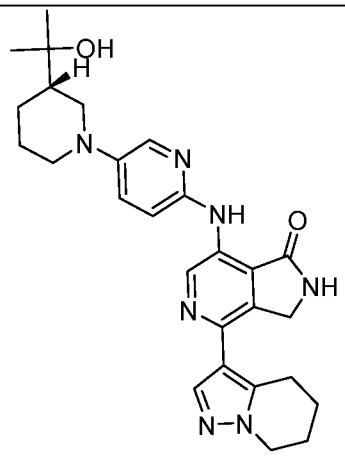
I-336	
I-338	
I-339	
I-340	

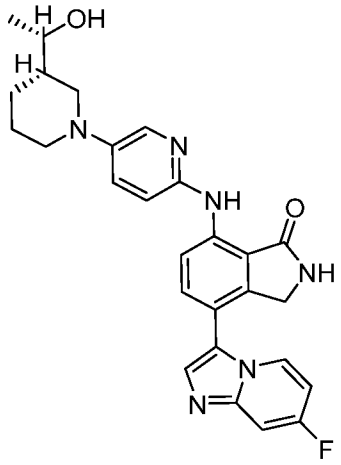
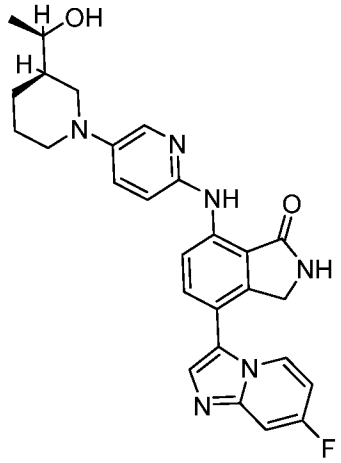
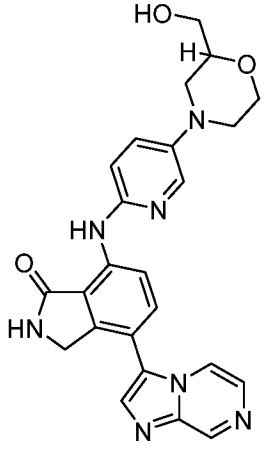
I-341	
I-342	
I-343	

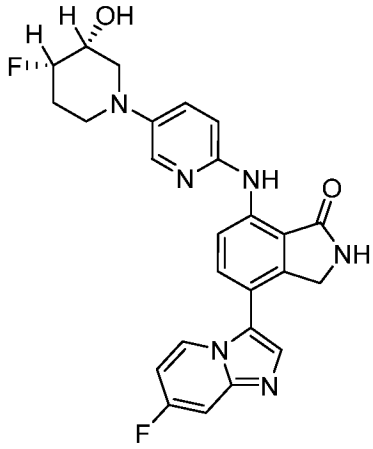
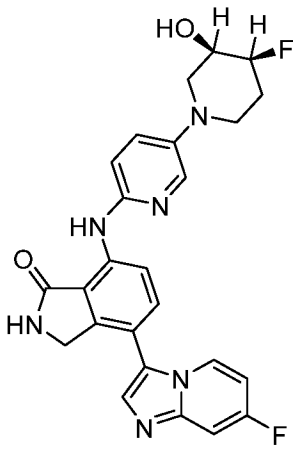
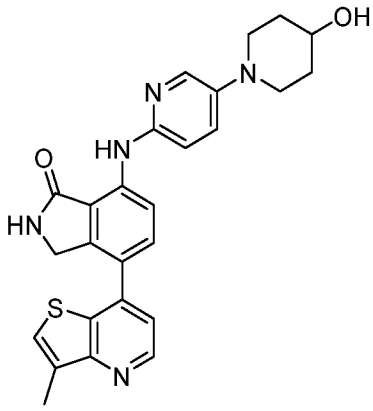
I-344	
I-345	
I-346	

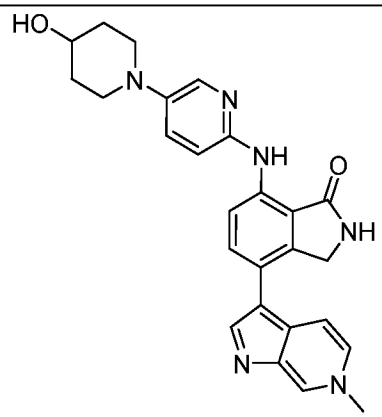
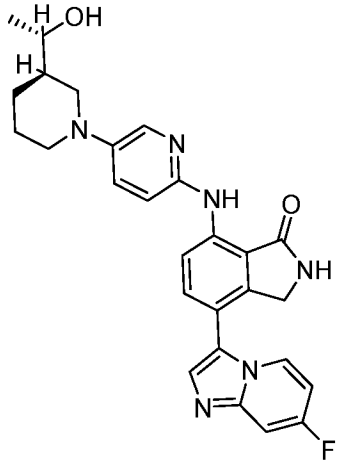
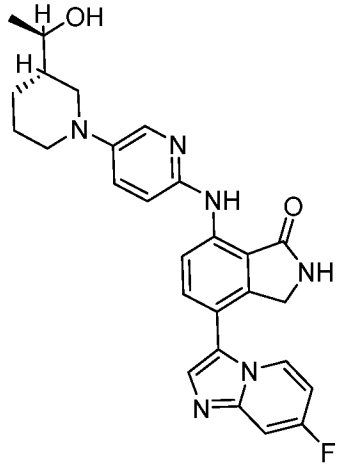
I-347	
I-348	
I-349	

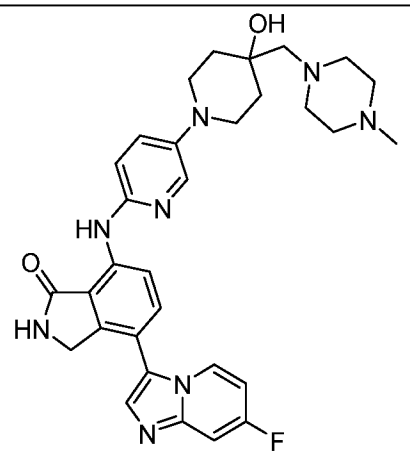
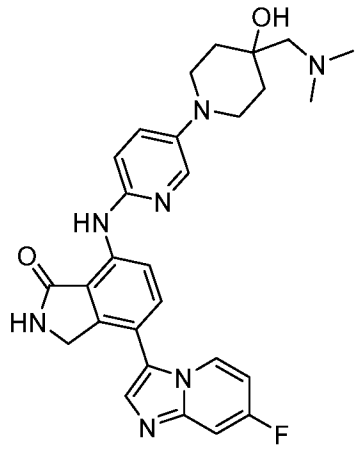
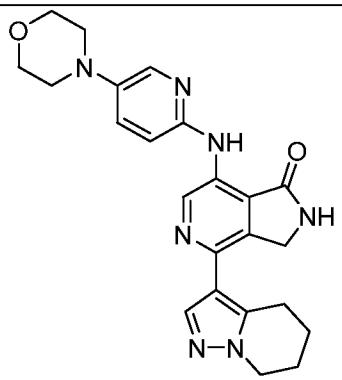
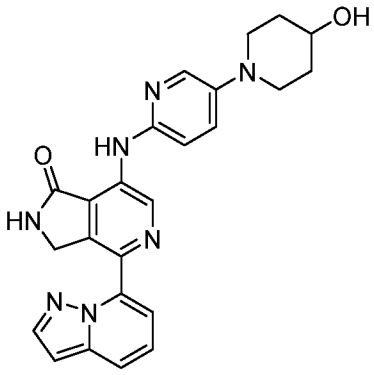
I-350	
I-351	
I-352	

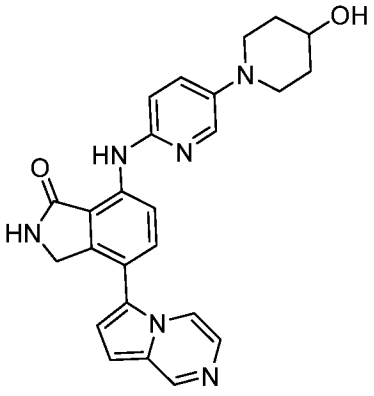
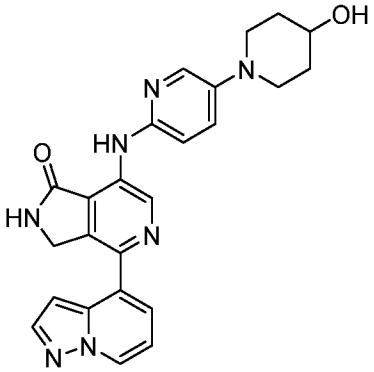
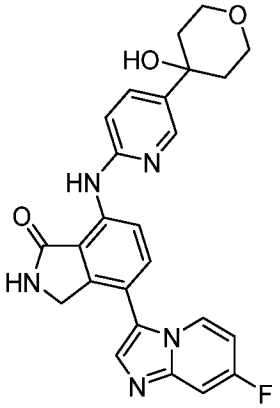
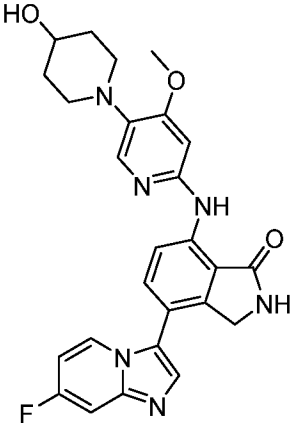
I-353	
I-354	
I-355	

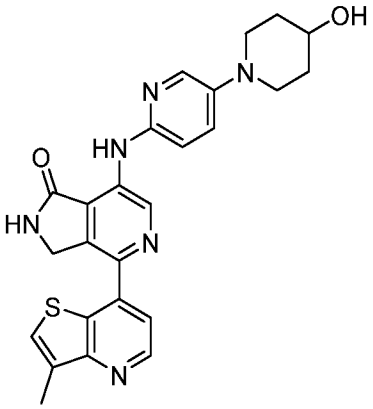
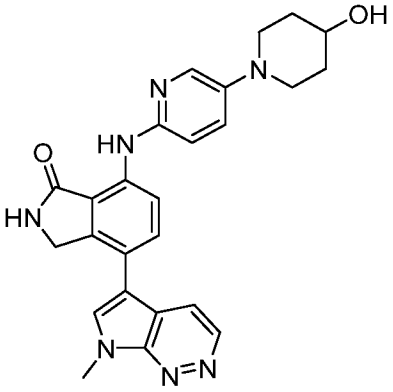
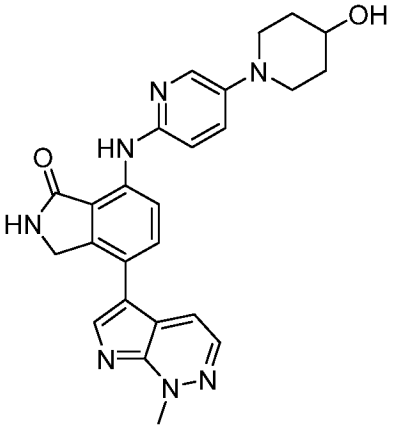
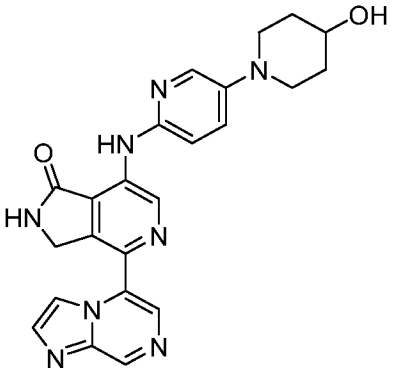
I-356	
I-357	
I-358	

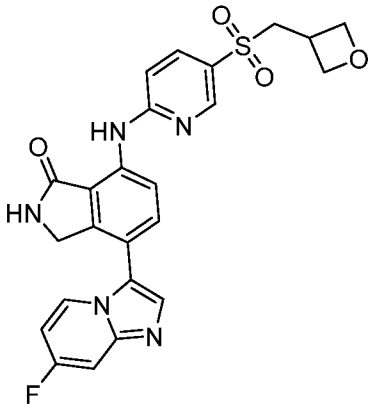
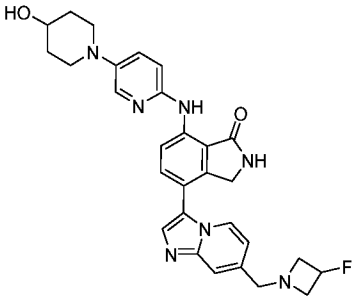
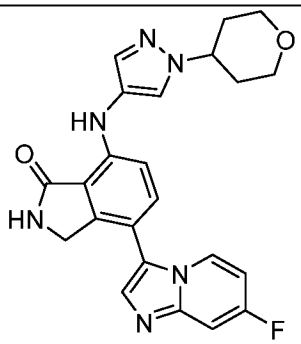
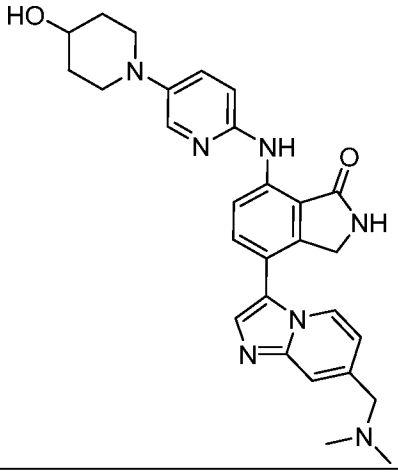
I-359	
I-360	
I-361	

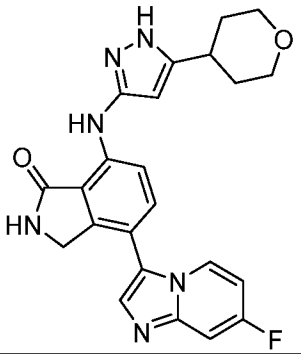
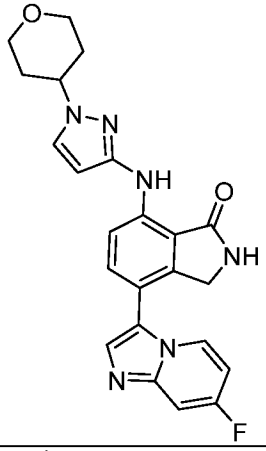
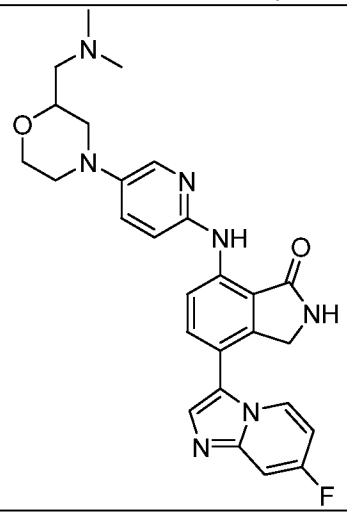
I-362	
I-363	
I-364	

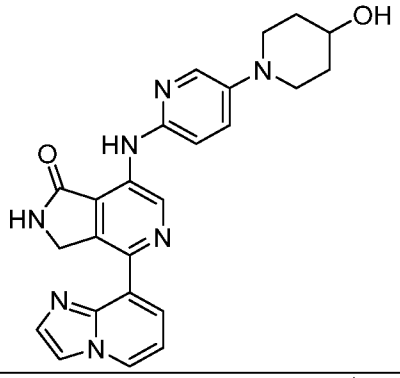
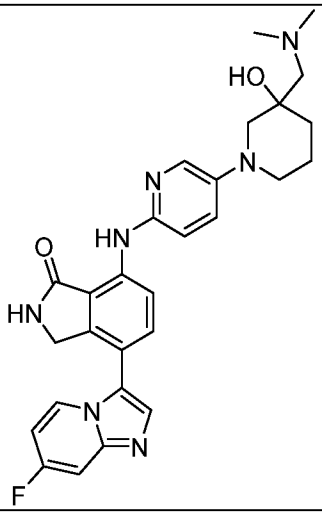
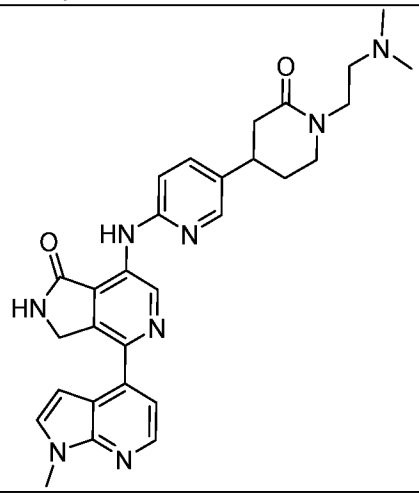
I-365	
I-366	
I-367	
I-368	

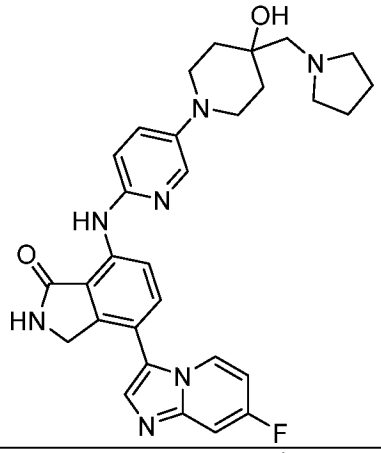
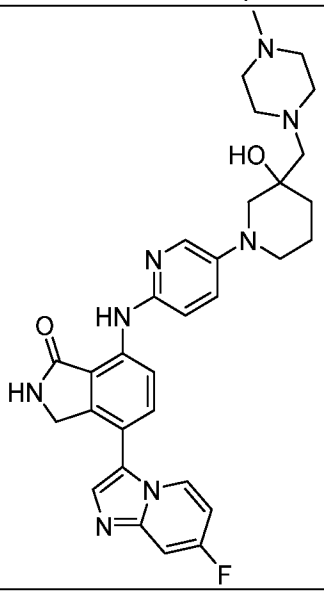
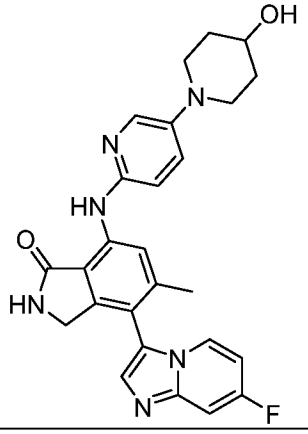
I-369	
I-370	
I-371	
I-372	

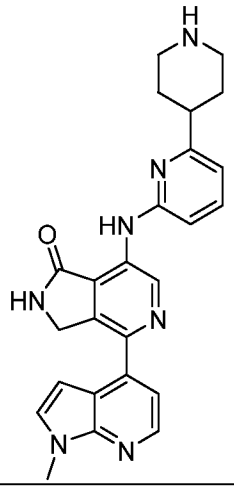
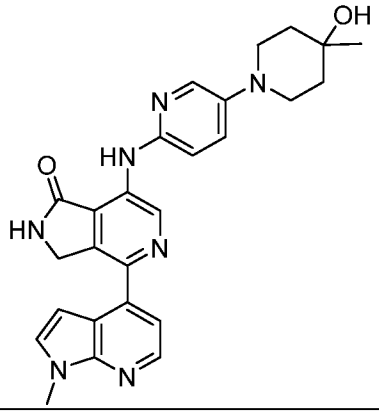
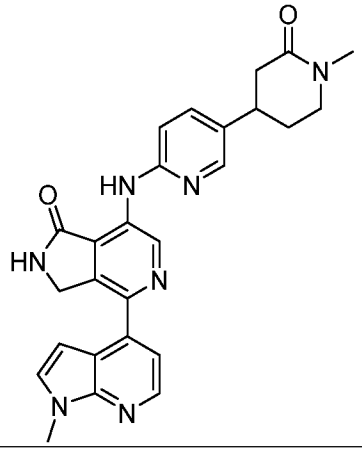
I-373	
I-374	
I-375	
I-376	

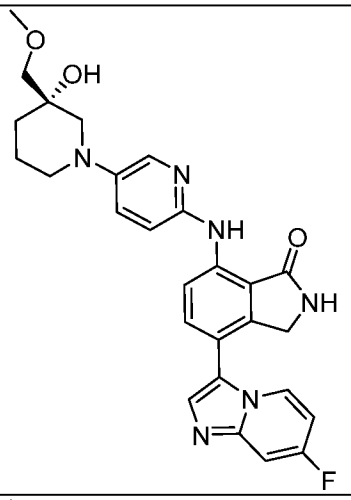
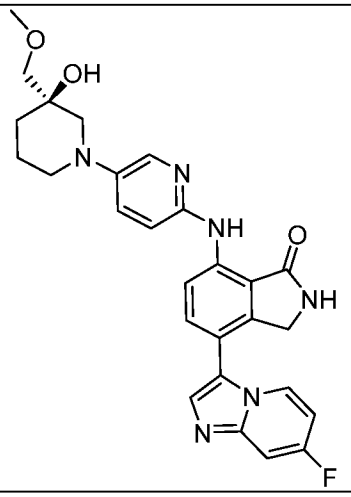
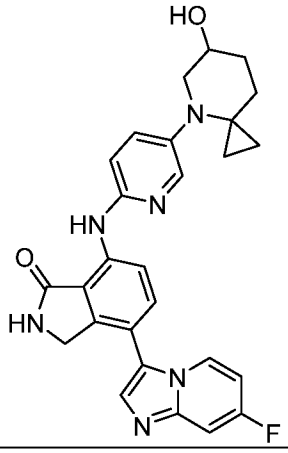
I-377	
I-378	
I-379	
I-380	

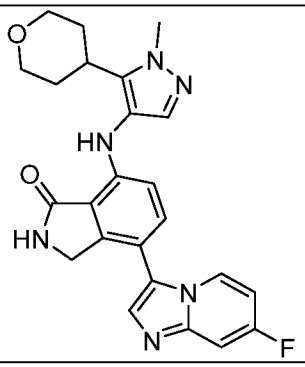
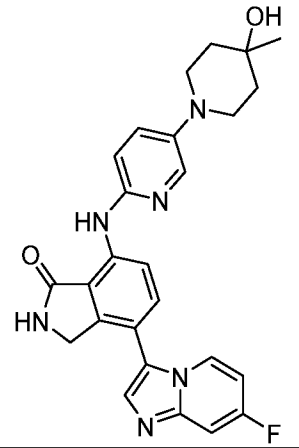
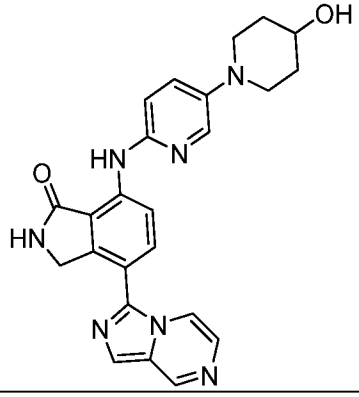
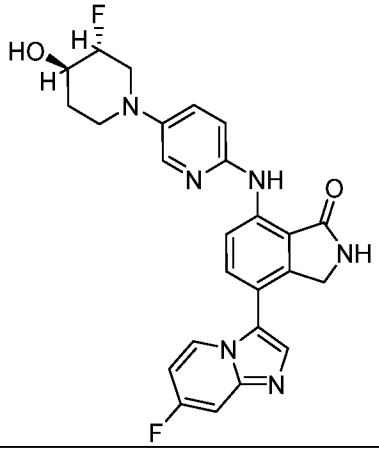
I-381	
I-382	
I-383	

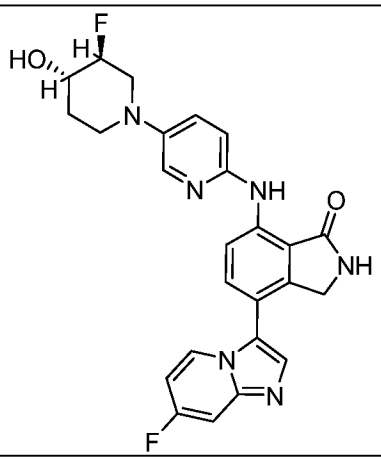
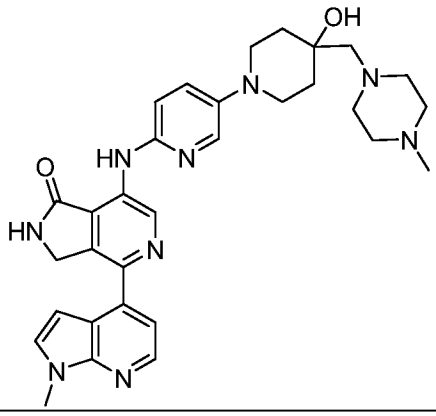
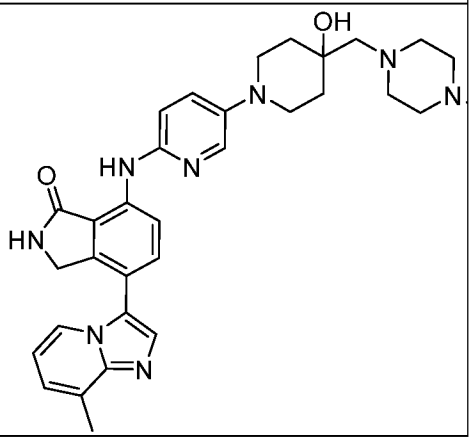
I-384	
I-385	
I-386	

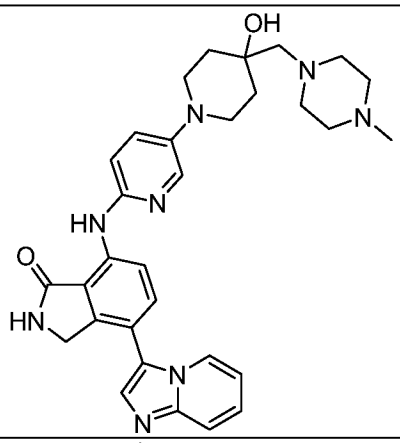
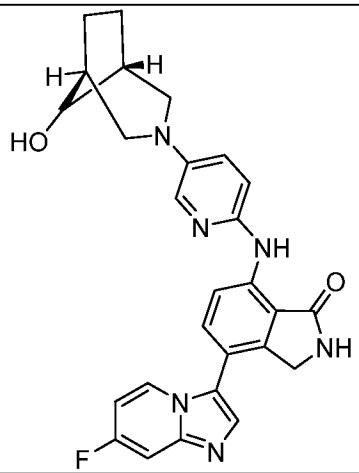
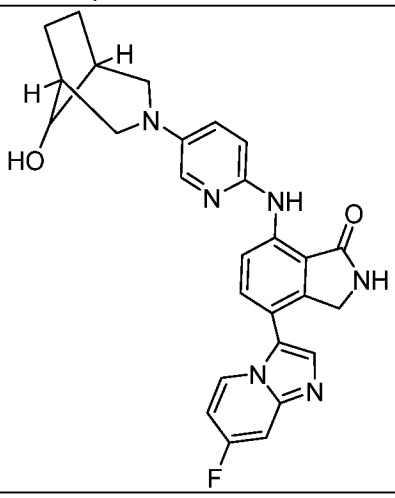
I-387	
I-388	
I-389	

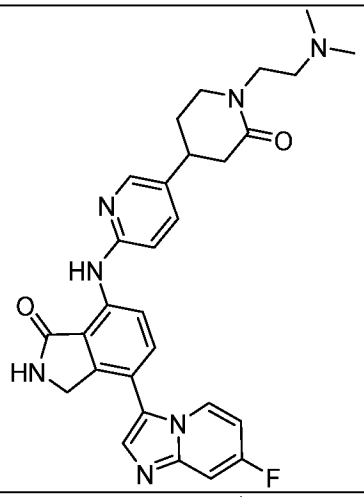
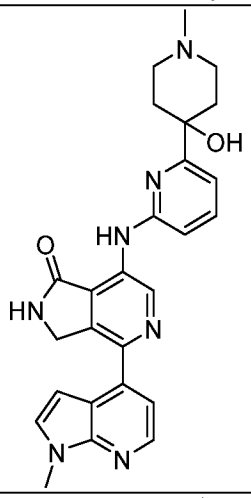
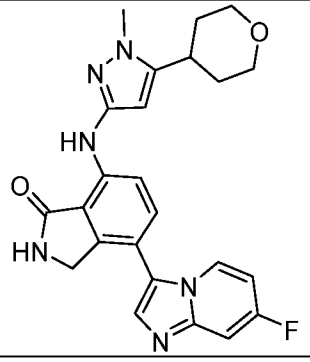
I-390	
I-391	
I-392	

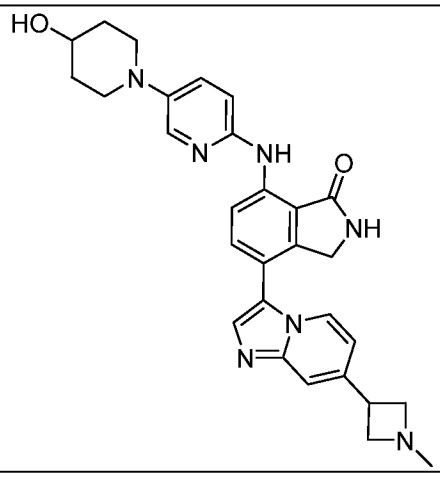
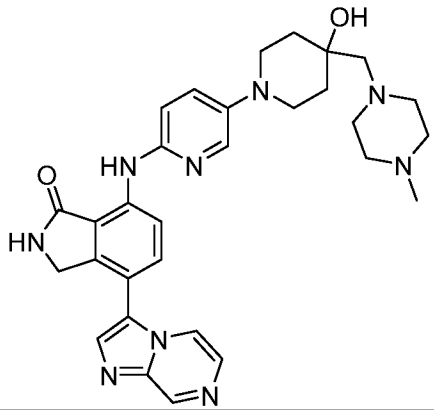
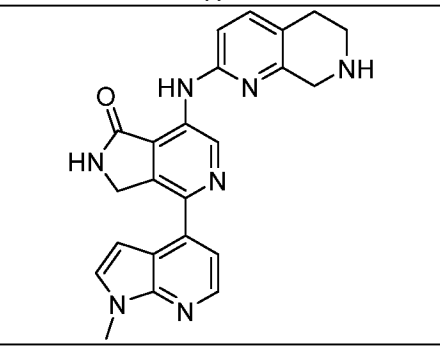
I-393	
I-394	
I-395	

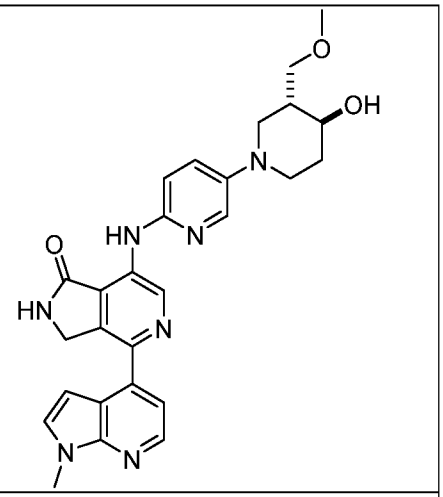
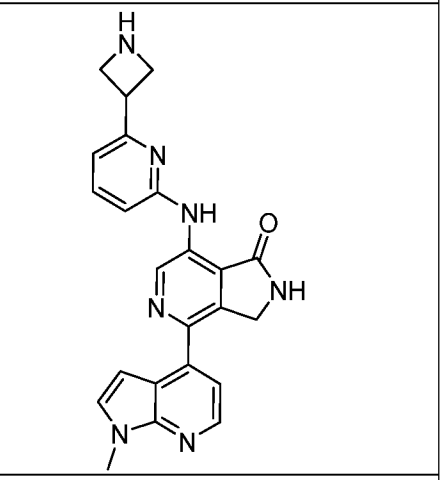
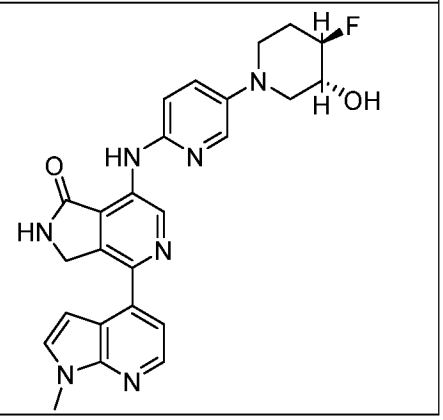
I-396	
I-397	
I-398	
I-399	

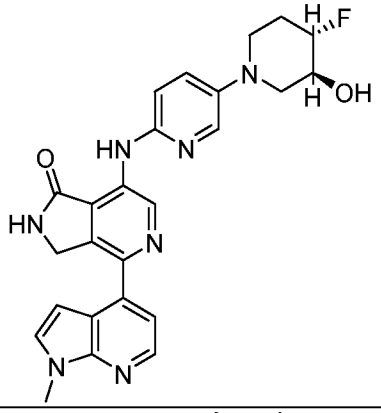
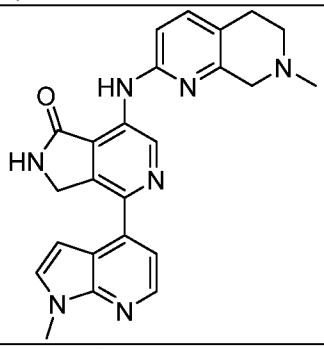
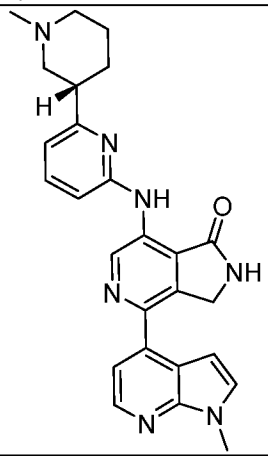
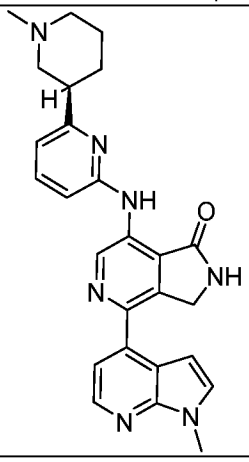
I-400	
I-401	
I-402	

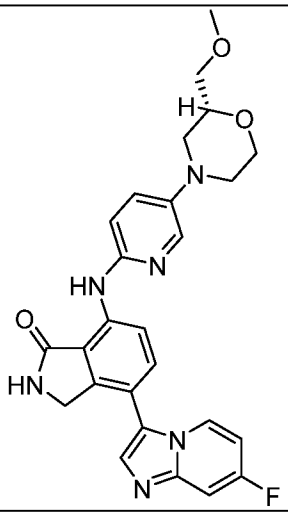
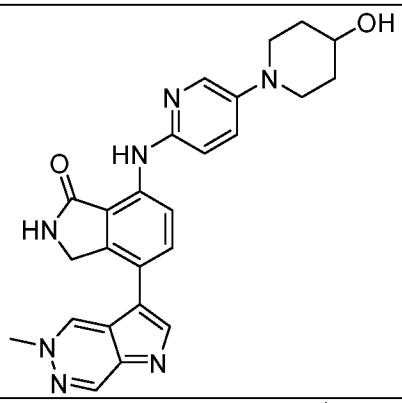
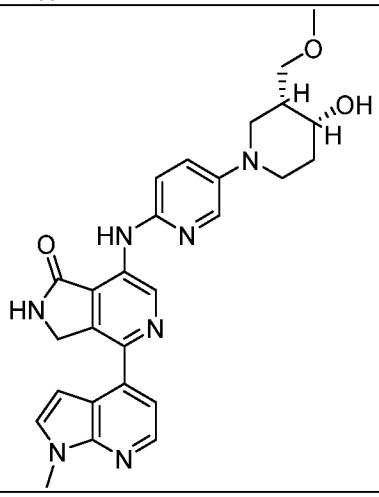
I-403	
I-404	
I-405	

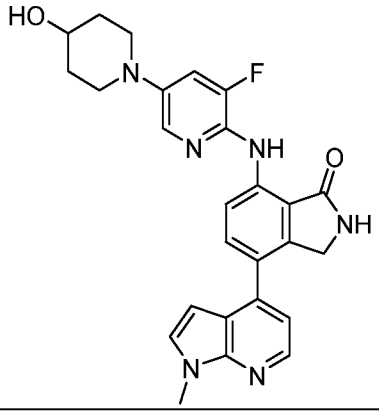
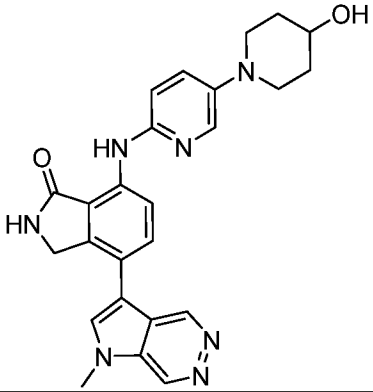
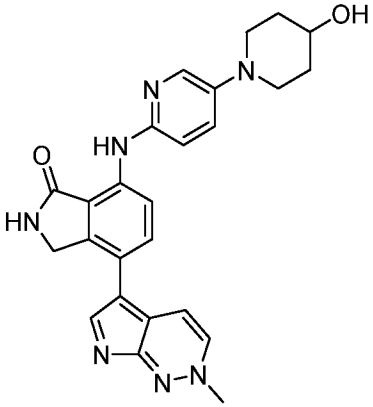
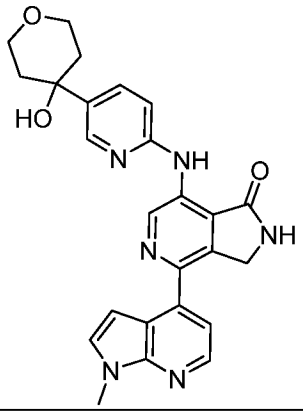
I-406	
I-407	
I-408	

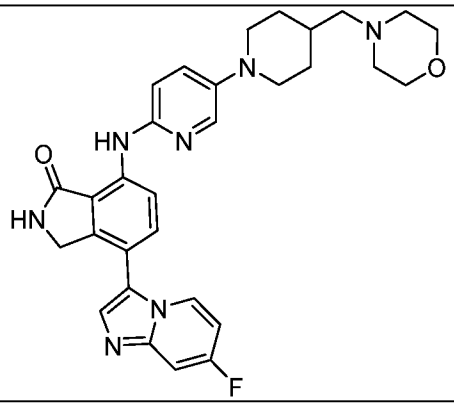
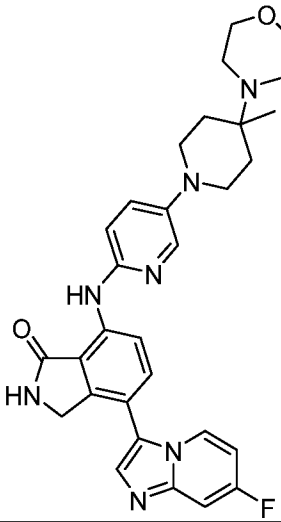
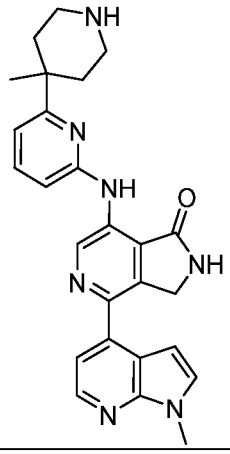
I-411	
I-412	
I-413	

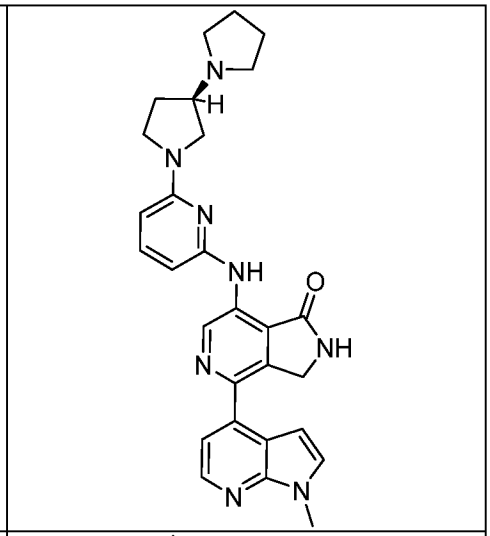
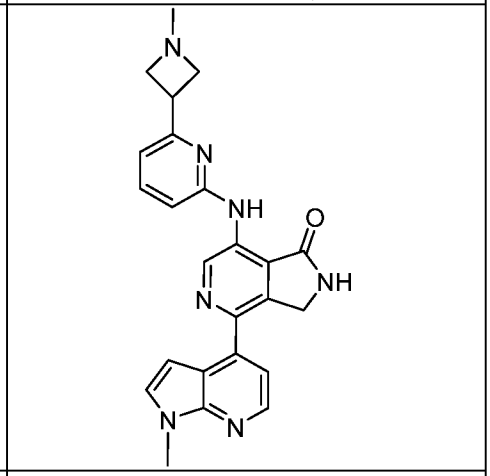
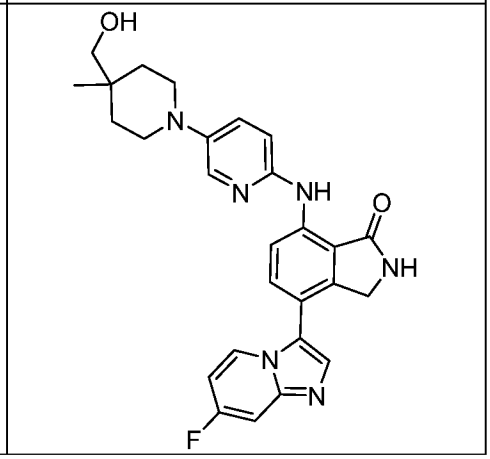
I-414	
I-415	
I-416	

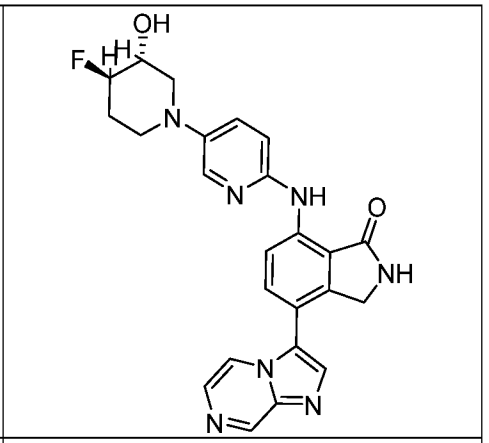
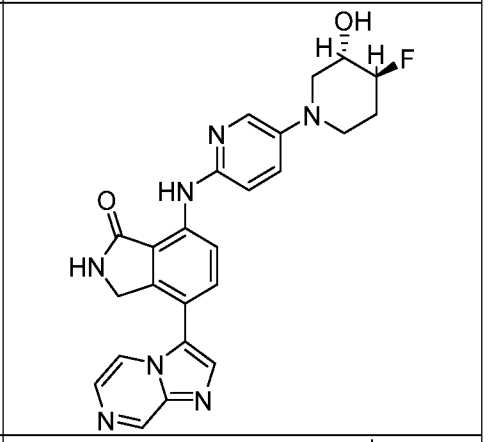
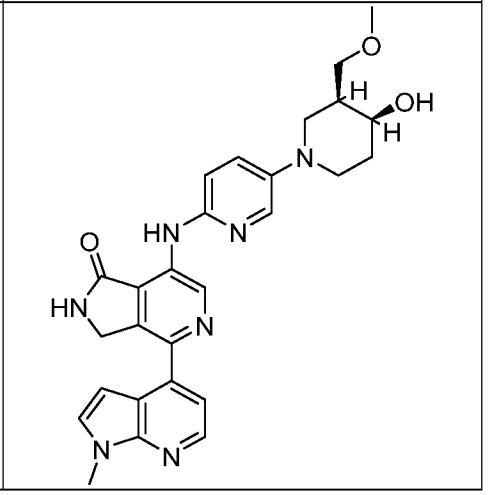
I-417	
I-418	
I-419	
I-420	

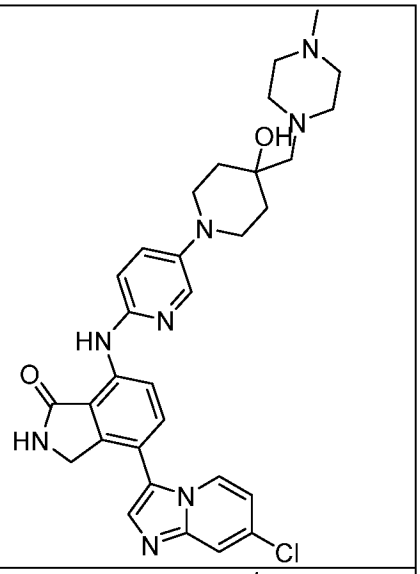
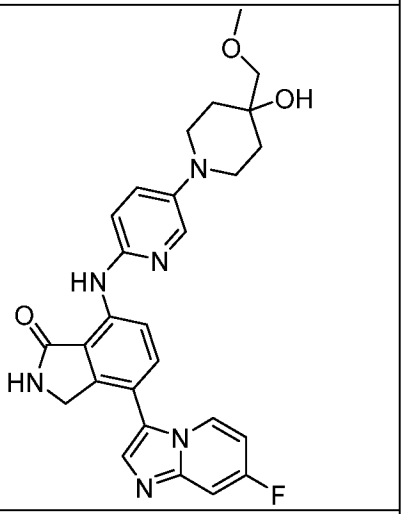
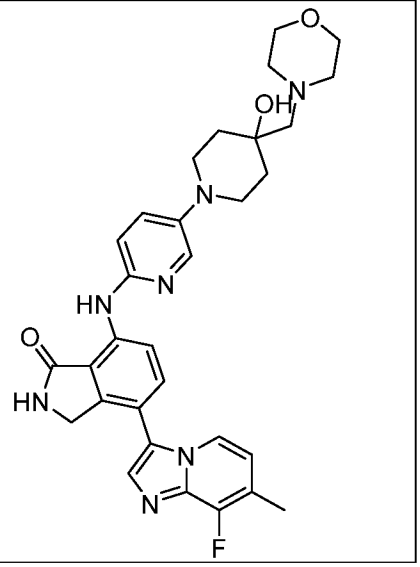
I-421	
I-422	
I-423	

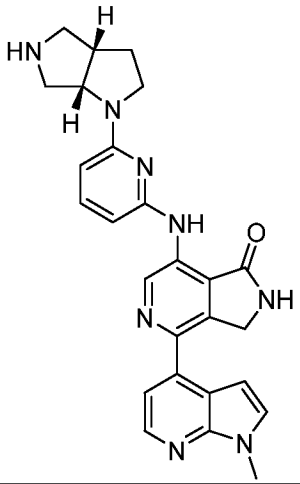
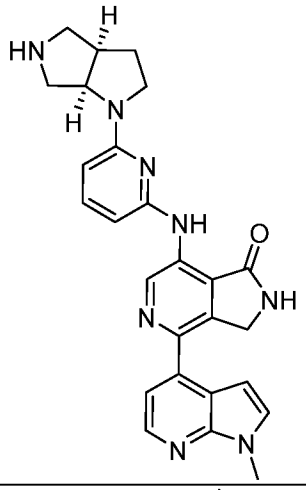
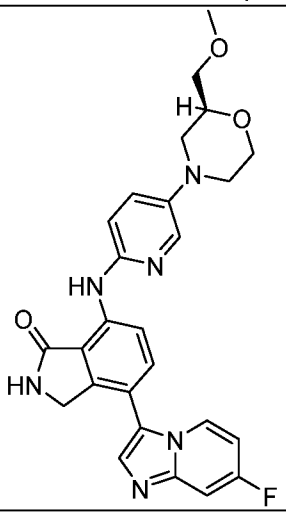
I-424	
I-425	
I-426	
I-427	

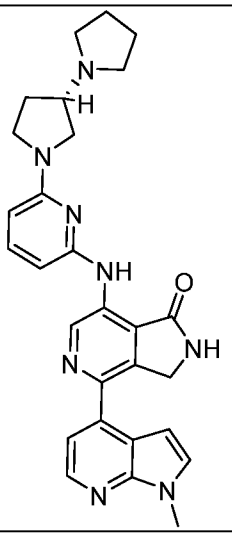
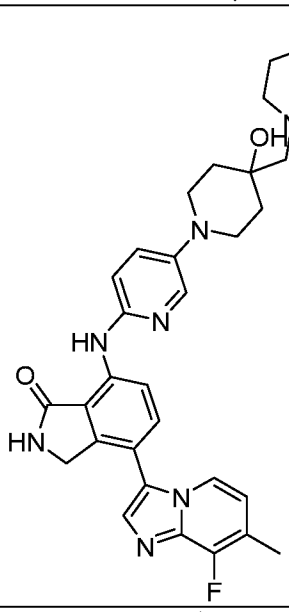
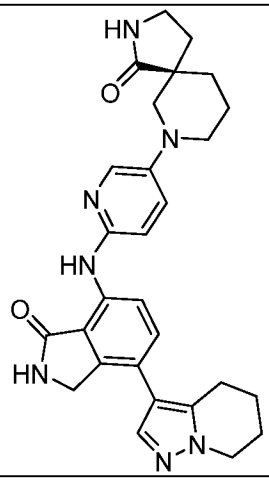
I-428	
I-429	
I-430	

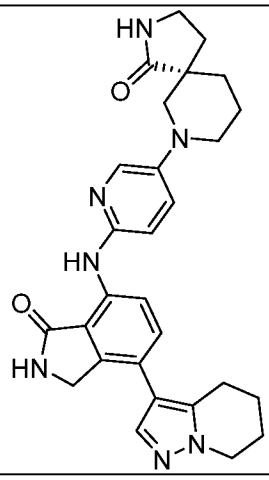
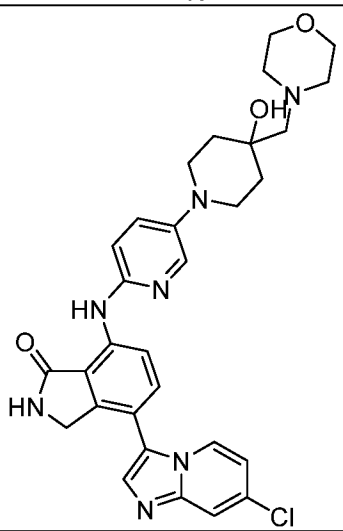
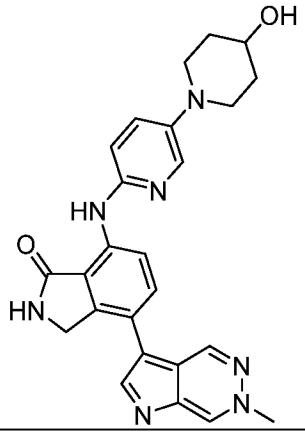
I-431	
I-432	
I-433	

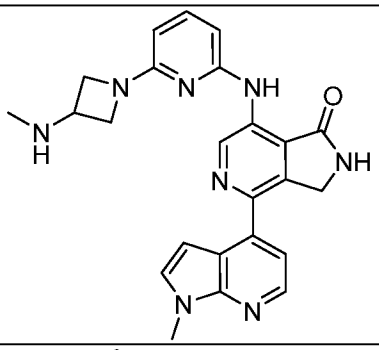
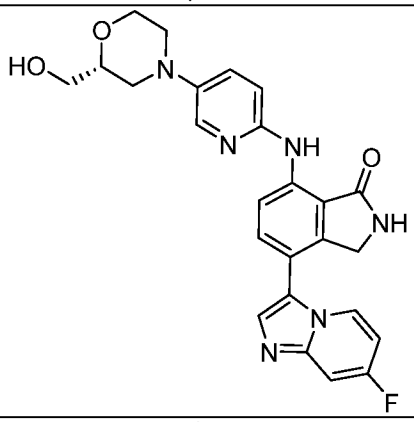
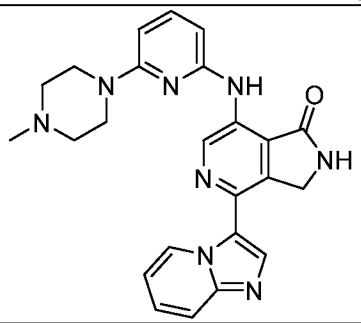
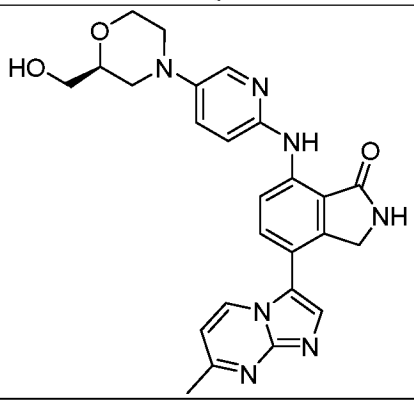
I-434	
I-435	
I-436	

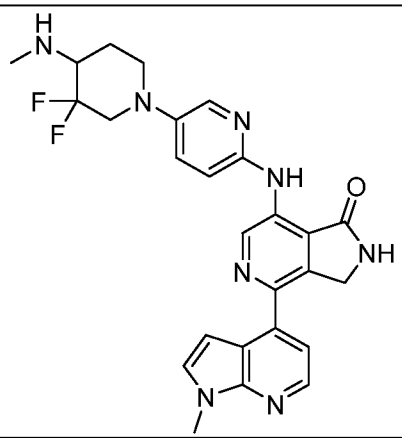
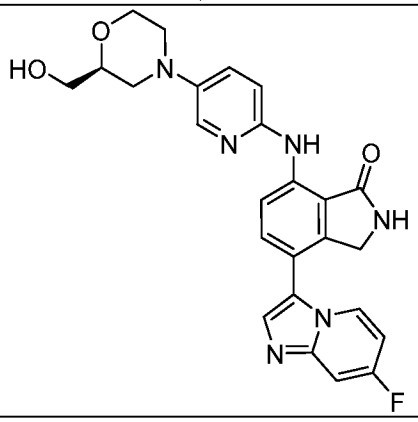
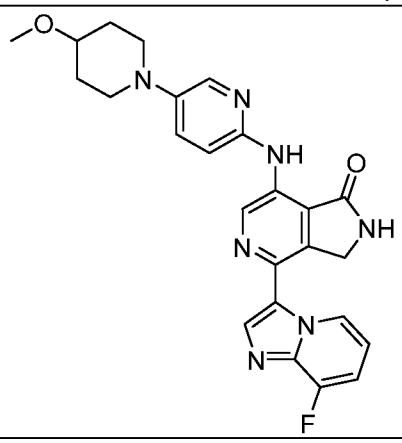
I-437	
I-438	
I-439	

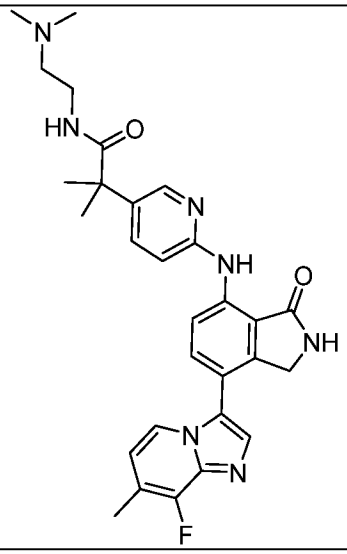
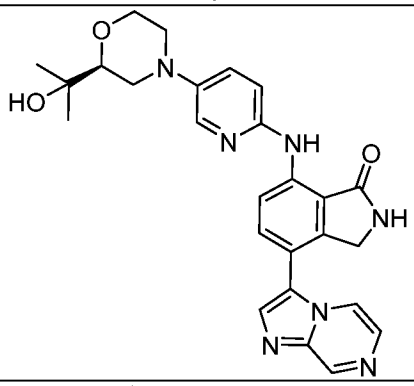
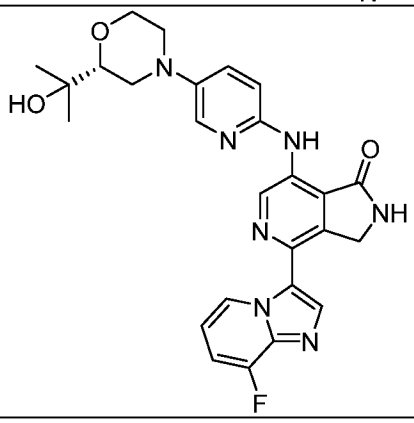
I-440	
I-441	
I-442	

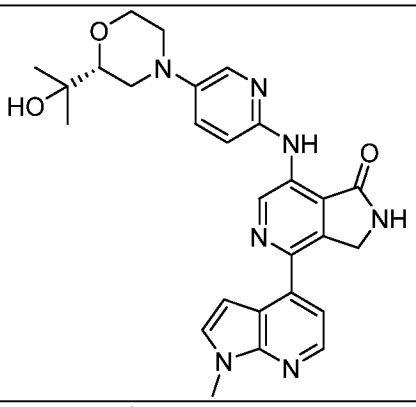
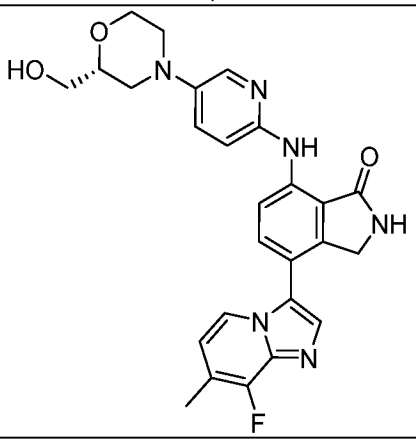
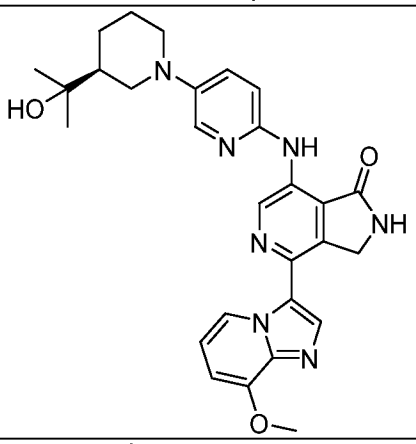
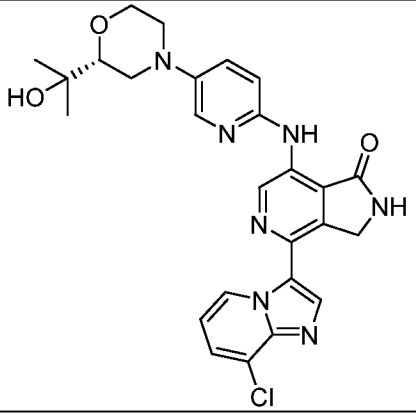
I-443	
I-444	
I-445	

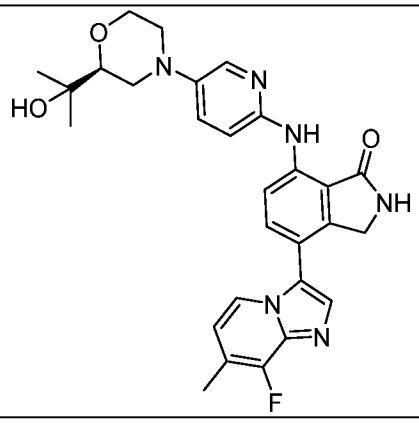
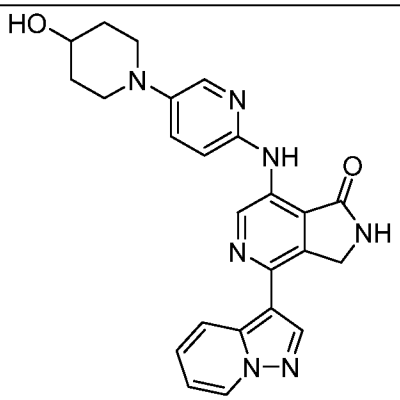
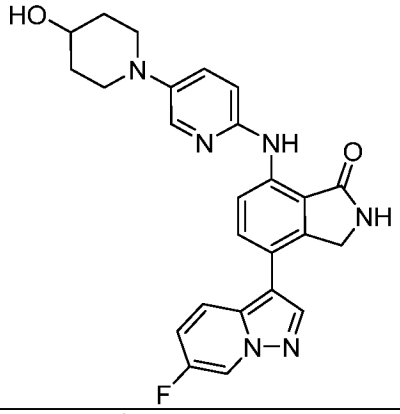
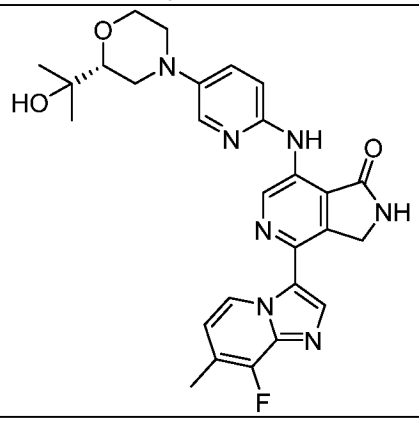
I-446	
I-447	
I-448	

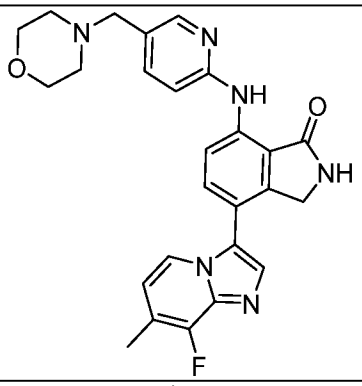
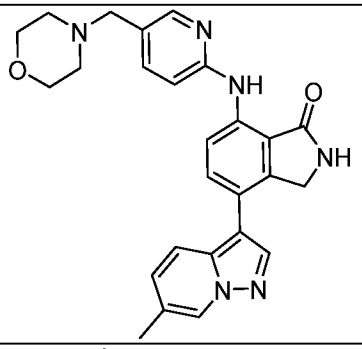
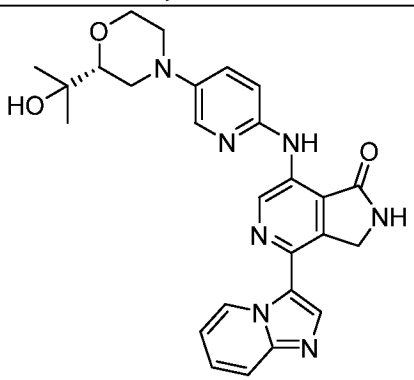
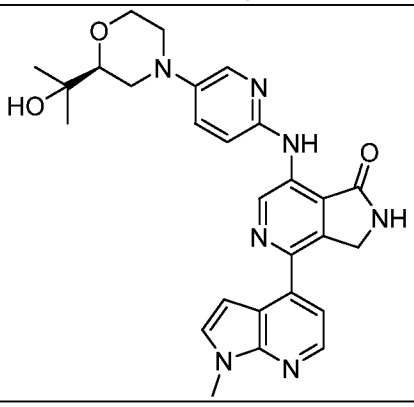
I-449	
I-450	
I-451	
I-452	

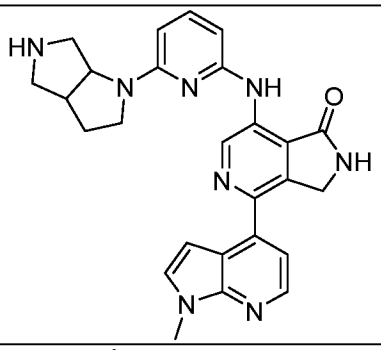
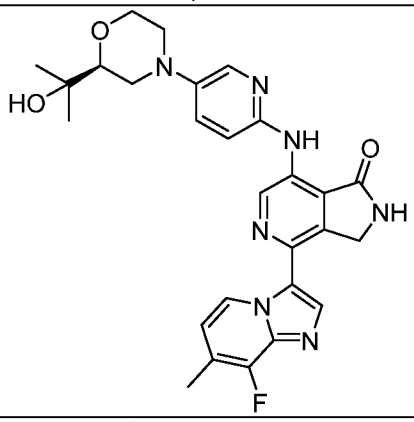
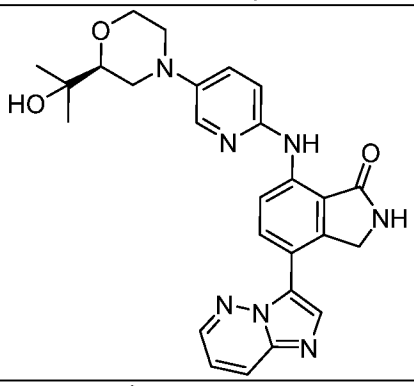
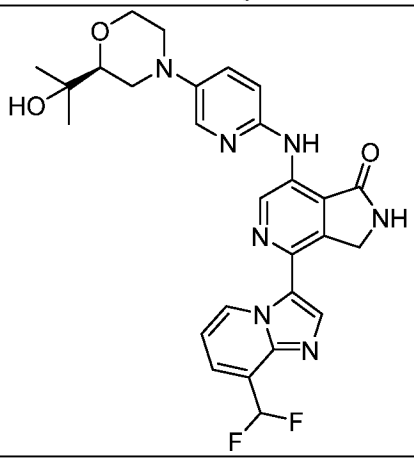
I-453	
I-454	
I-455	

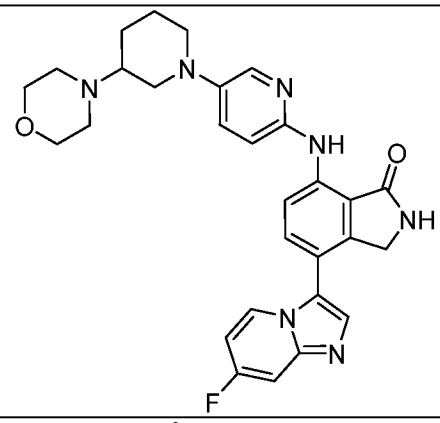
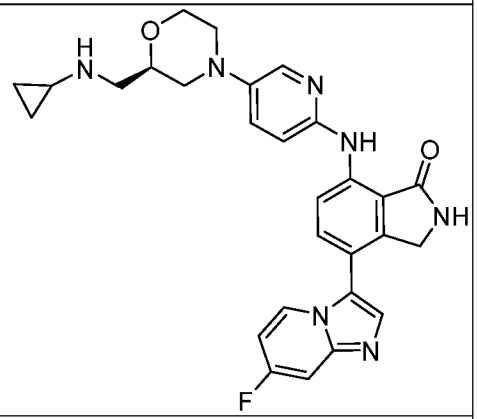
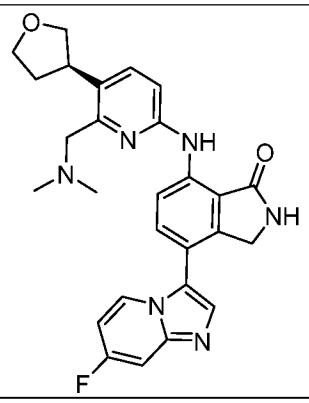
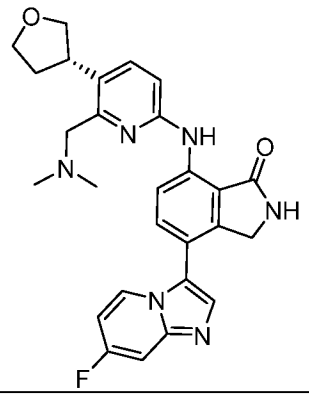
I-456	
I-457	
I-458	

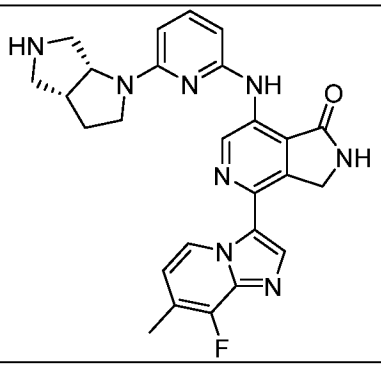
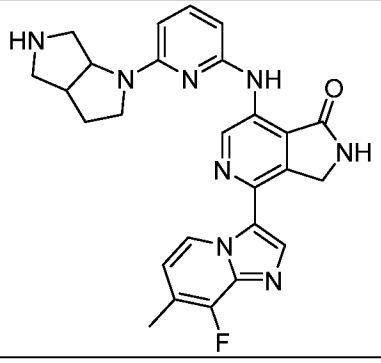
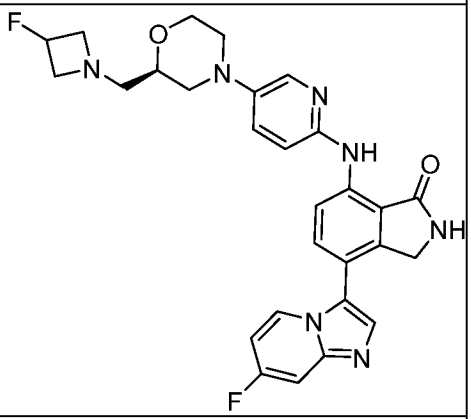
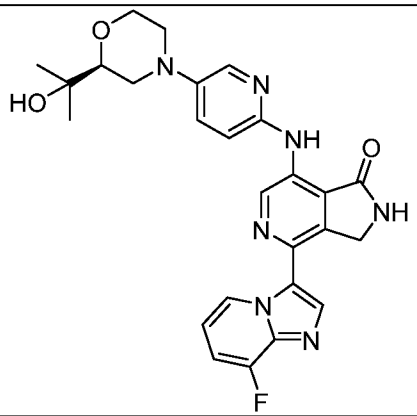
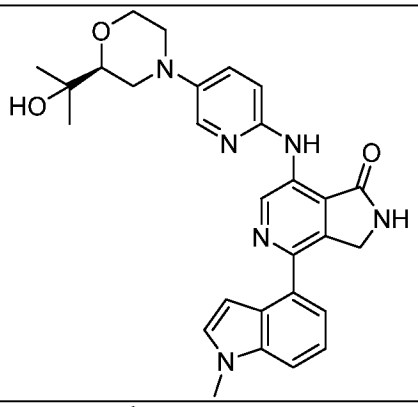
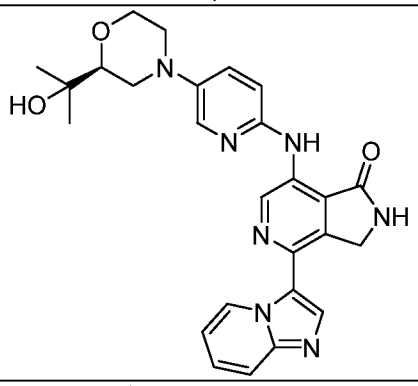
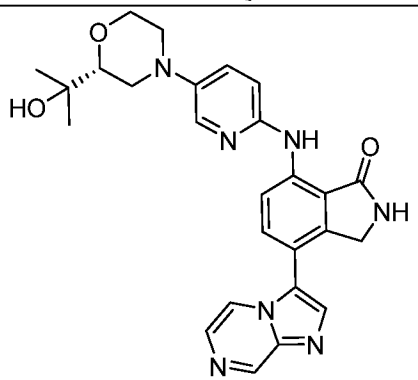
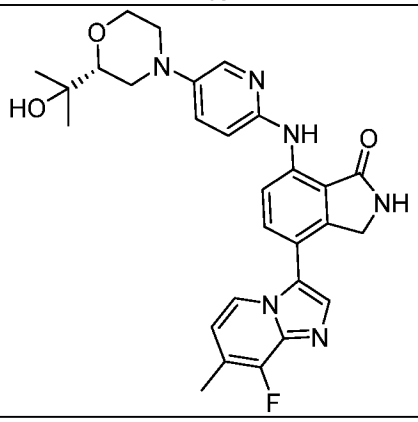
I-459	
I-460	
I-461	
I-462	

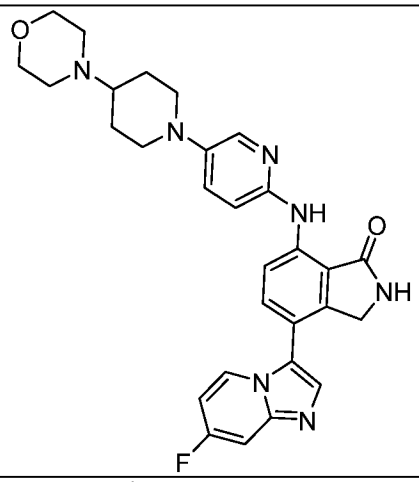
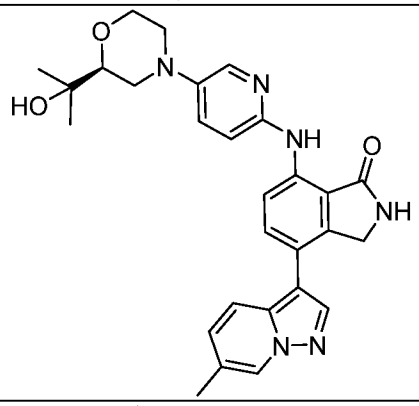
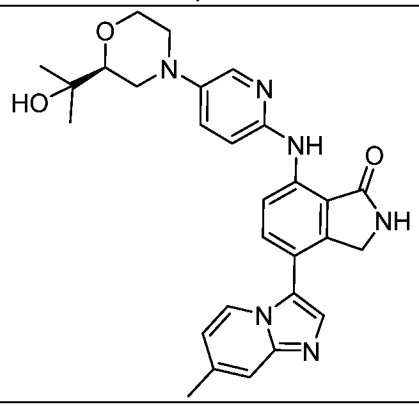
I-463	
I-464	
I-465	
I-467	

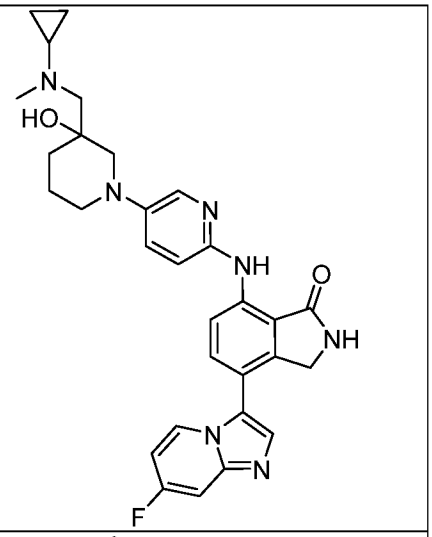
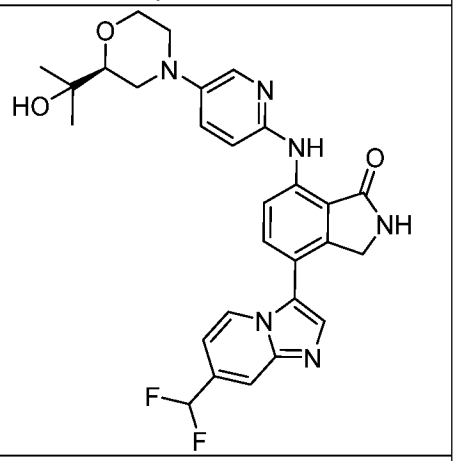
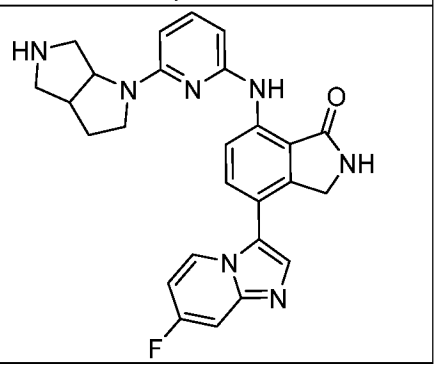
I-468	
I-469	
I-470	
I-471	

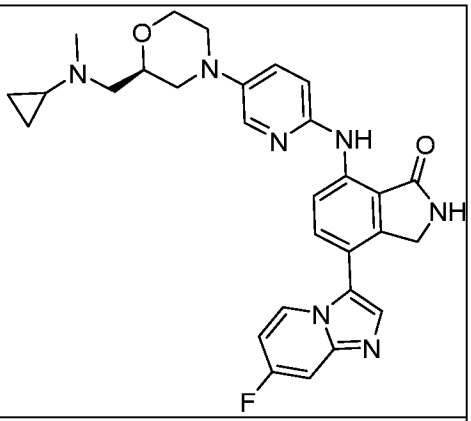
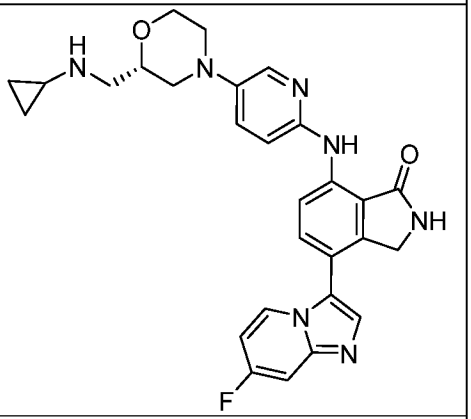
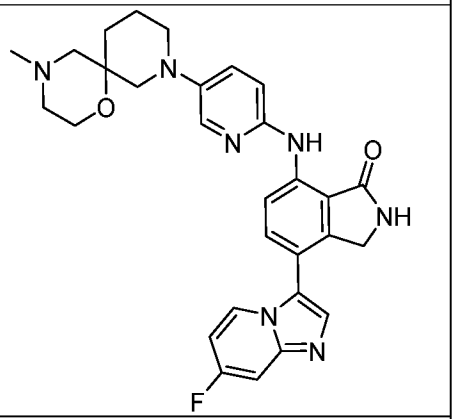
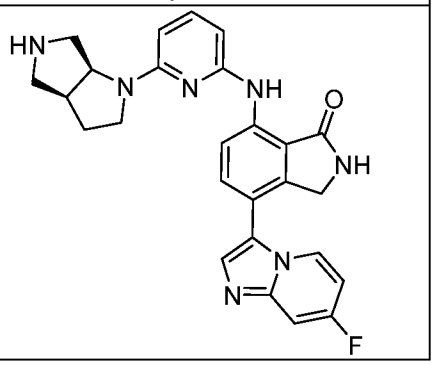
I-472	
I-473	
I-474	
I-475	

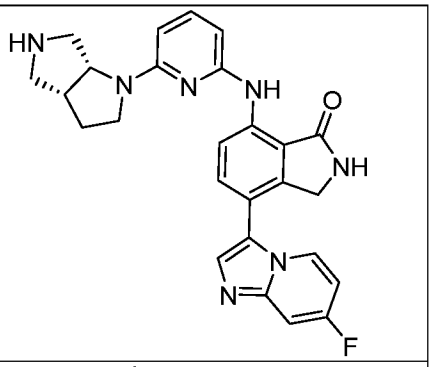
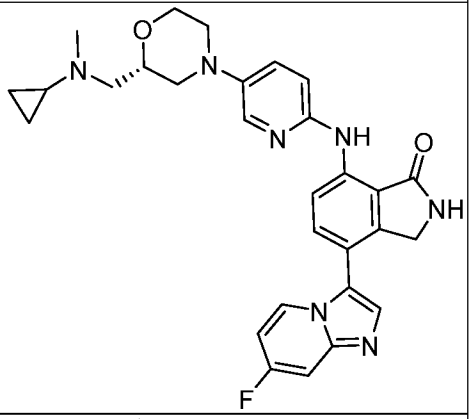
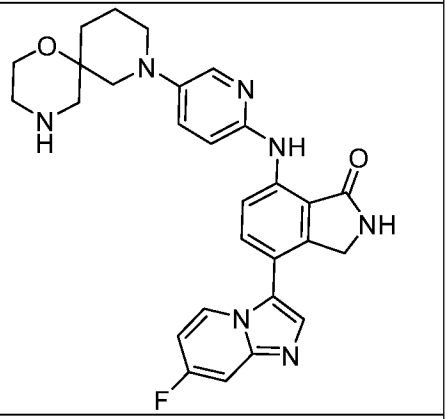
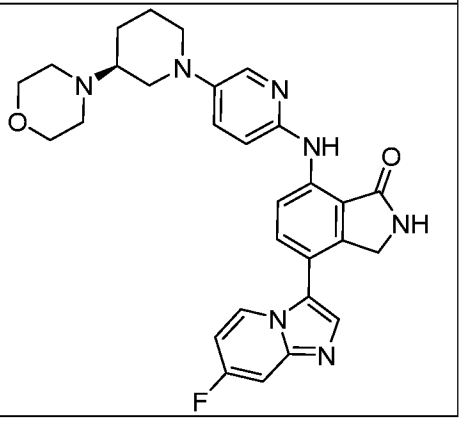
I-476	
I-477	
I-478	
I-479	

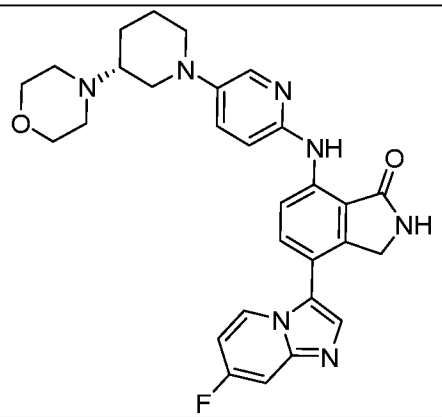
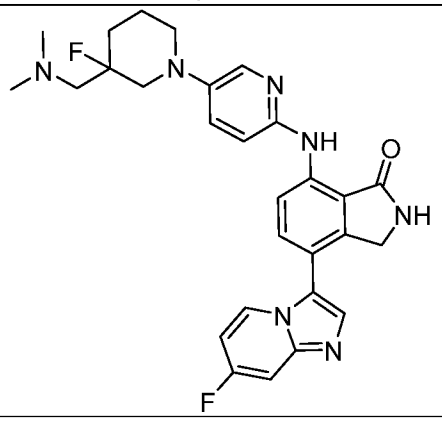
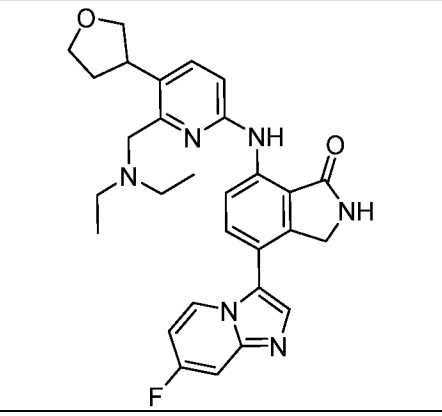
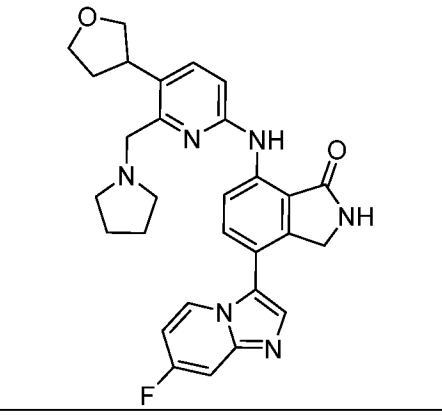
I-480	
I-481	
I-482	
I-483	
I-484	
I-485	
I-486	
I-487	

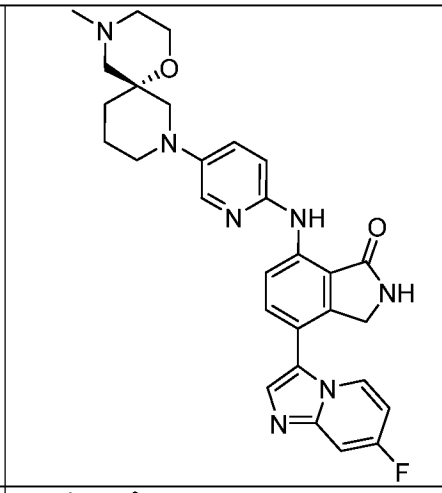
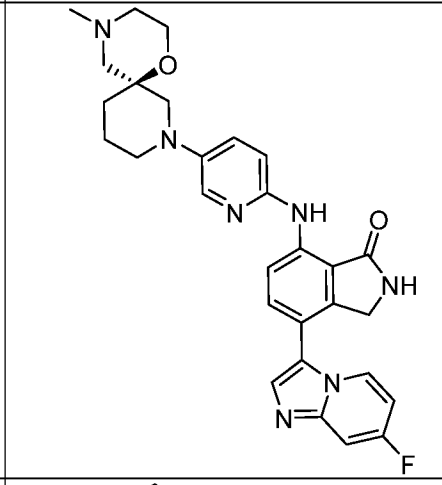
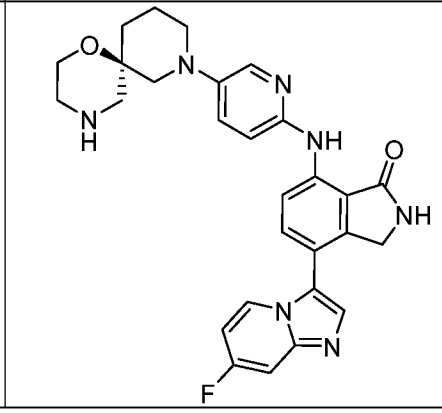
I-488	
I-489	
I-490	

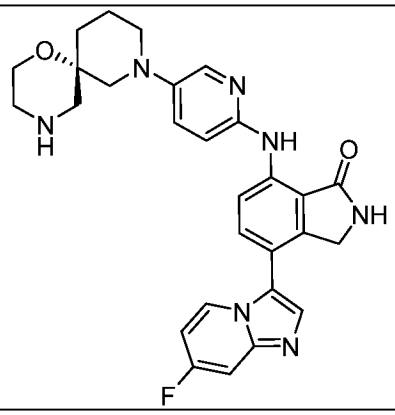
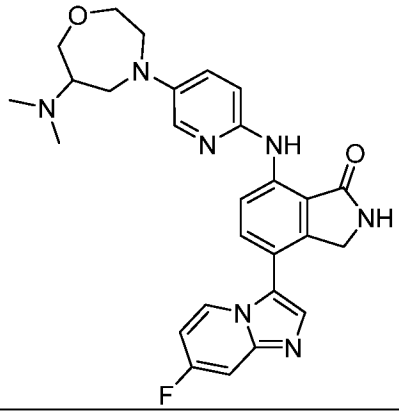
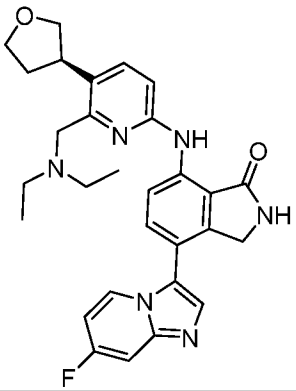
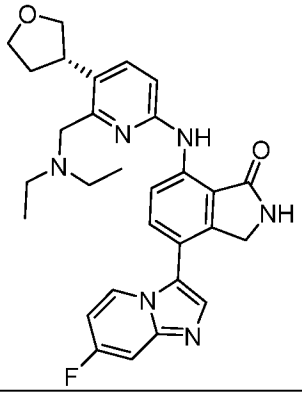
I-491	
I-492	
I-493	

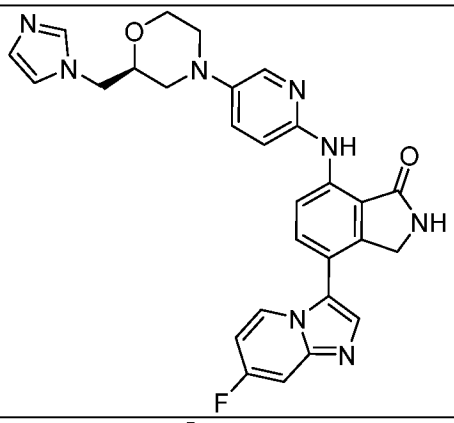
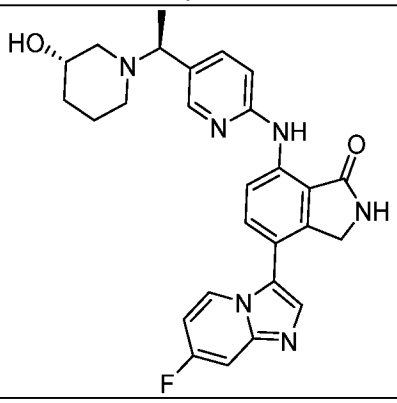
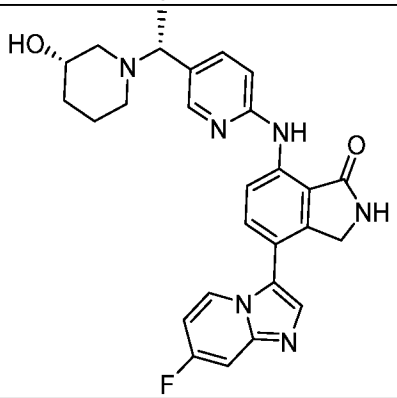
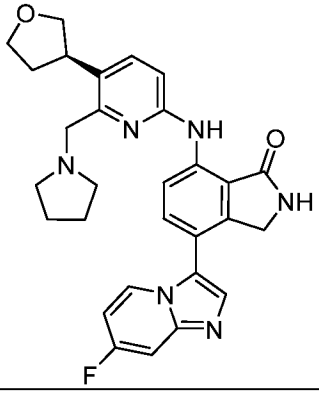
I-494	
I-495	
I-496	
I-497	

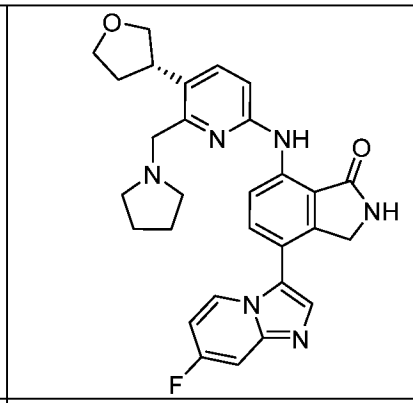
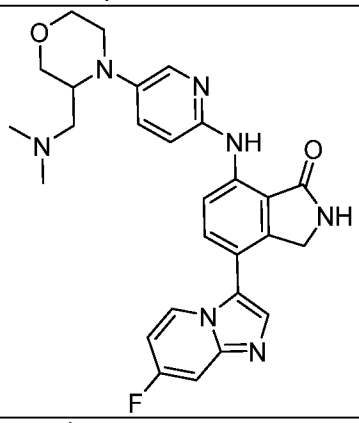
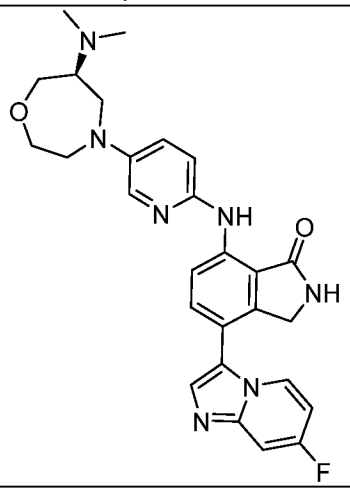
I-498	
I-499	
I-500	
I-501	

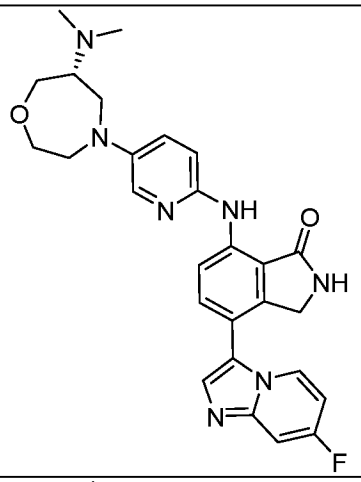
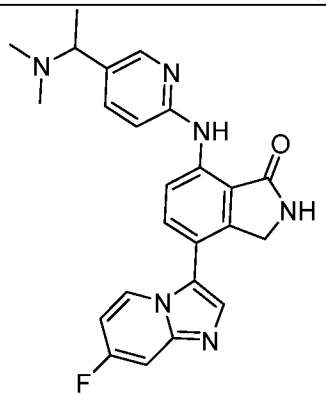
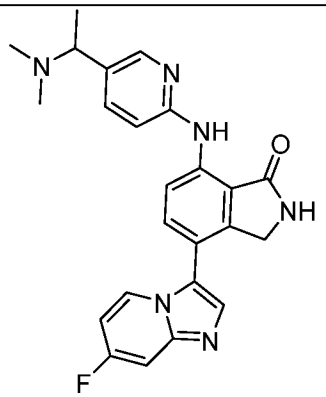
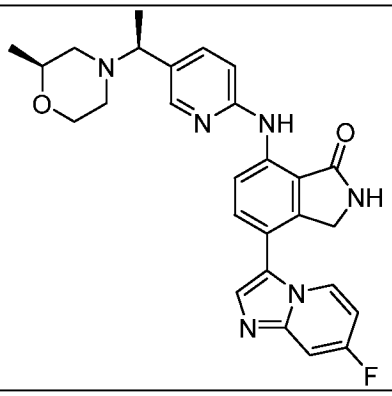
I-502	
I-503	
I-504	
I-505	

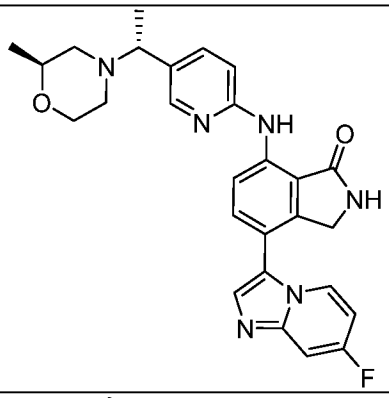
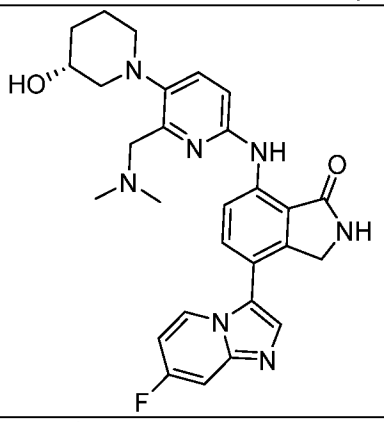
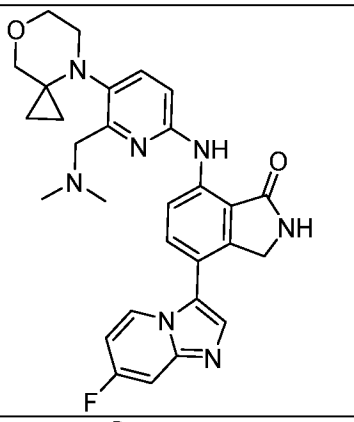
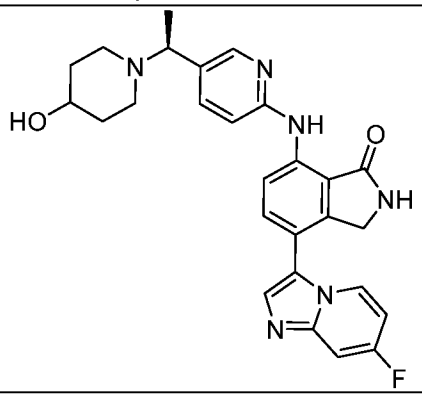
I-506a	
I-506	
I-507	

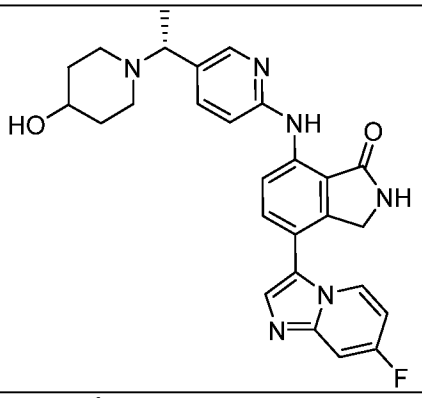
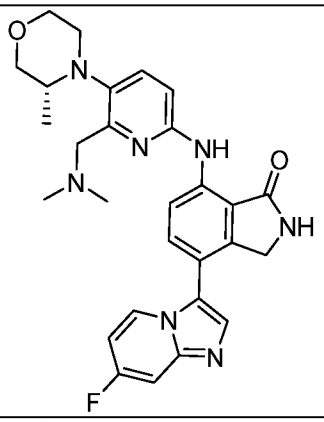
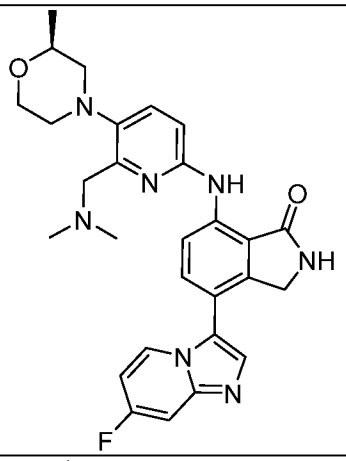
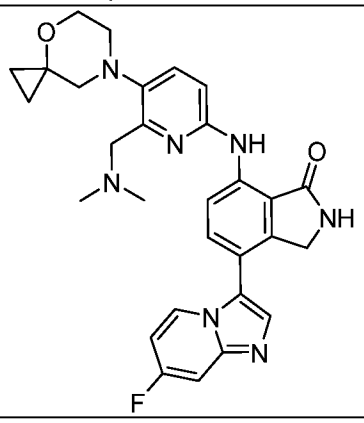
I-508	
I-509	
I-510	
I-511	

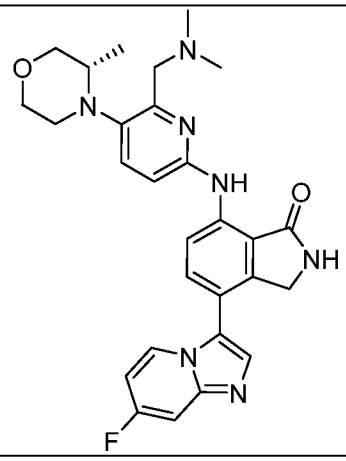
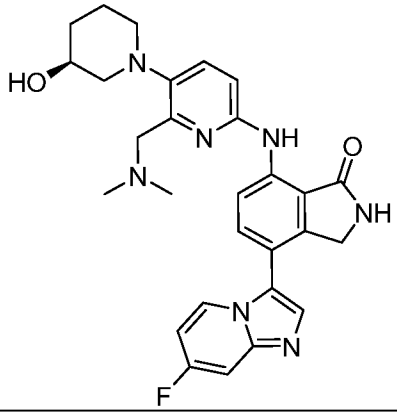
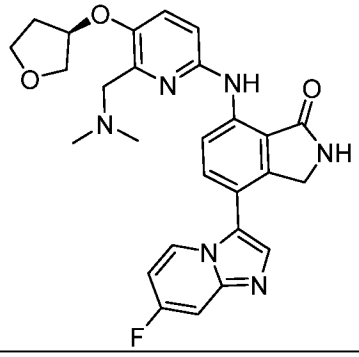
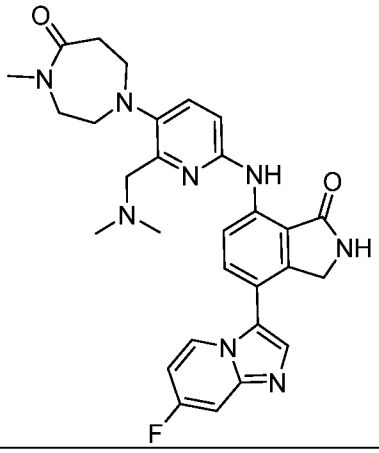
I-512	
I-513	
I-514	
I-515	

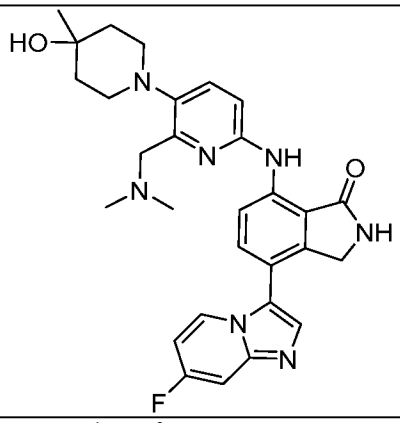
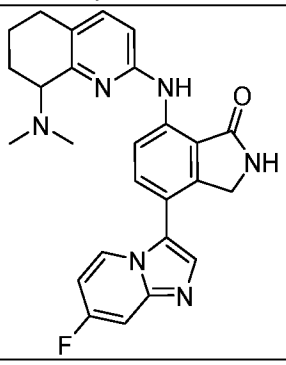
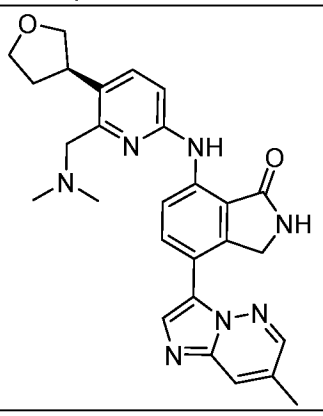
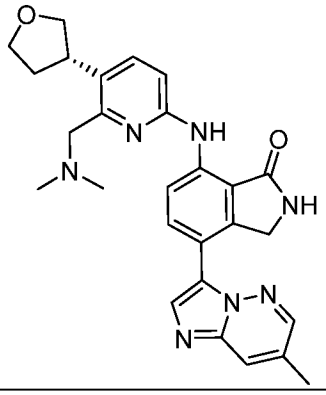
I-516	
I-517	
I-518	

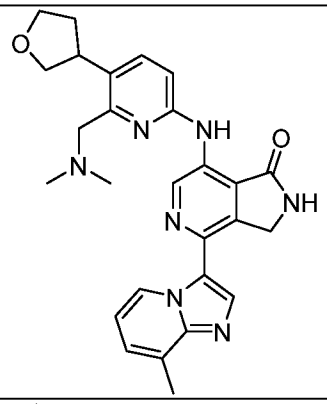
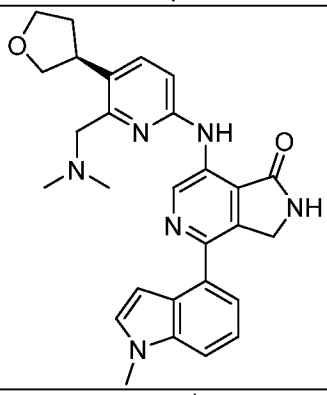
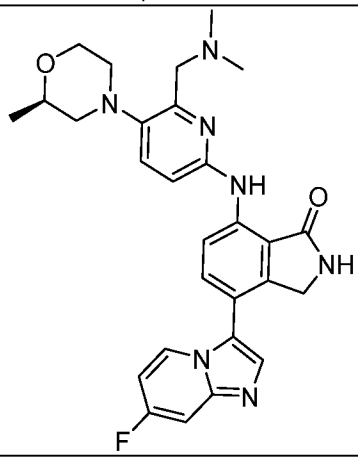
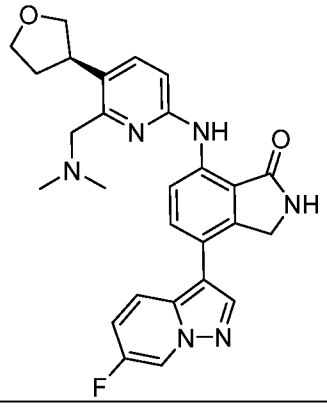
I-519	
I-520	
I-521	
I-522	

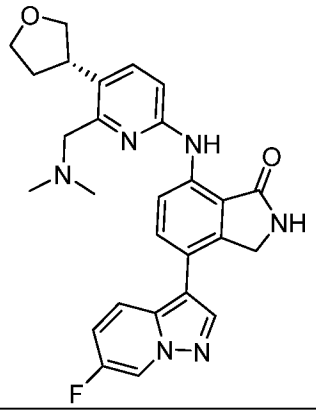
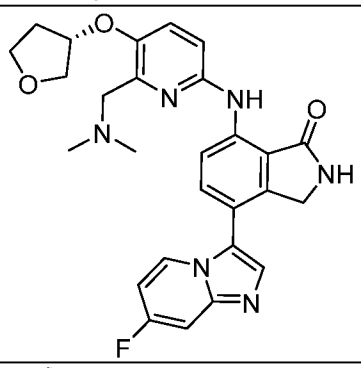
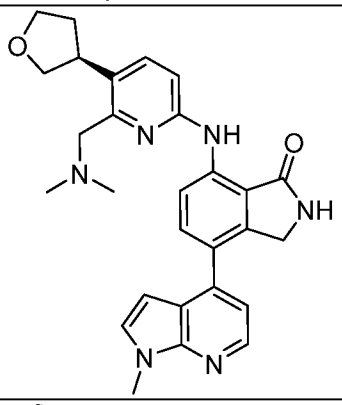
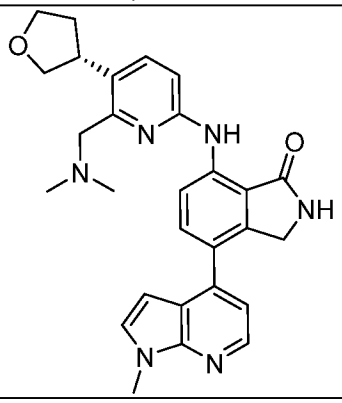
I-523	
I-524	
I-525	
I-526	

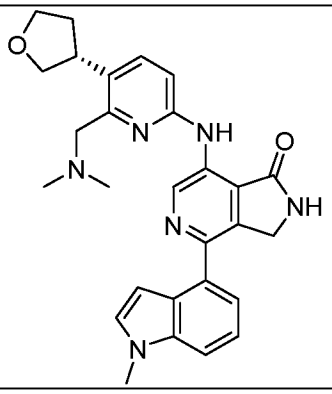
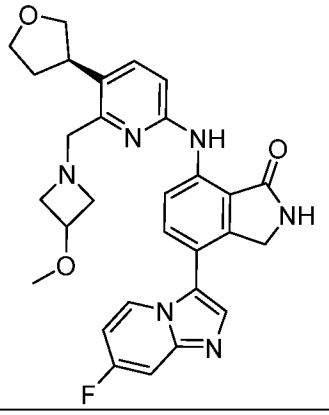
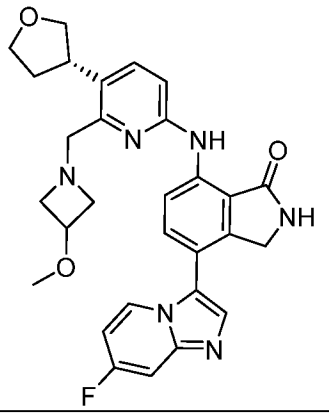
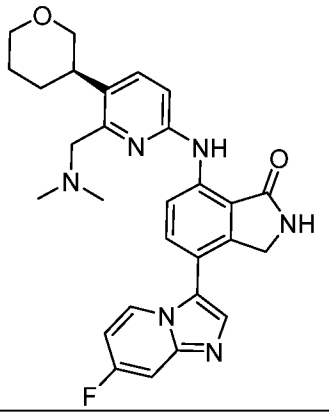
I-527	
I-528	
I-529	
I-530	

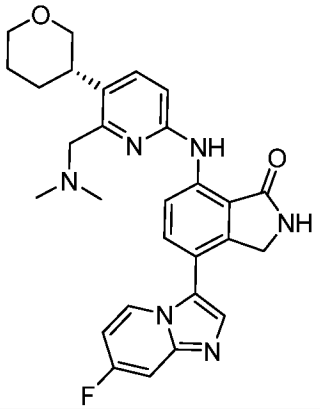
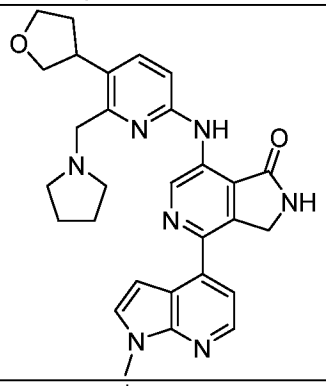
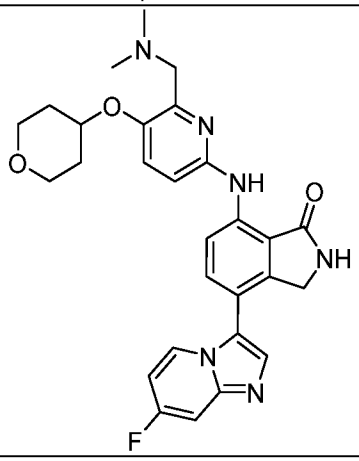
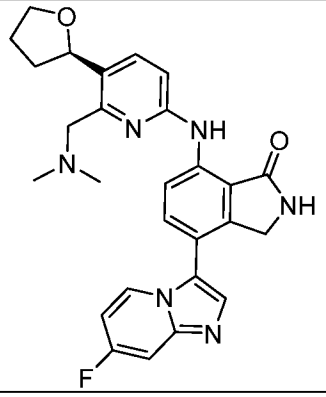
I-531	
I-532	
I-533	
I-534	

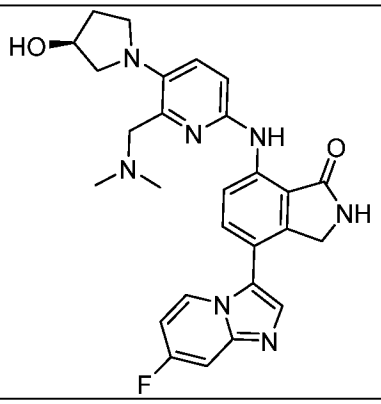
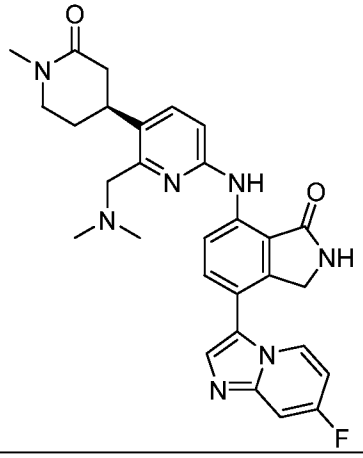
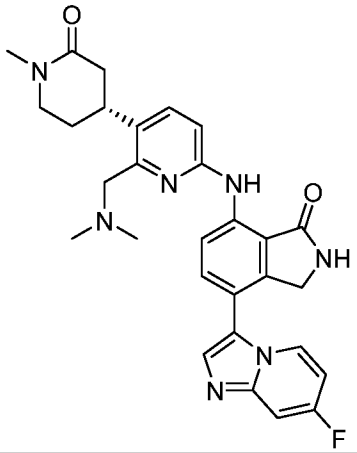
I-535	
I-536	
I-537	
I-538	

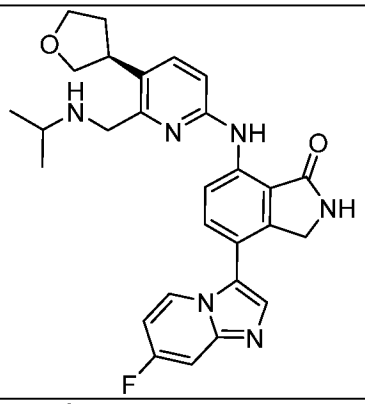
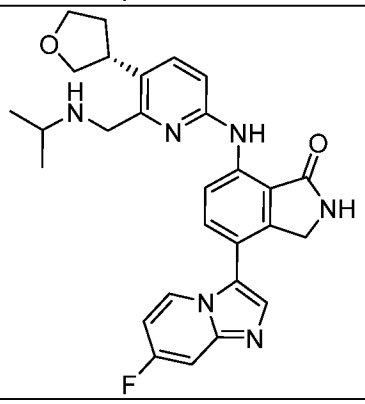
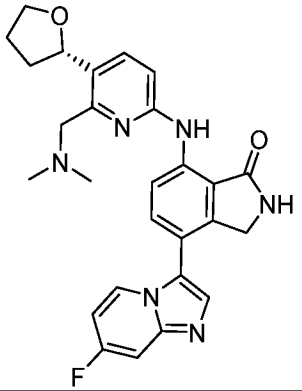
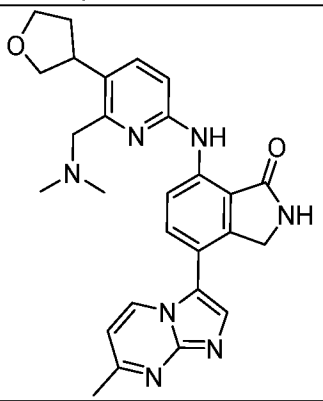
I-539	
I-540	
I-541	
I-542	

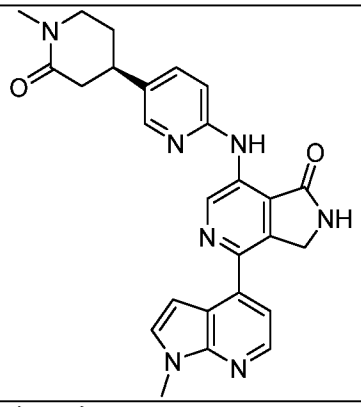
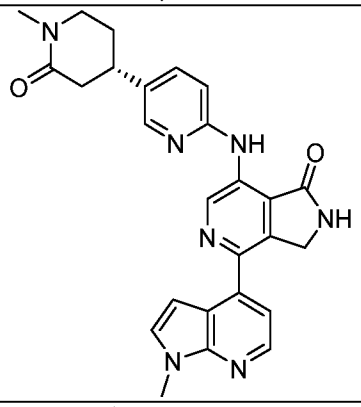
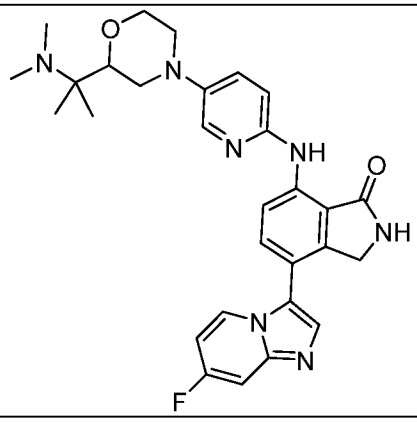
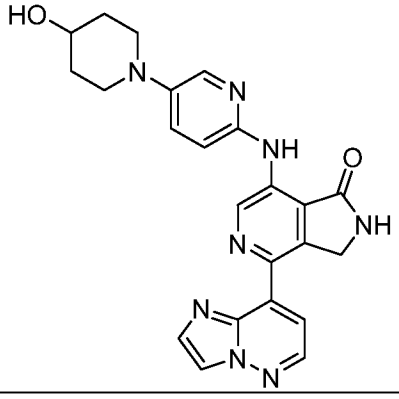
I-543	
I-544	
I-545	
I-546	

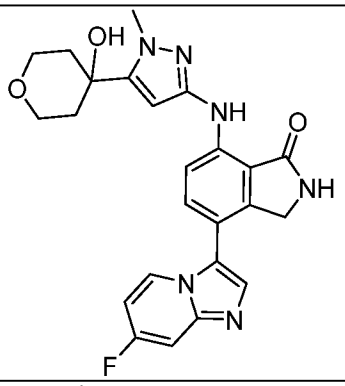
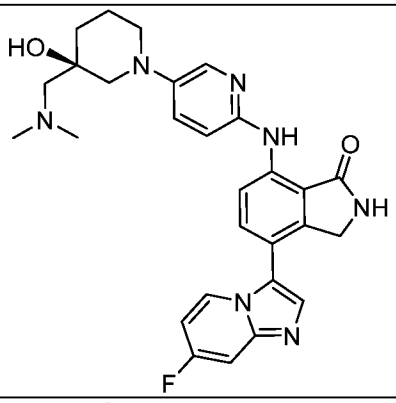
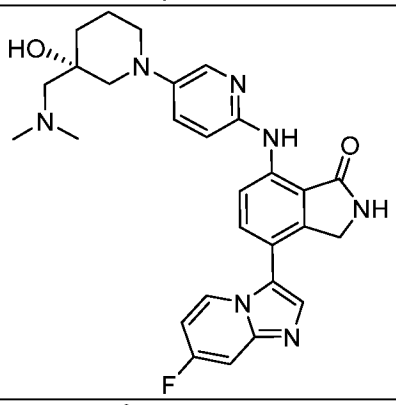
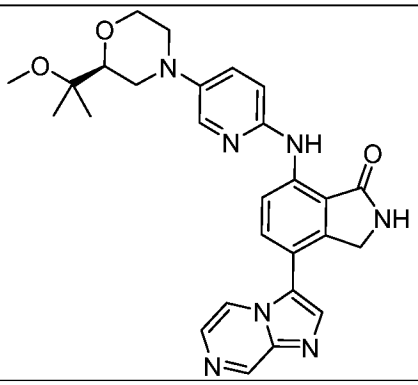
I-547	
I-548	
I-549	
I-550	

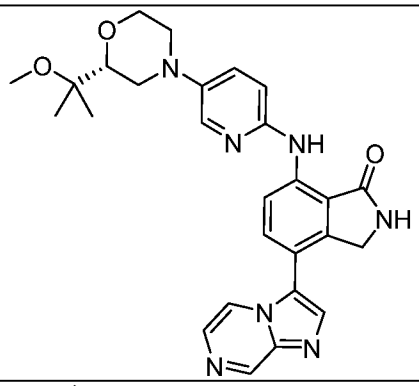
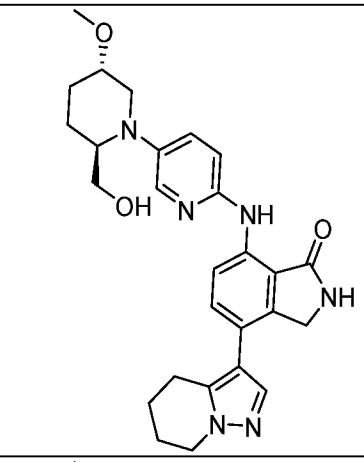
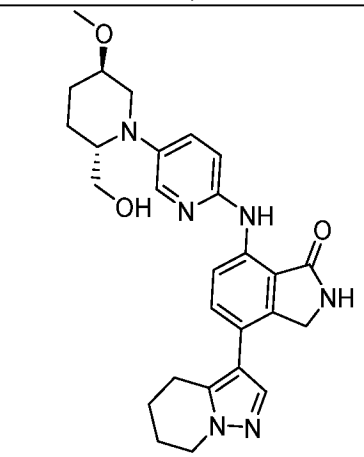
I-551	
I-552	
I-553	
I-554	

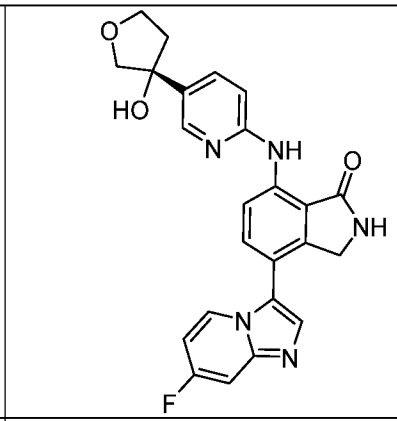
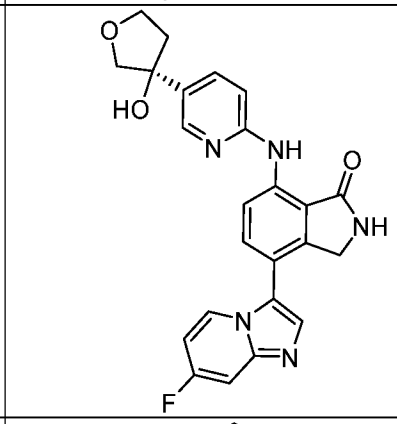
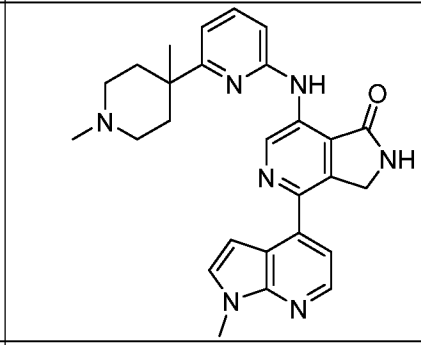
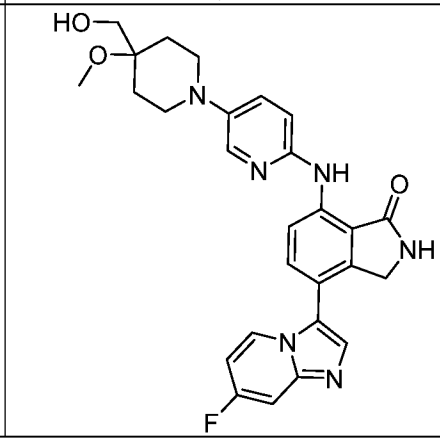
I-555	
I-556	
I-557	

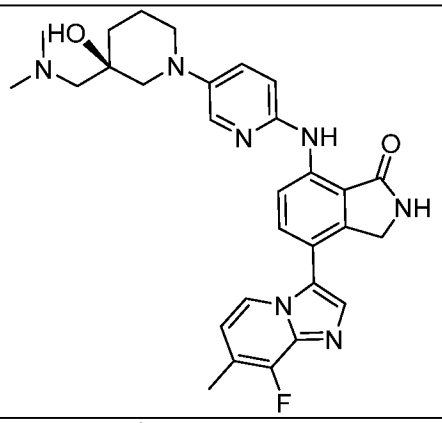
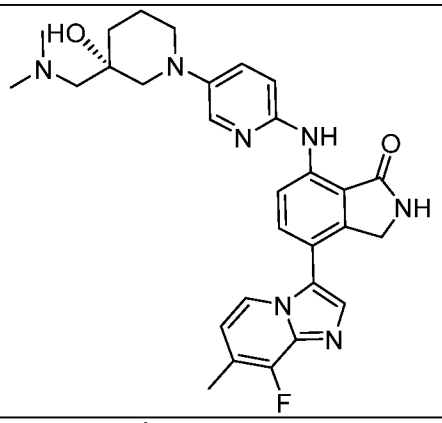
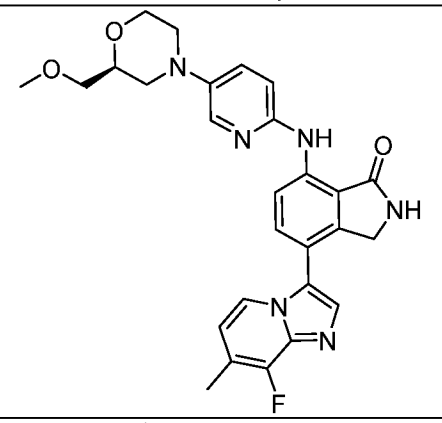
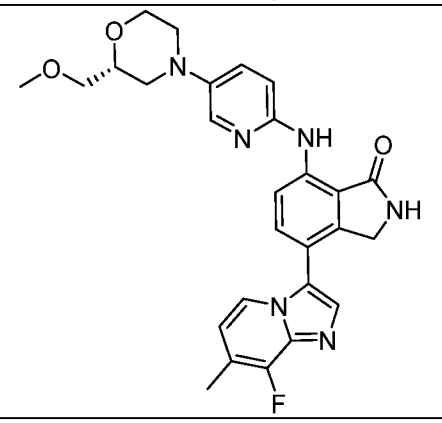
I-558	
I-559	
I-560	
I-561	

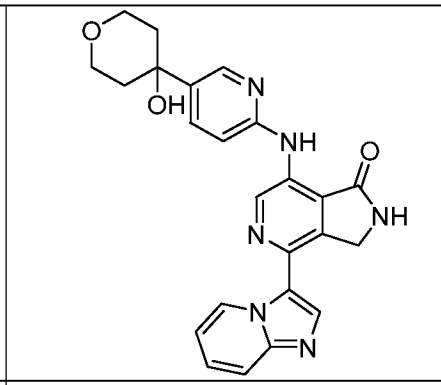
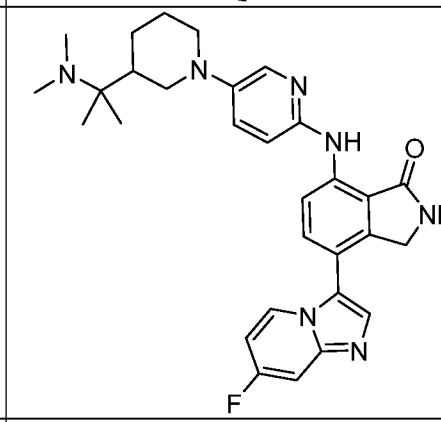
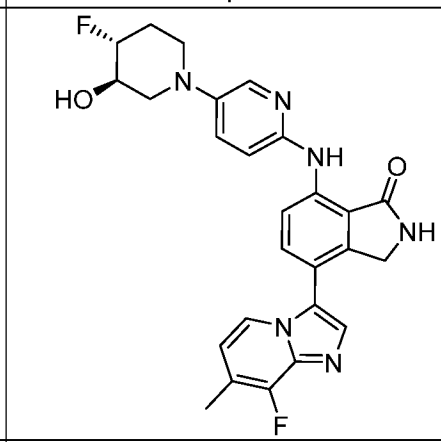
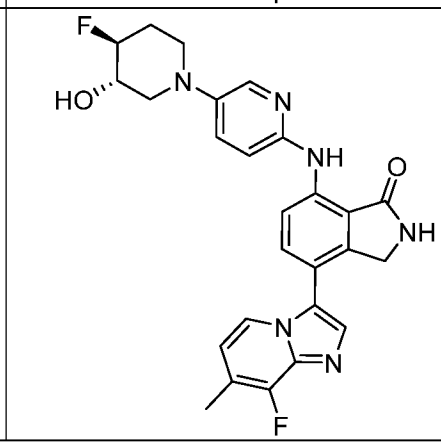
I-562	
I-563	
I-564	
I-565	

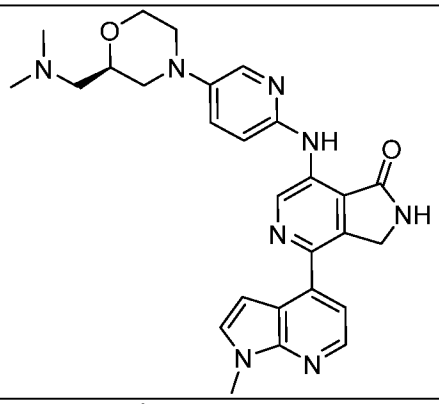
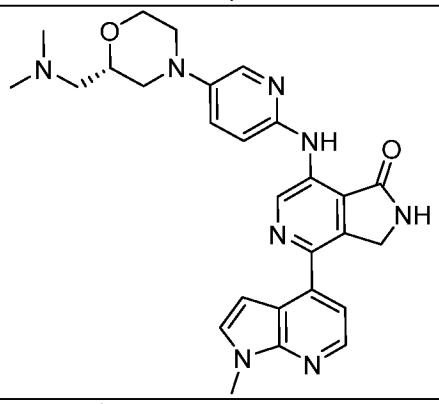
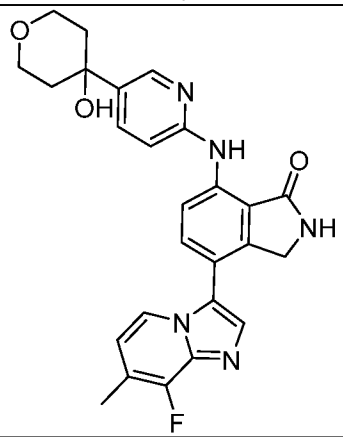
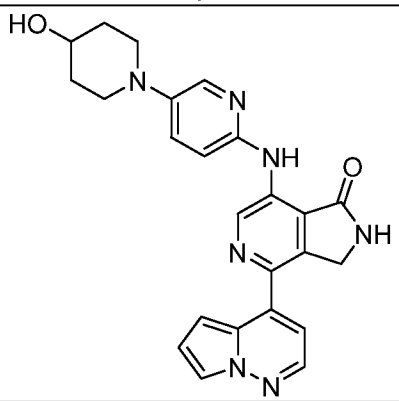
I-566	
I-567	
I-568	
I-569	

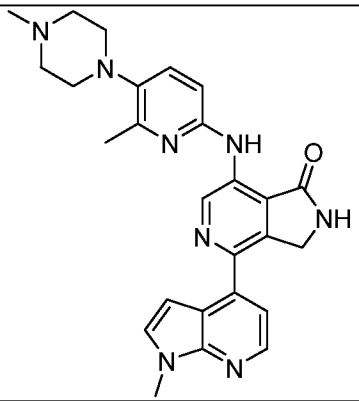
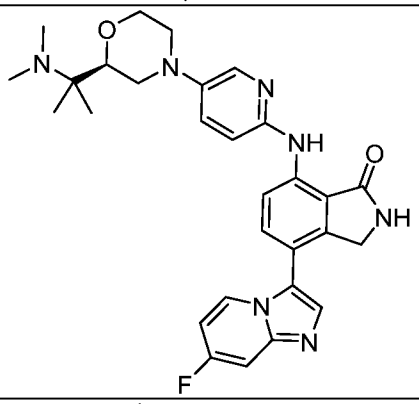
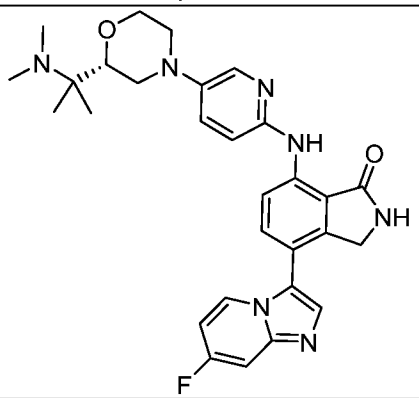
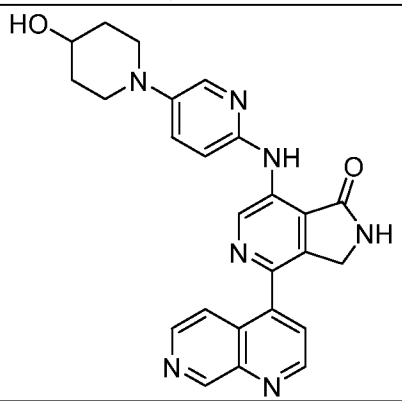
I-570	
I-571	
I-572	

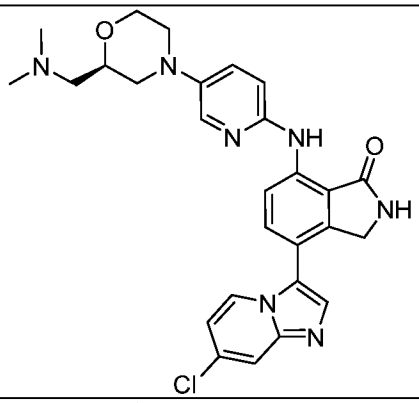
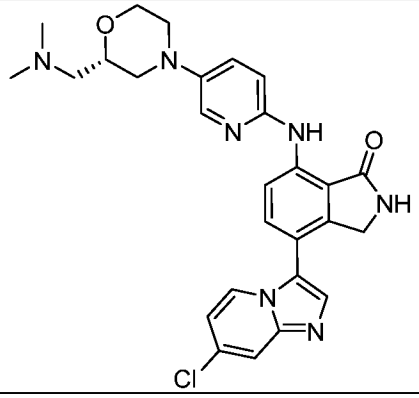
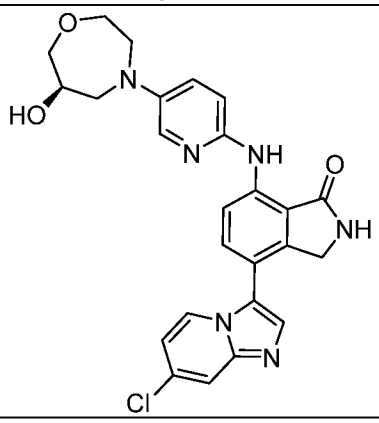
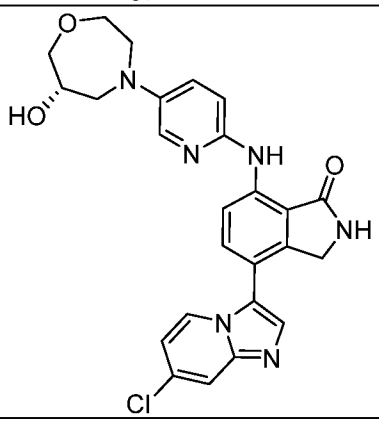
I-573	
I-574	
I-575	
I-576	

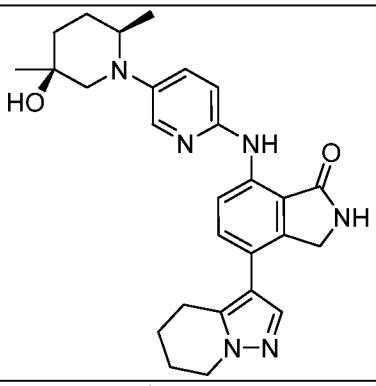
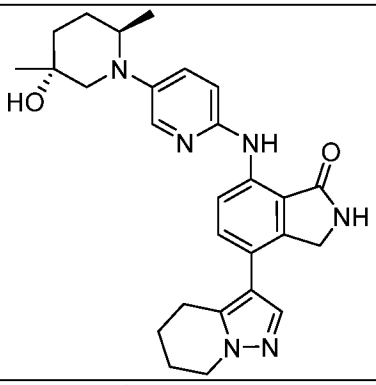
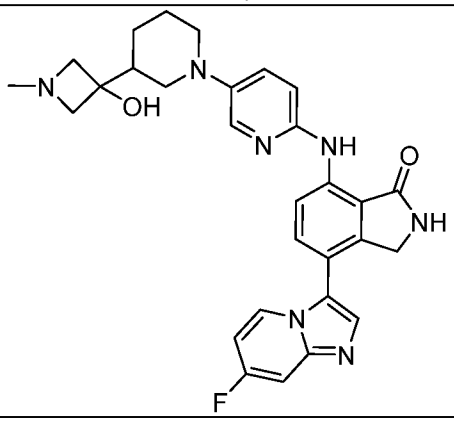
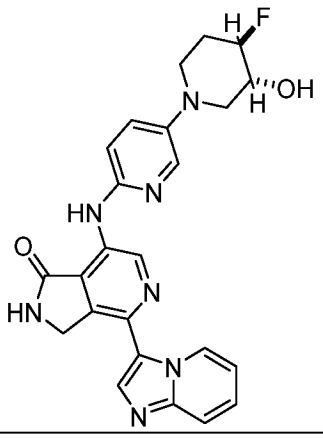
I-577	
I-578	
I-579	
I-580	

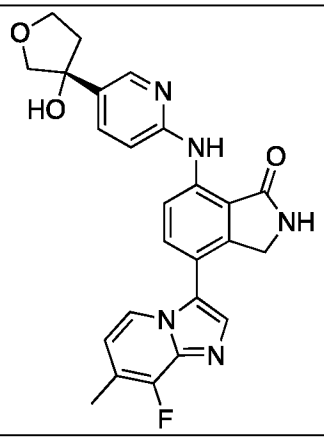
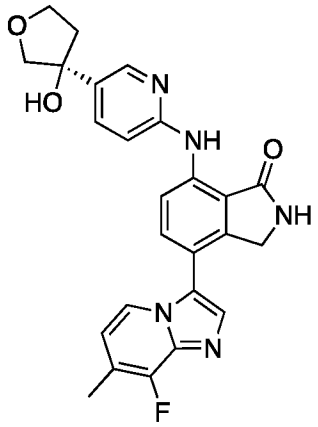
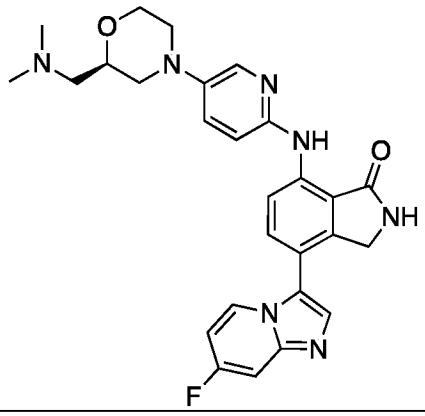
I-581	
I-582	
I-583	
I-584	

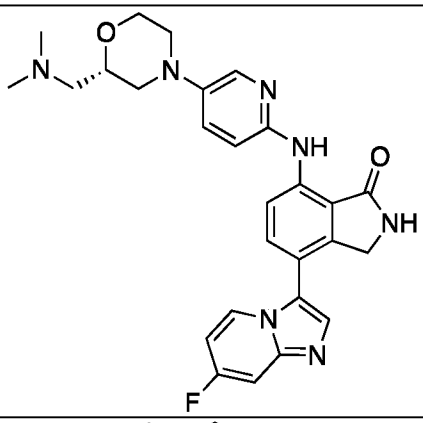
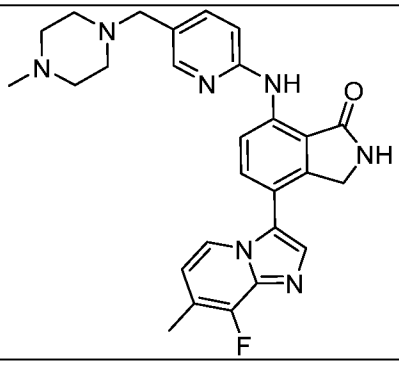
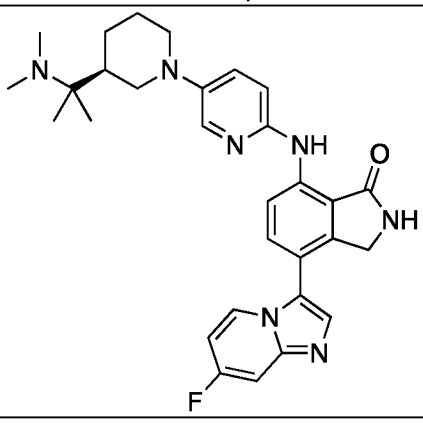
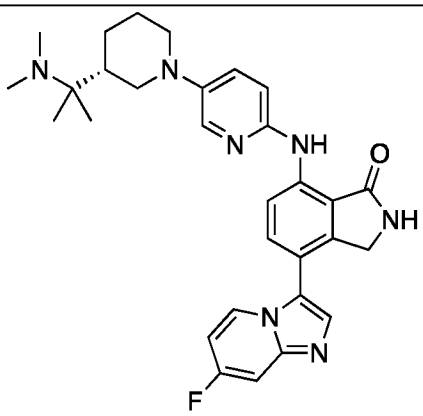
I-585	
I-586	
I-587	
I-588	

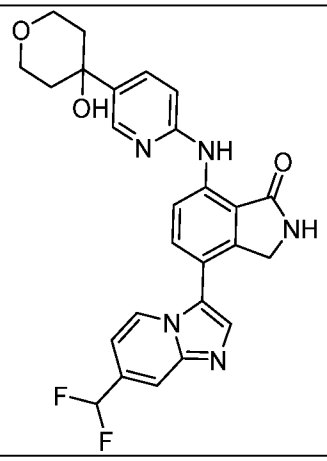
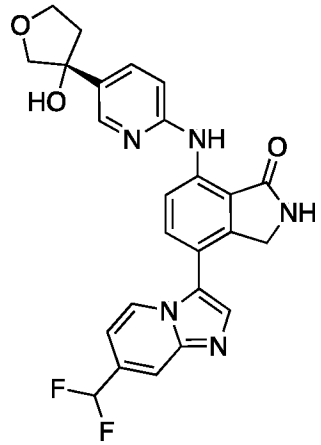
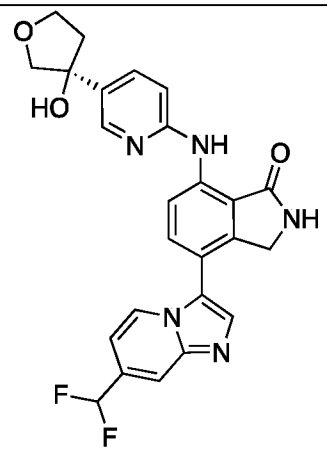
I-589	
I-590	
I-591	
I-592	

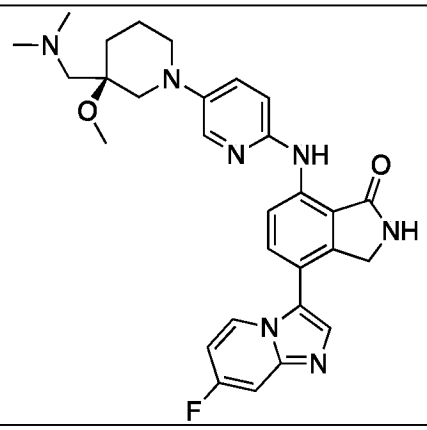
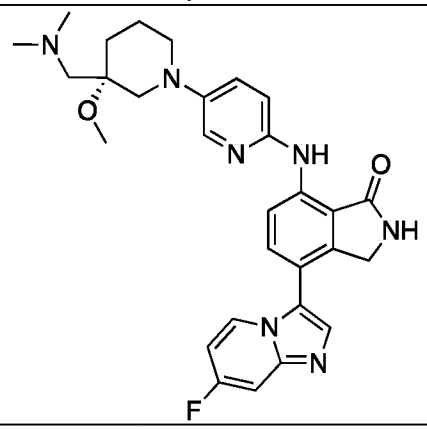
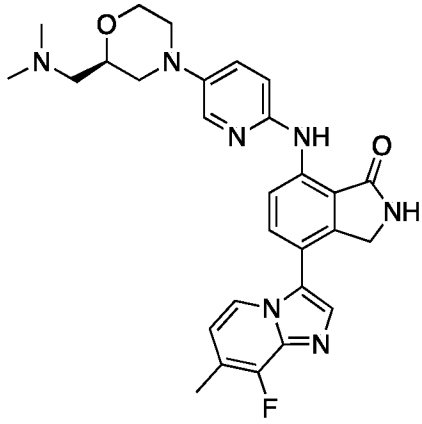
I-593	
I-594	
I-595	
I-596	

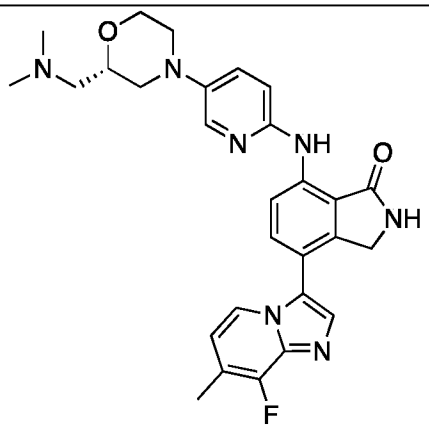
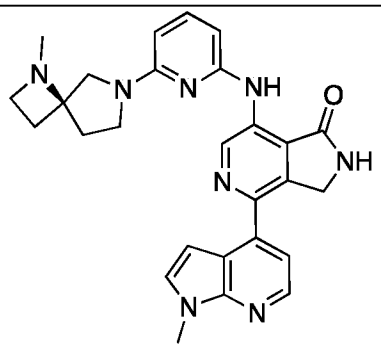
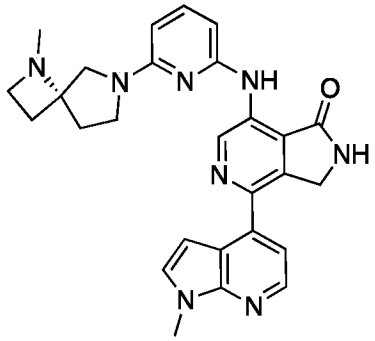
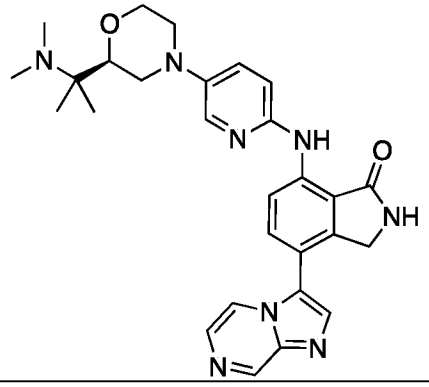
I-597	
I-598	
I-599	
I-600	

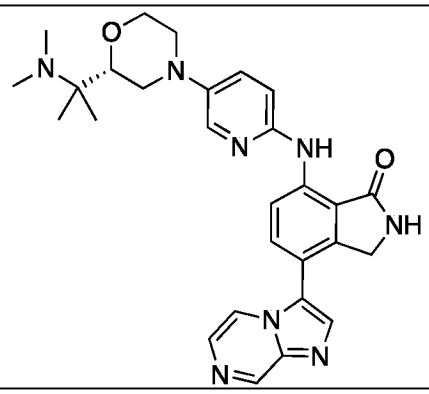
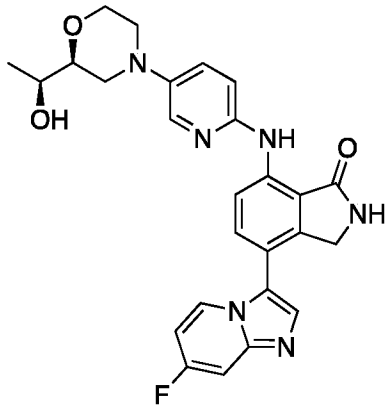
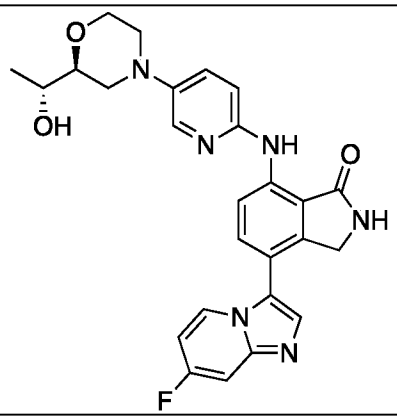
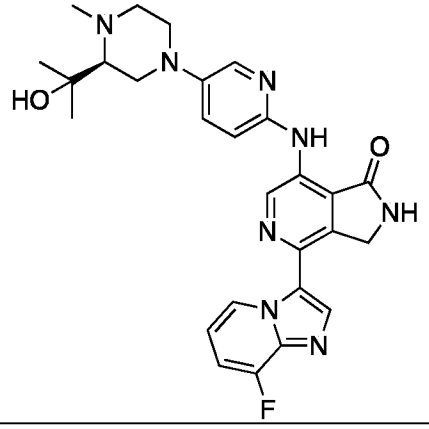
I-601	
I-602	
I-603	

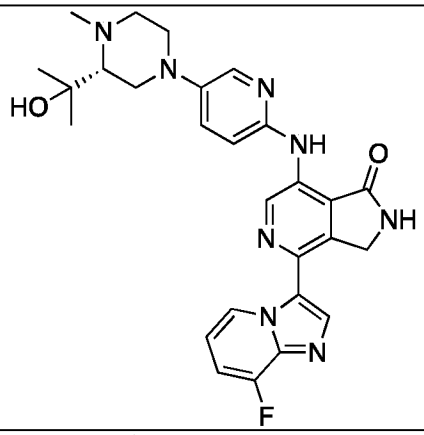
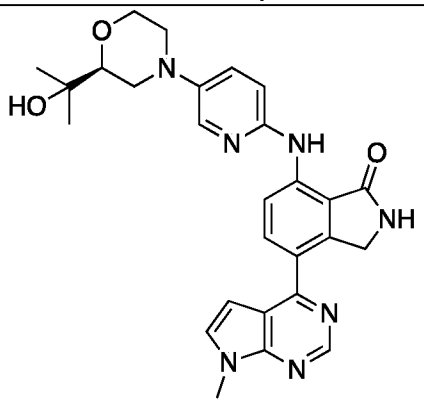
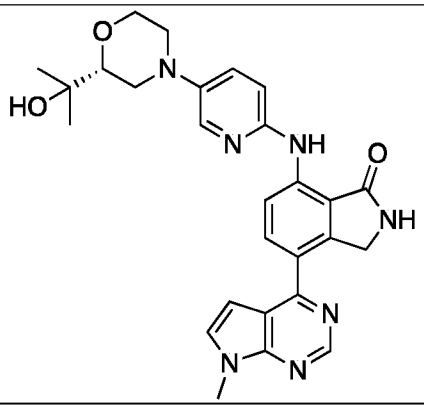
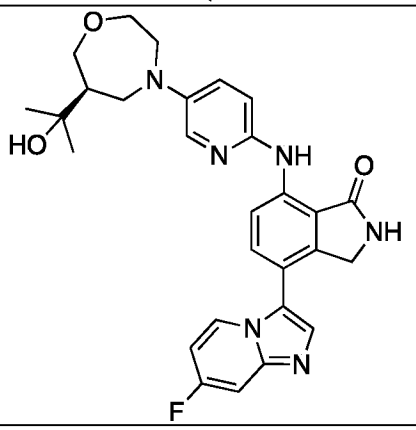
I-604	
I-605	
I-606	
I-607	

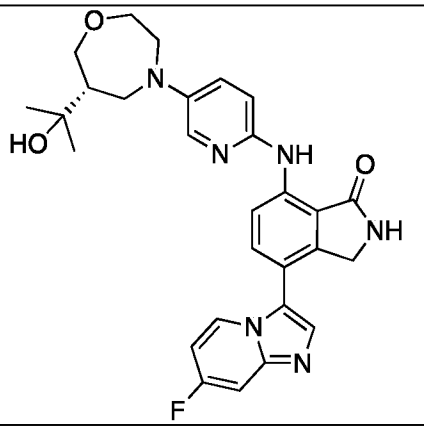
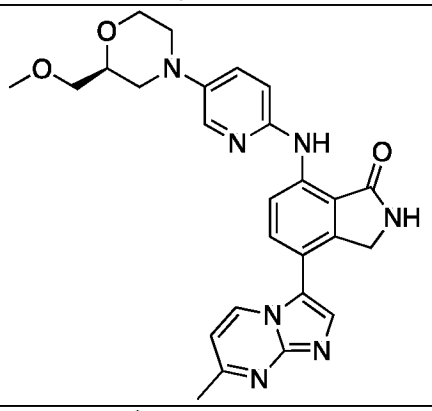
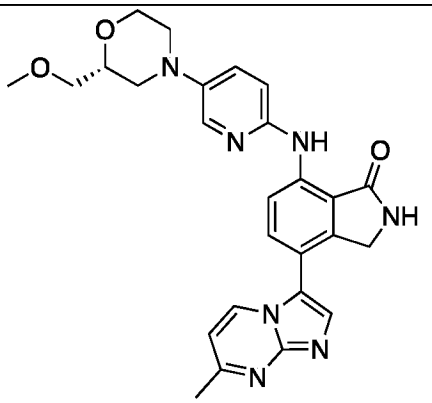
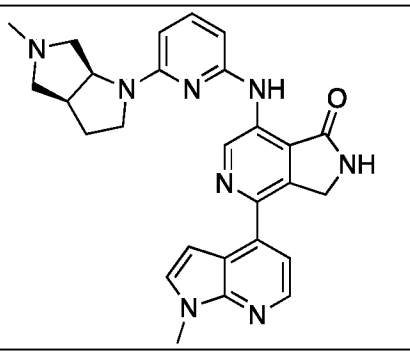
I-608	
I-609	
I-610	

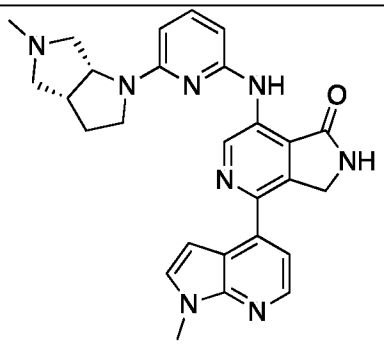
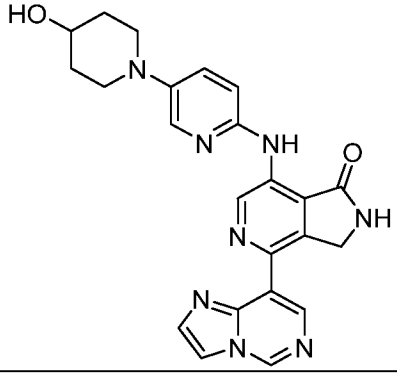
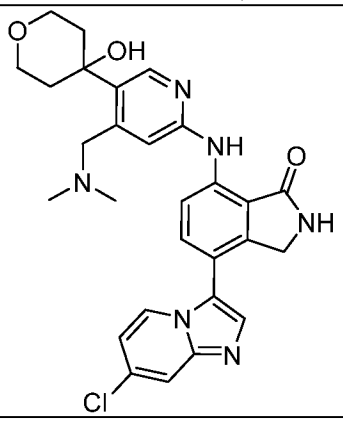
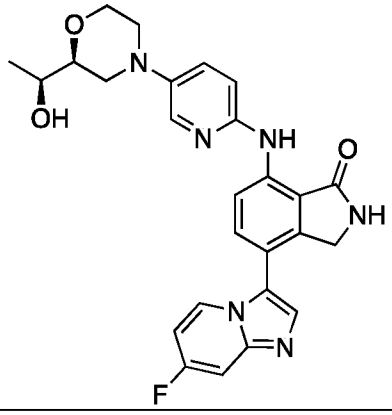
I-611	
I-612	
I-613	

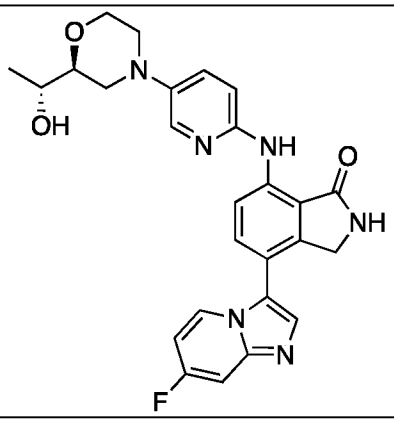
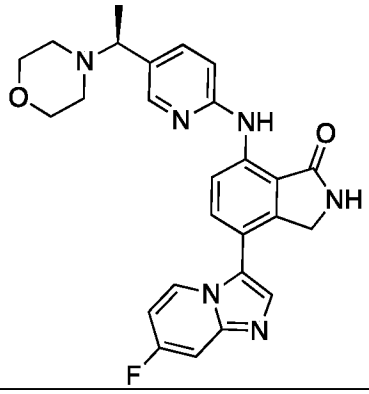
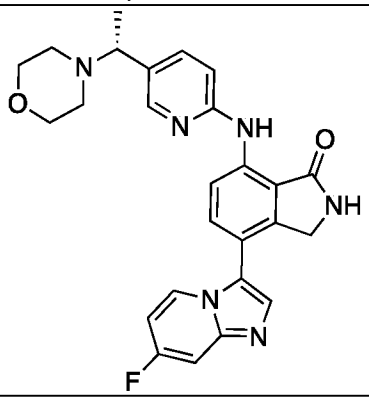
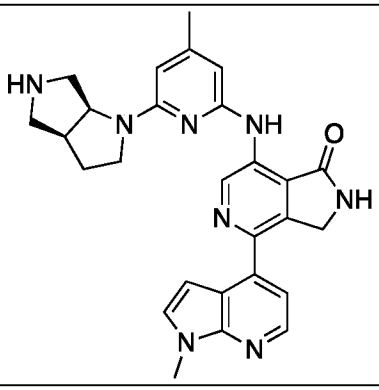
I-614	
I-615	
I-616	
I-617	

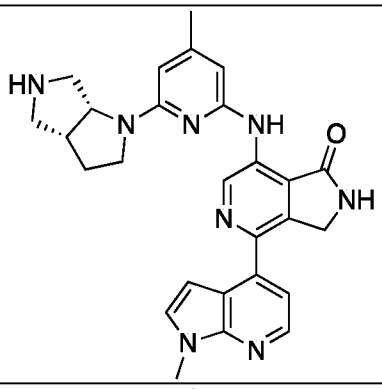
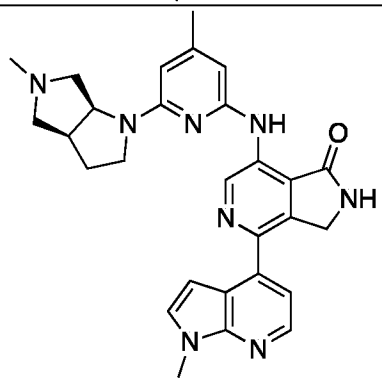
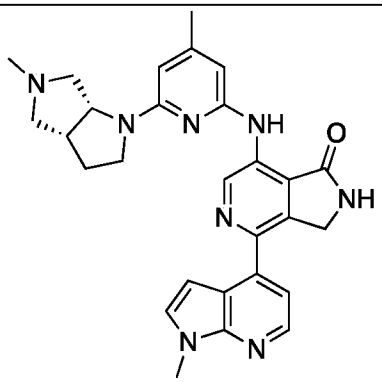
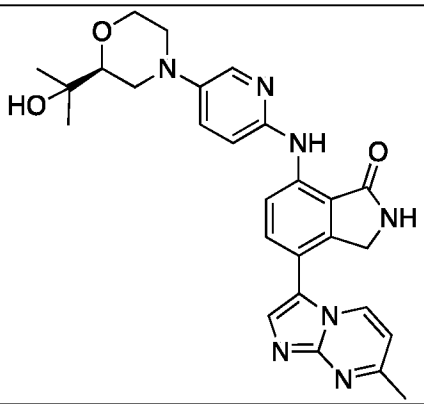
I-618	
I-619	
I-620	
I-621	

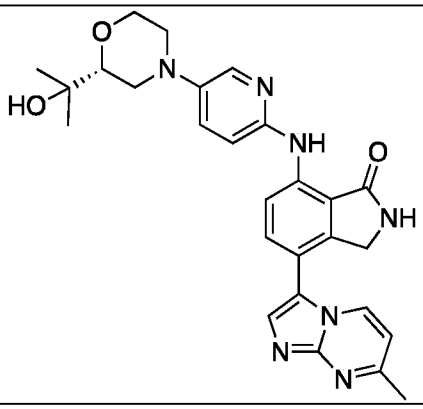
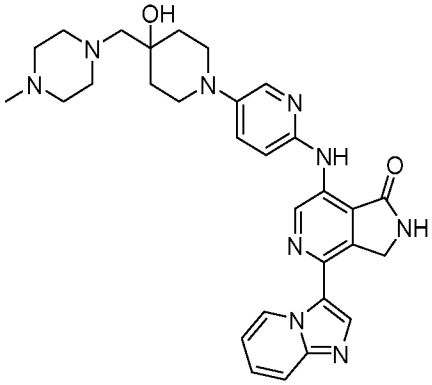
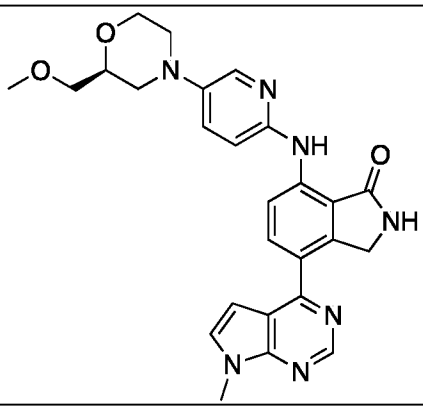
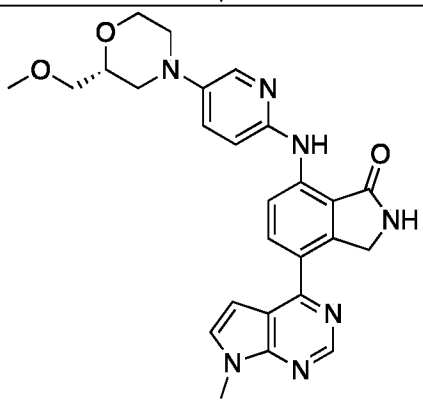
I-622	
I-623	
I-624	
I-626	

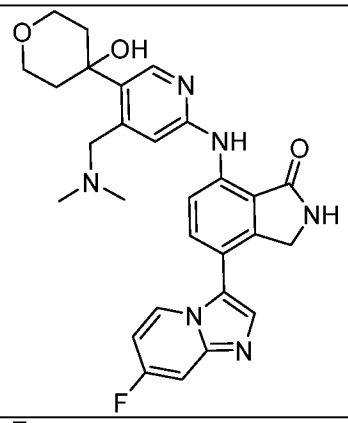
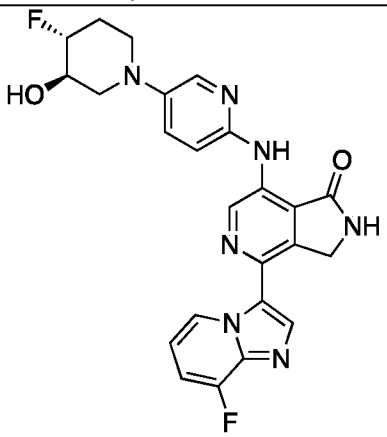
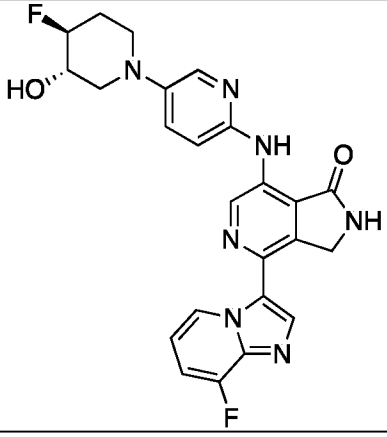
I-627	
I-628	
I-629	
I-630	

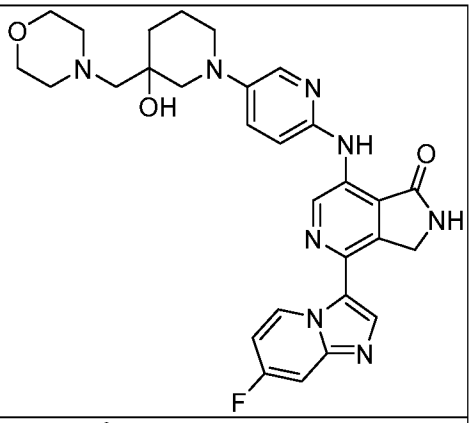
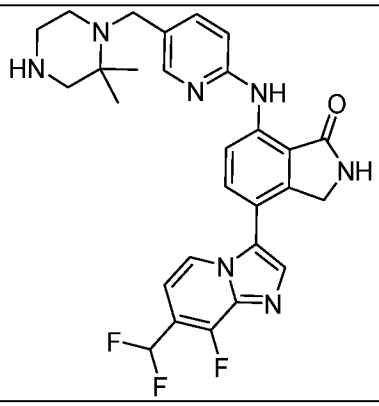
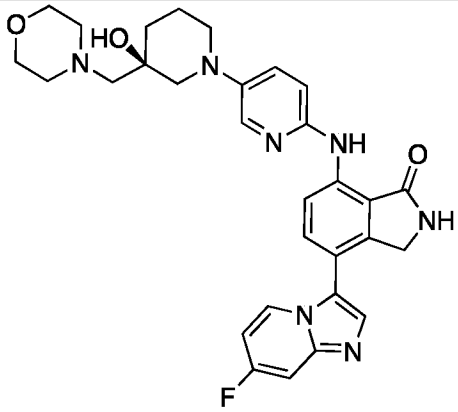
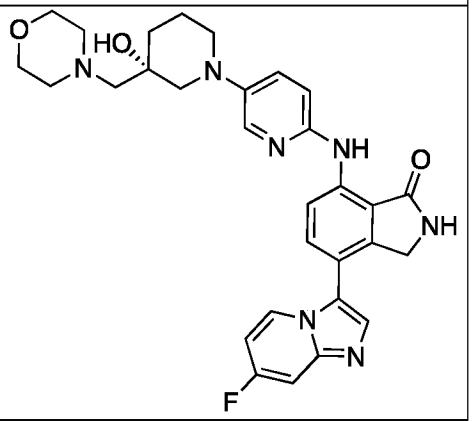
I-631	
I-632	
I-633	
I-634	

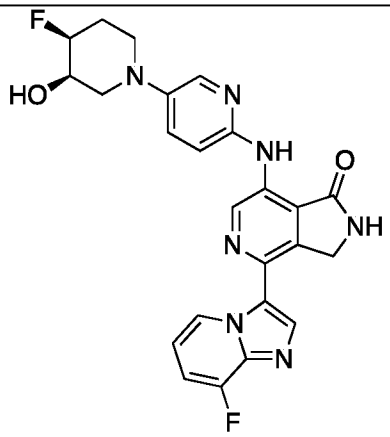
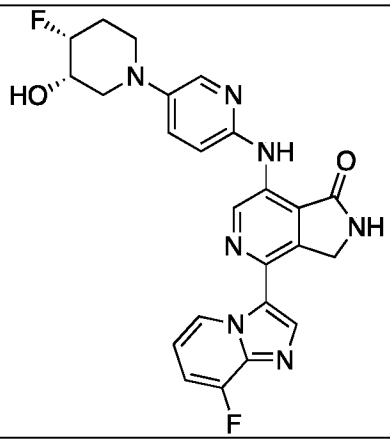
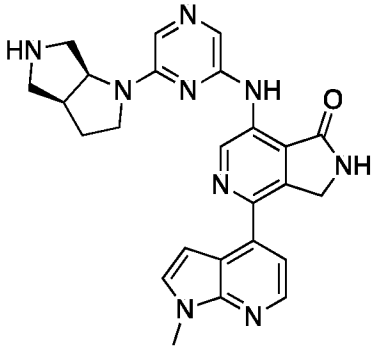
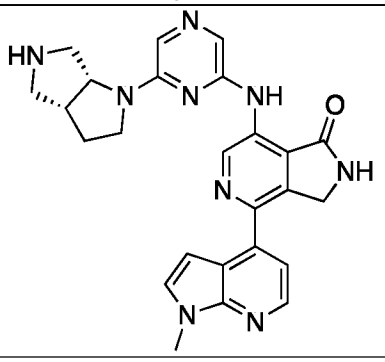
I-635	
I-639	
I-640	
I-641	

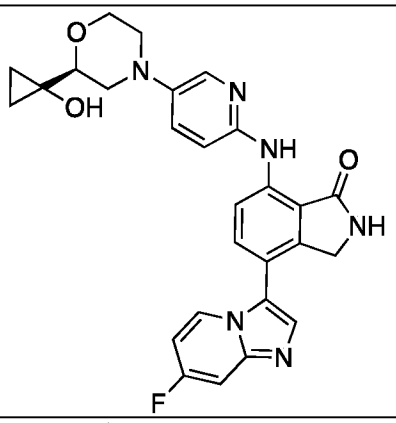
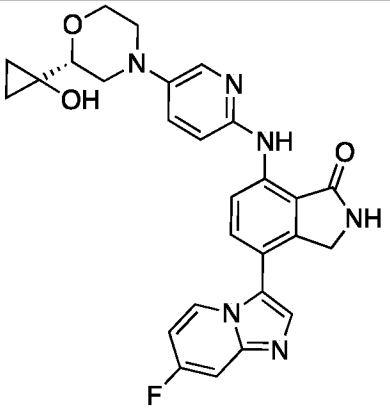
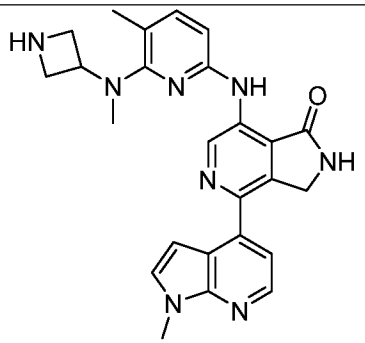
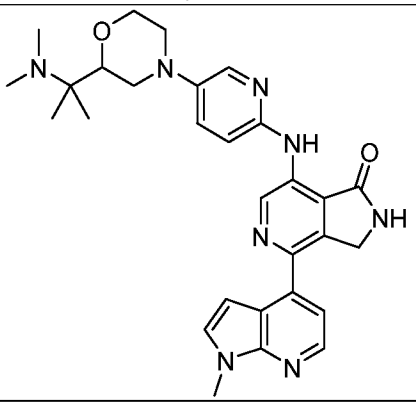
I-642	
I-643	
I-644	
I-645	

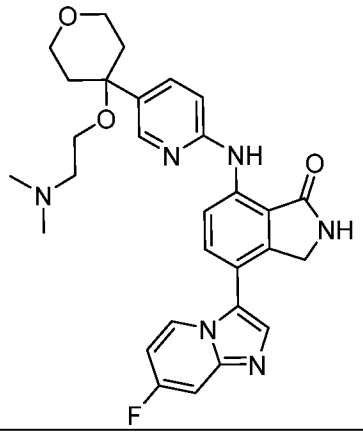
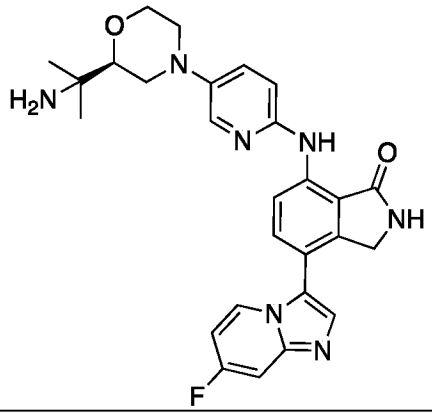
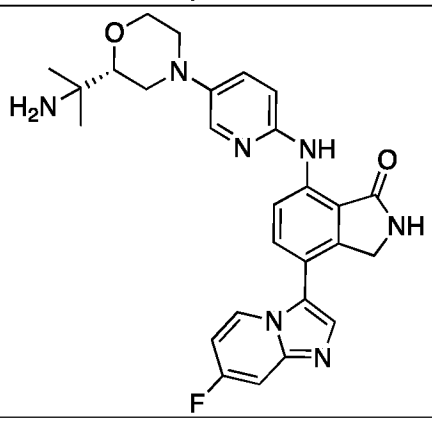
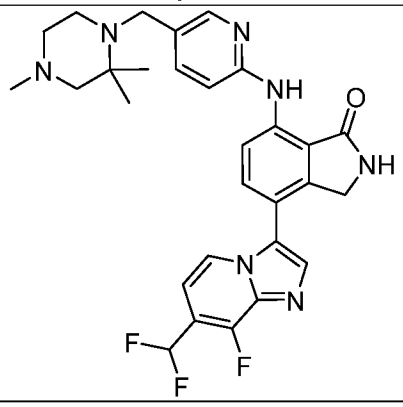
I-646	
I-648	
I-649	
I-650	

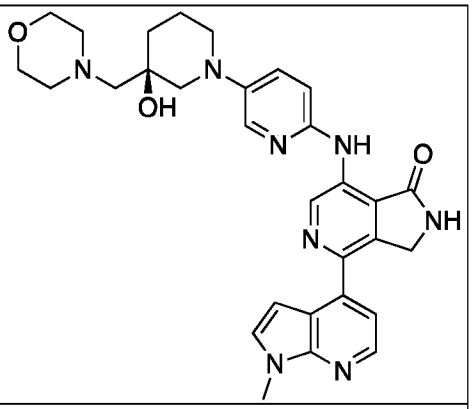
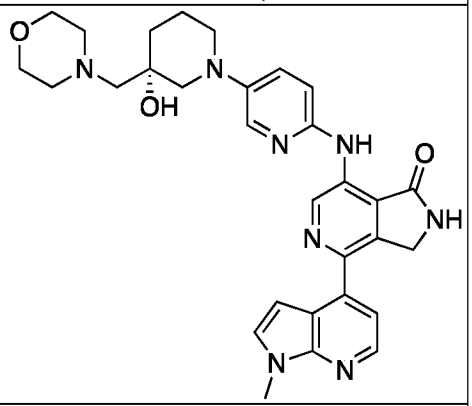
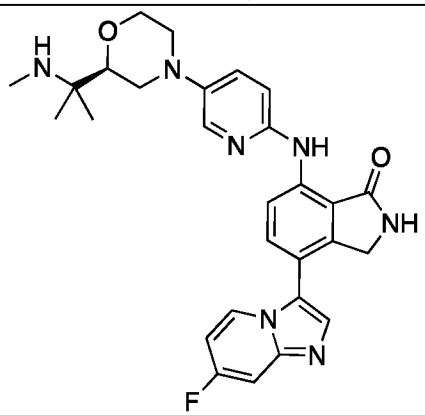
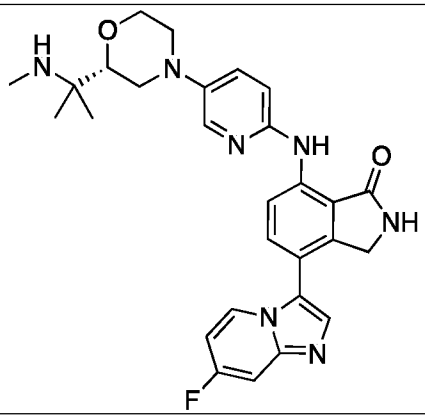
I-651	
I-652	
I-653	

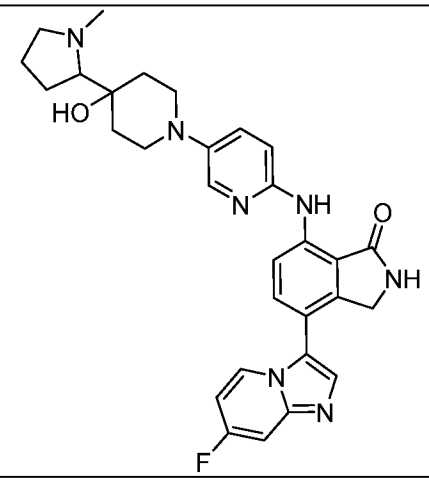
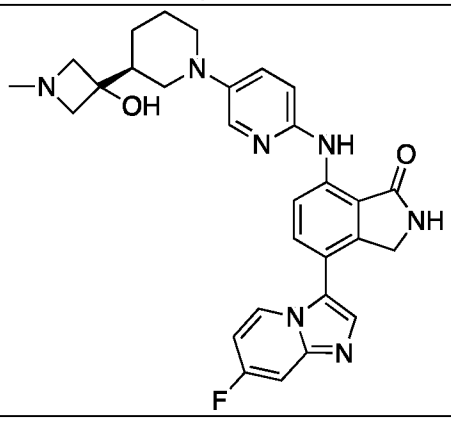
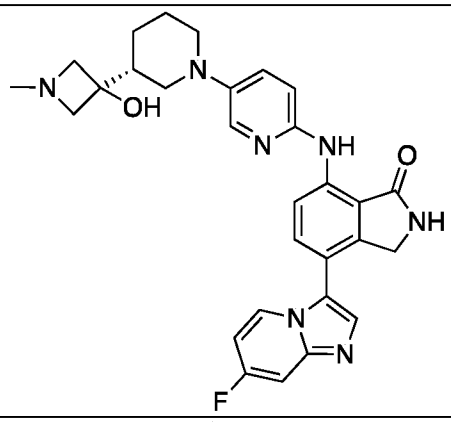
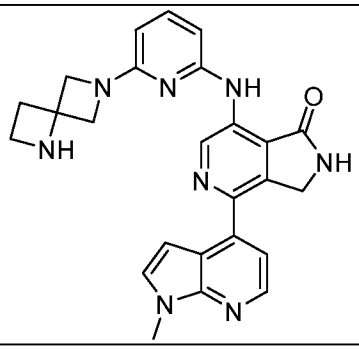
I-654	
I-655	
I-656	
I-657	

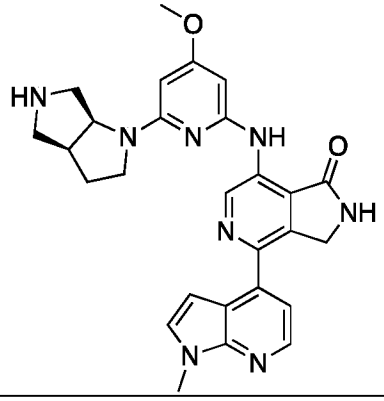
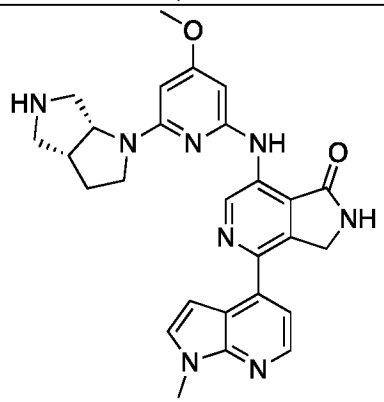
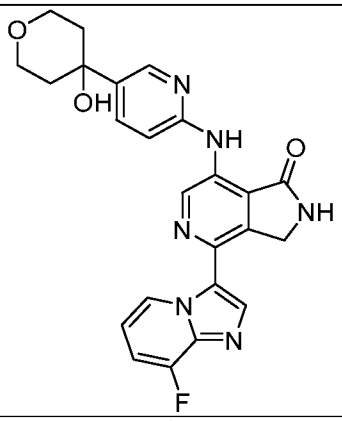
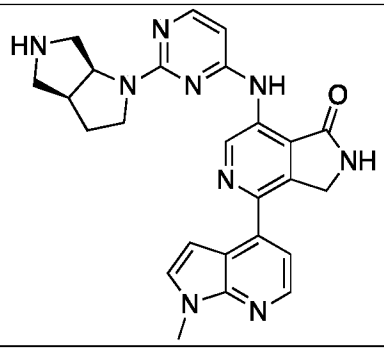
I-658	
I-659	
I-660	
I-661	

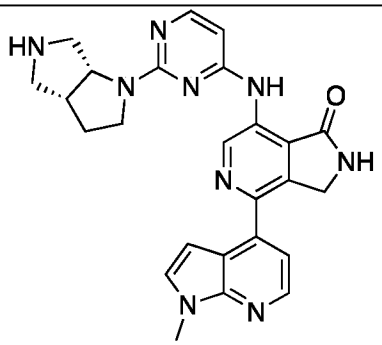
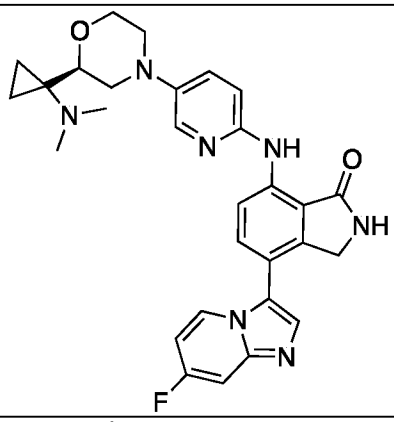
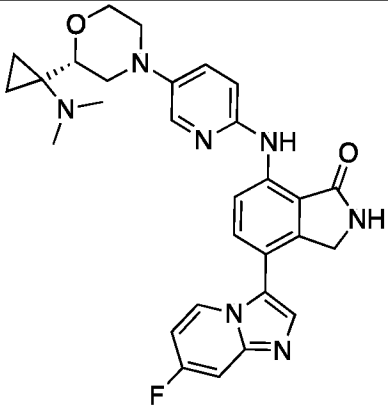
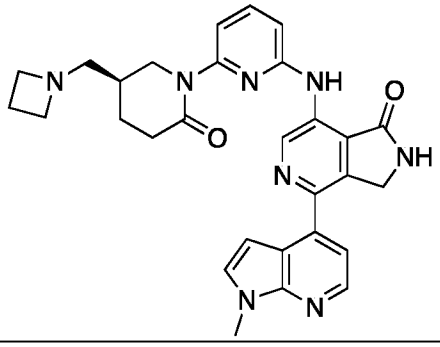
I-662	
I-663	
I-667	
I-668	

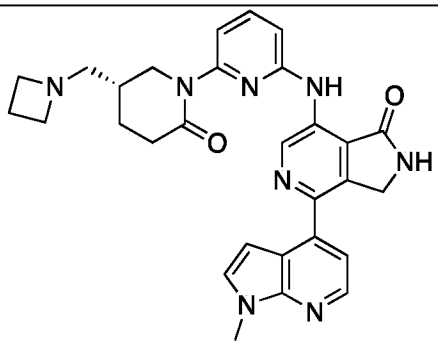
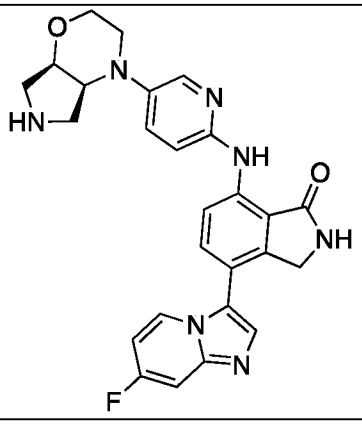
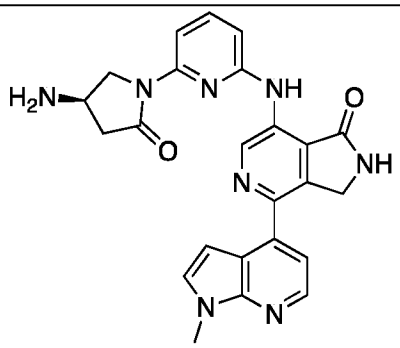
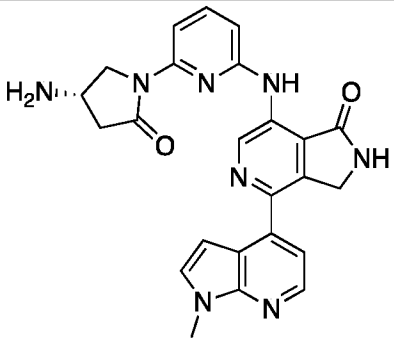
I-669	
I-670	
I-671	
I-672	

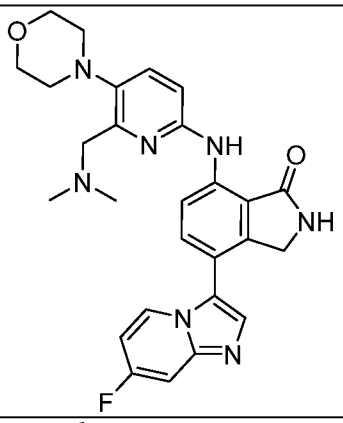
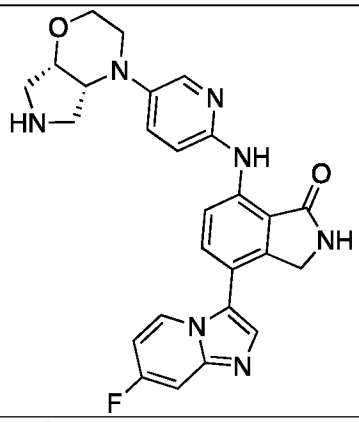
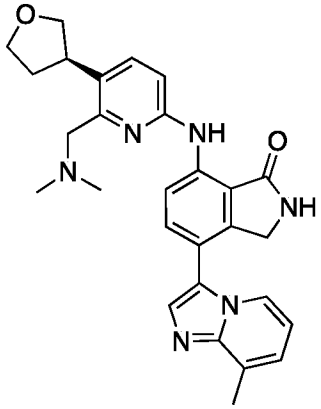
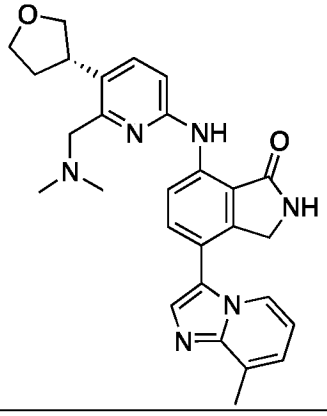
I-673	
I-674	
I-675	
I-676	

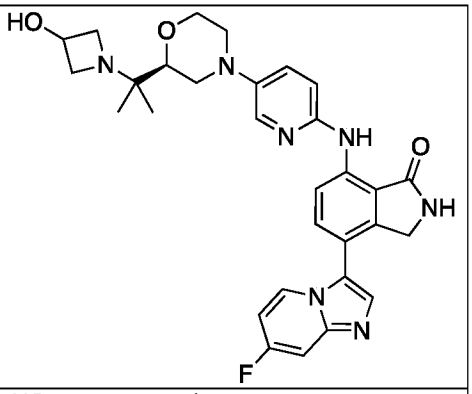
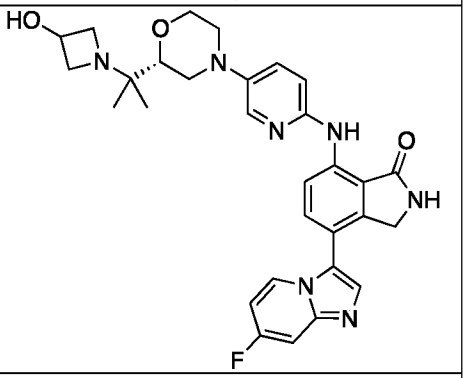
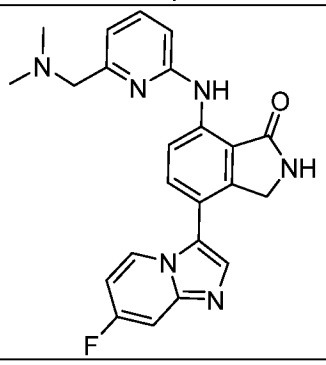
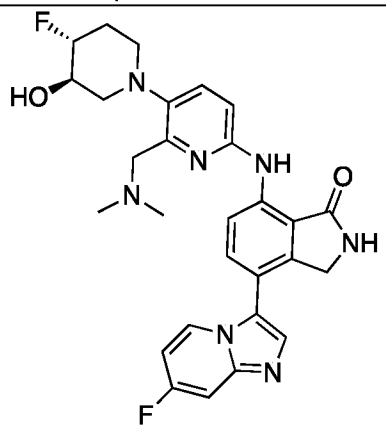
I-677	
I-678	
I-679	
I-680	

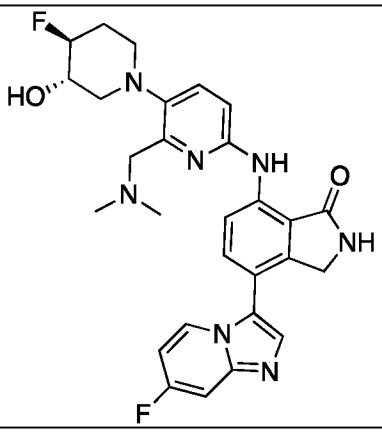
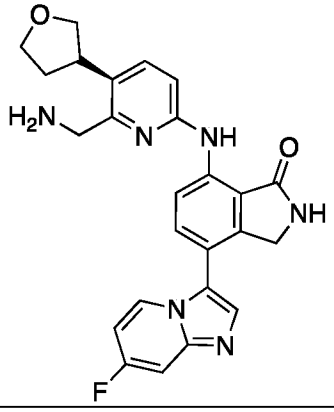
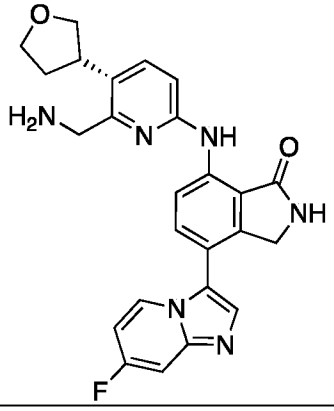
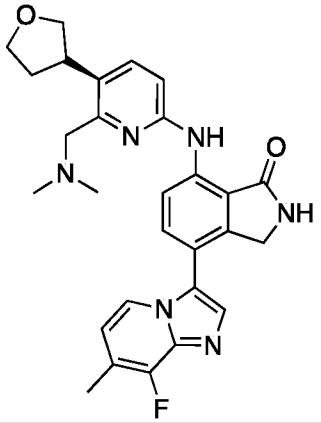
I-681	
I-682	
I-683	
I-684	

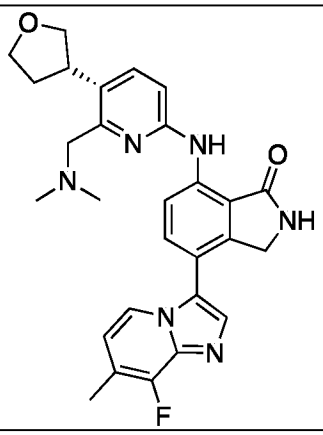
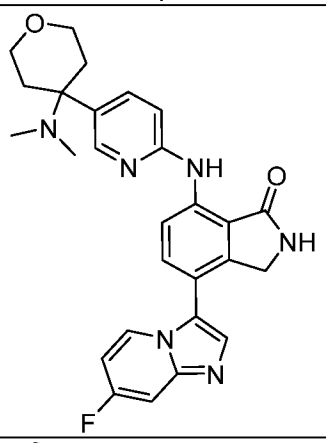
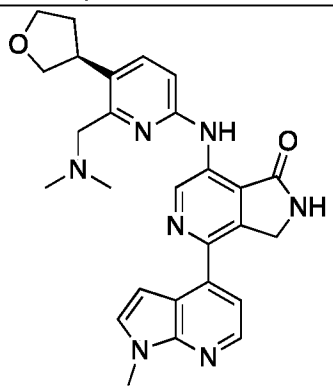
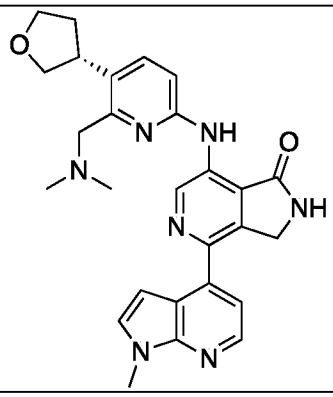
I-685	
I-686	
I-687	
I-688	

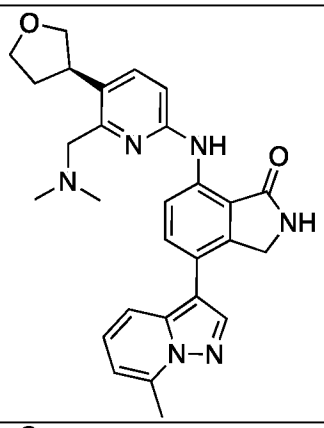
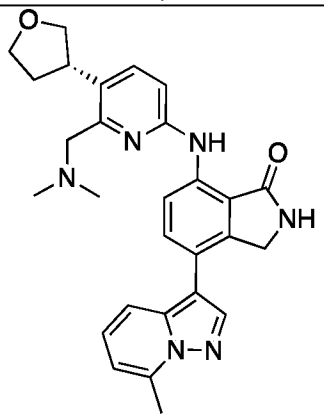
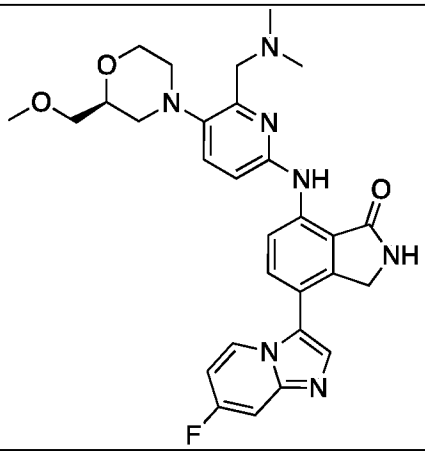
I-689	
I-690	
I-691	
I-692	

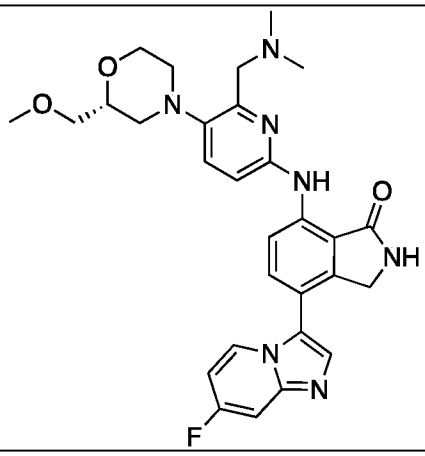
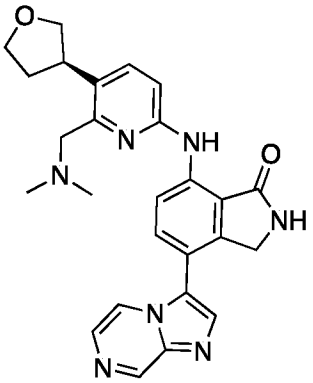
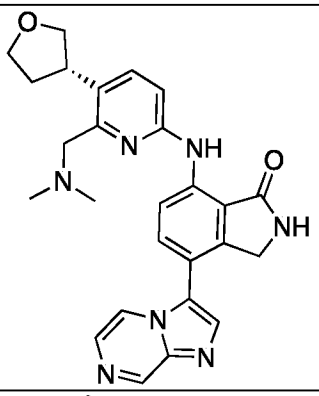
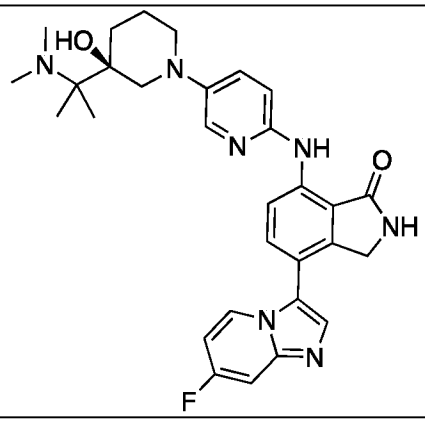
I-693	
I-694	
I-695	
I-696	

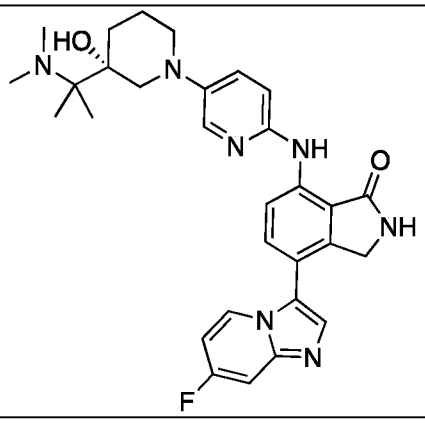
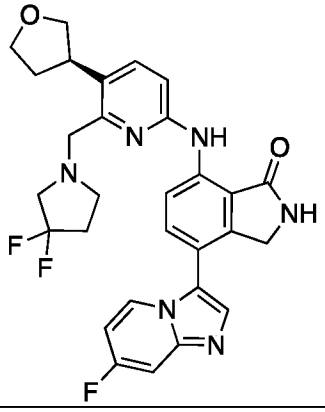
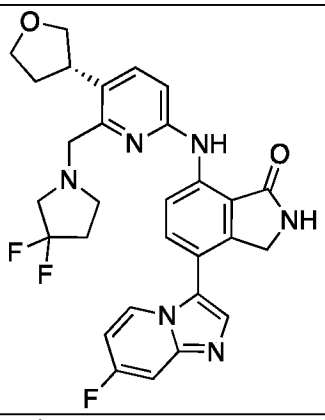
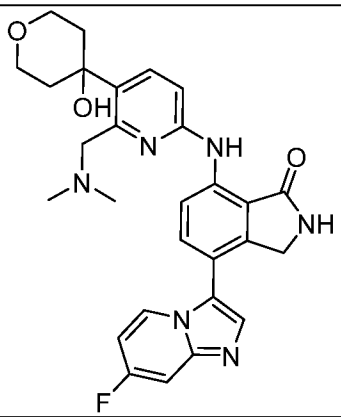
I-697	
I-698	
I-699	
I-700	

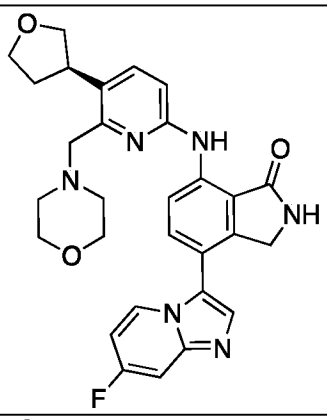
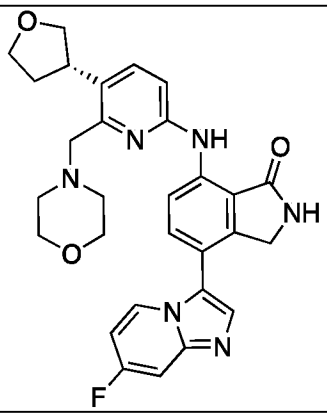
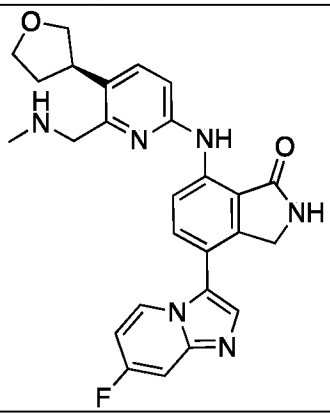
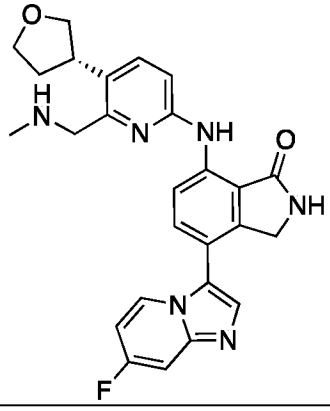
I-701	
I-702	
I-703	
I-704	

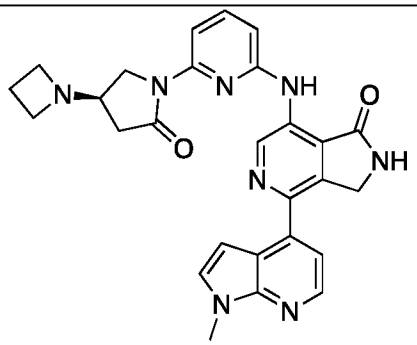
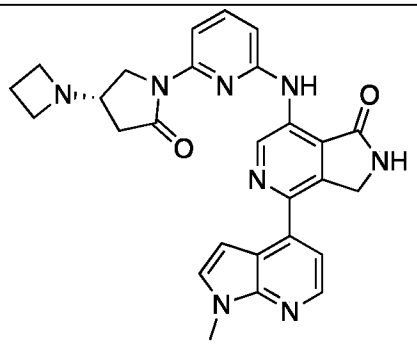
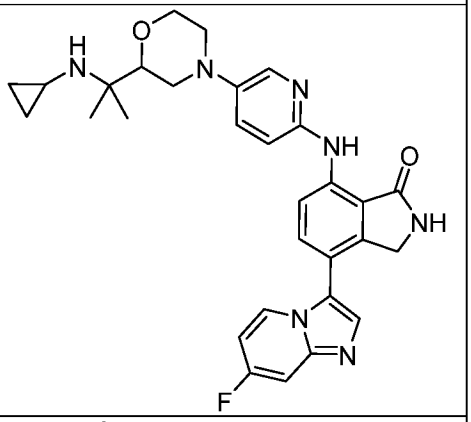
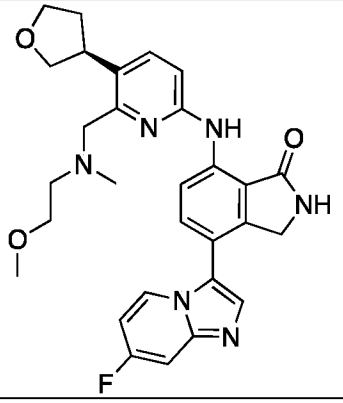
I-705	
I-706	
I-707	
I-708	

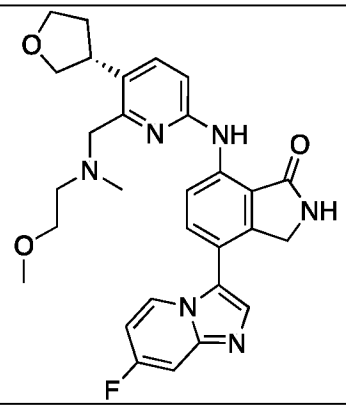
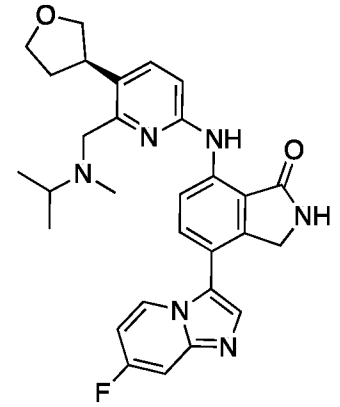
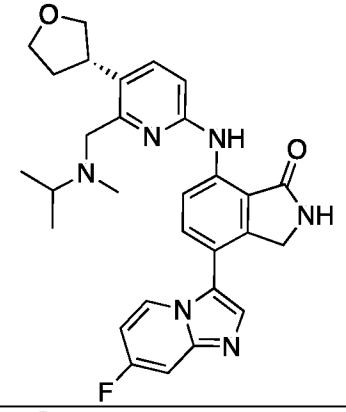
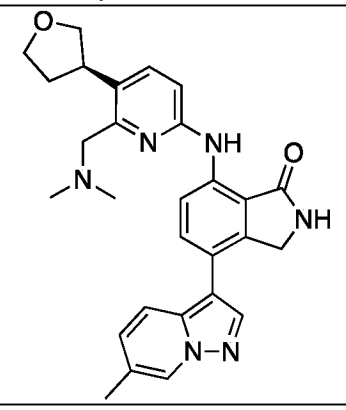
I-709	
I-710	
I-711	

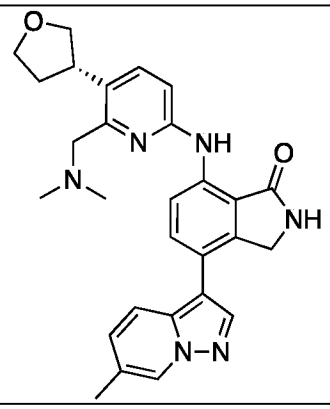
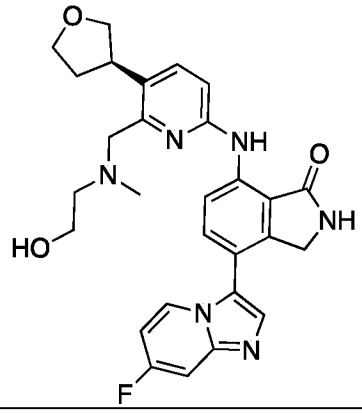
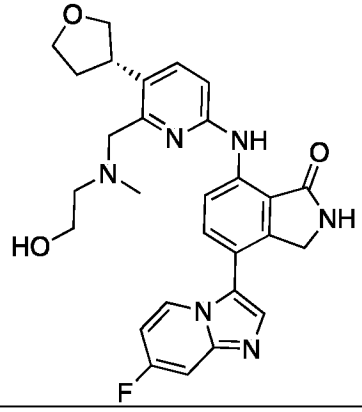
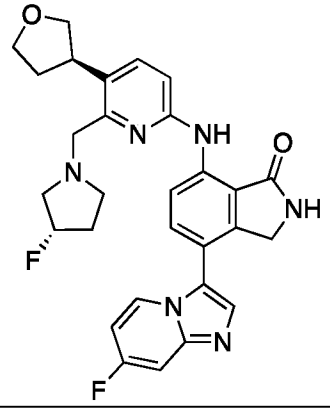
I-712	
I-713	
I-714	
I-715	

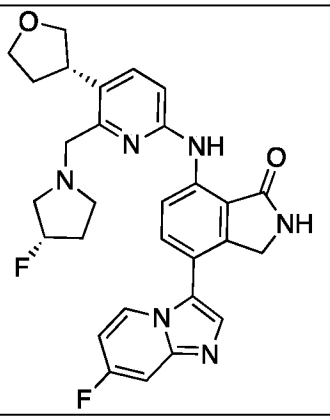
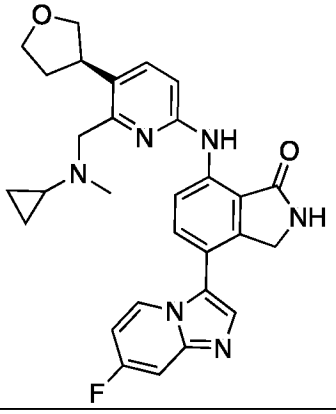
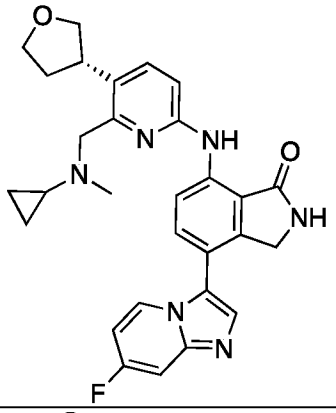
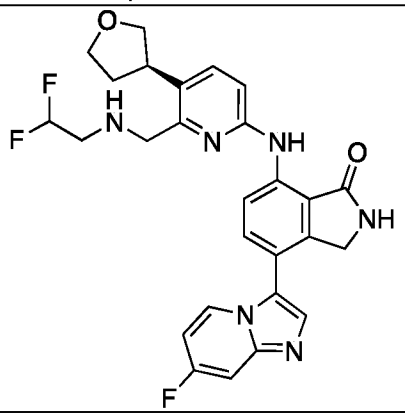
I-716	
I-717	
I-718	
I-719	

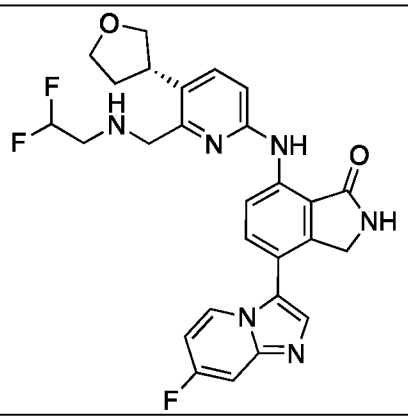
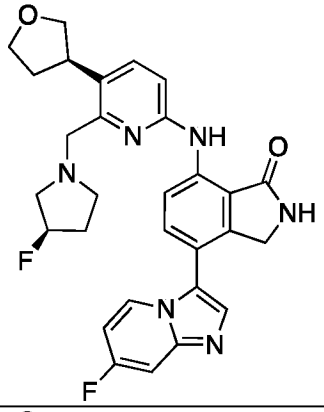
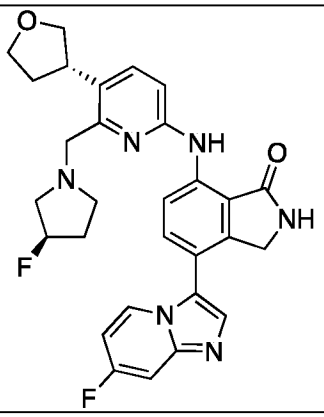
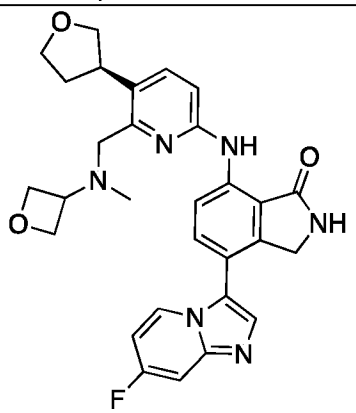
I-720	
I-721	
I-722	
I-723	

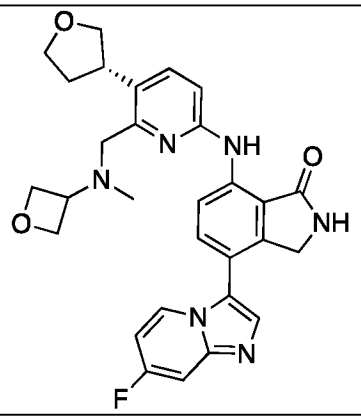
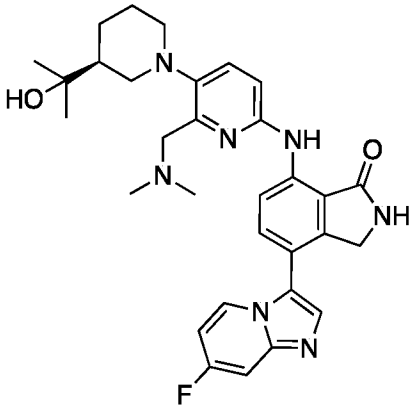
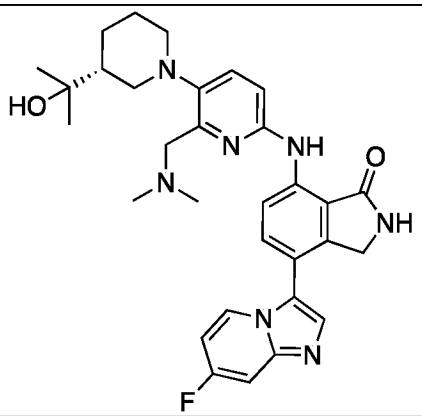
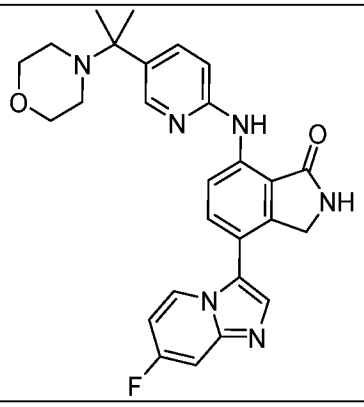
I-724	
I-725	
I-726	
I-727	

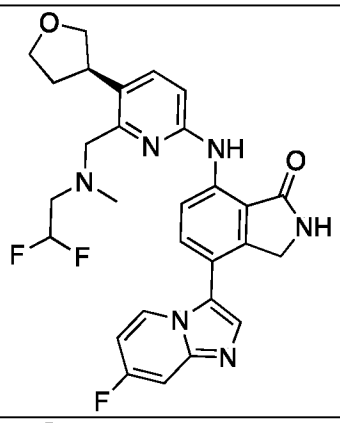
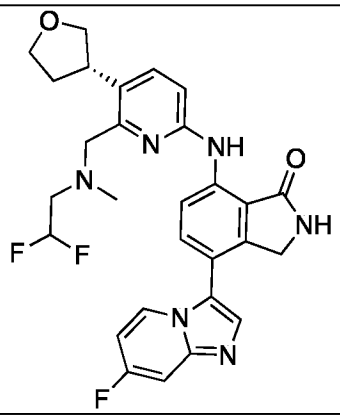
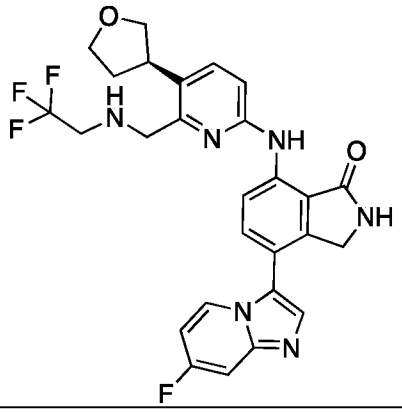
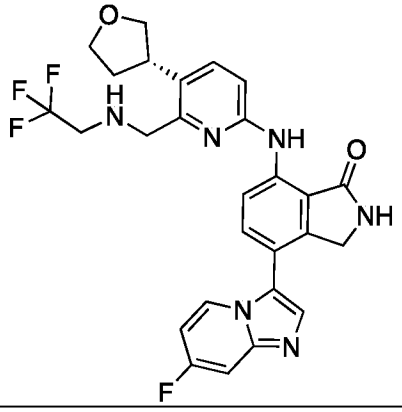
I-728	
I-729	
I-730	
I-731	

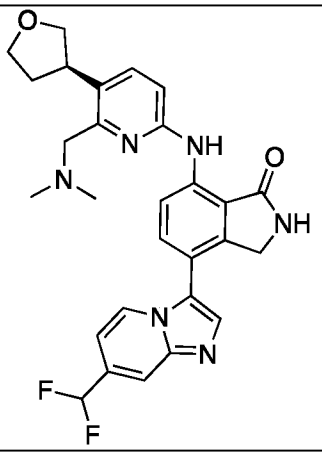
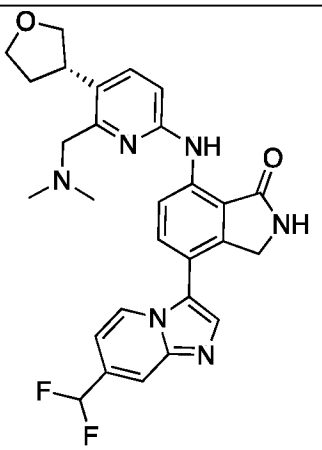
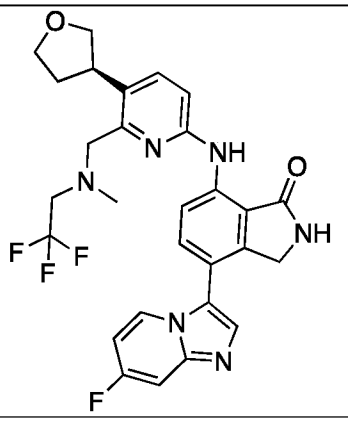
I-732	
I-733	
I-734	
I-735	

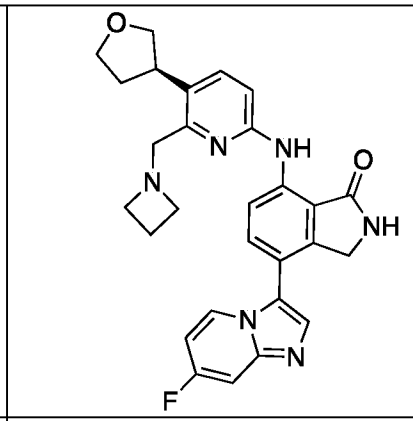
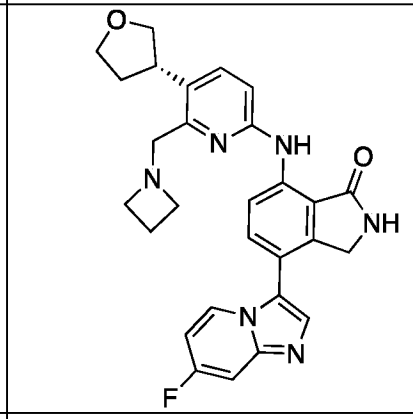
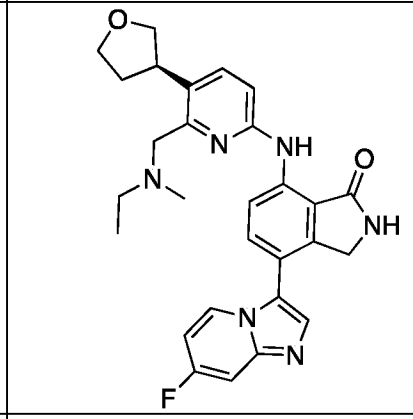
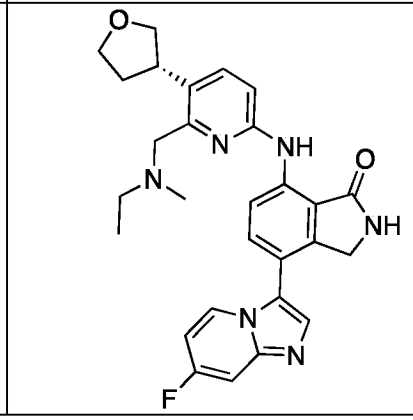
I-736	
I-737	
I-738	
I-739	

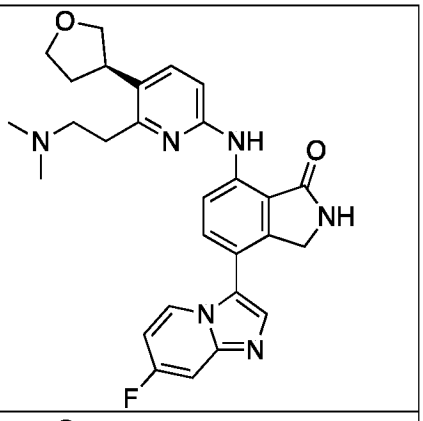
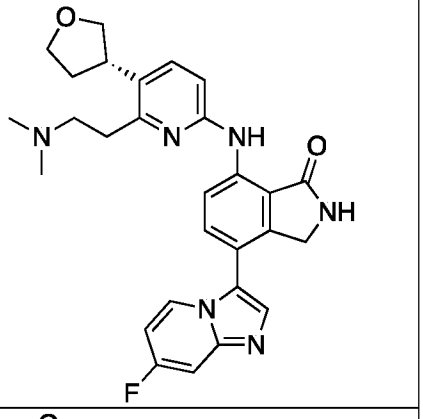
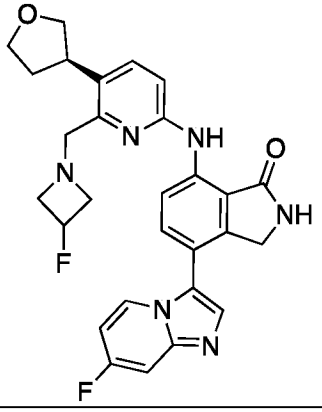
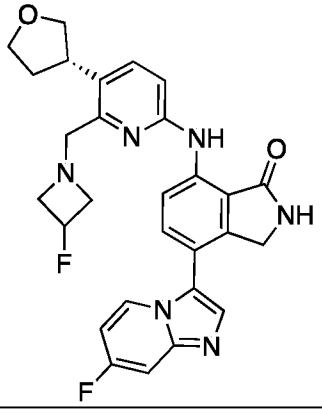
I-740	
I-741	
I-742	
I-743	

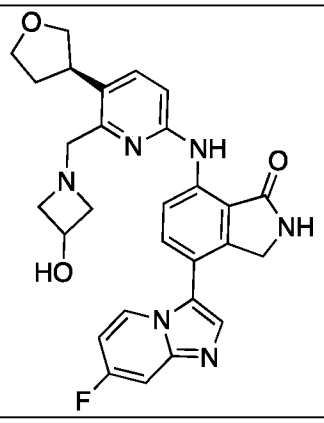
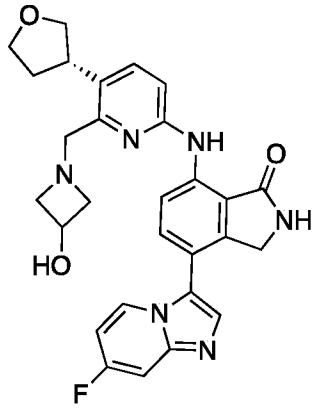
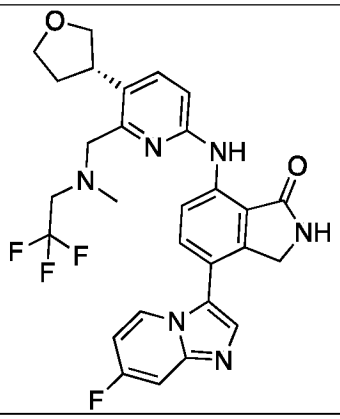
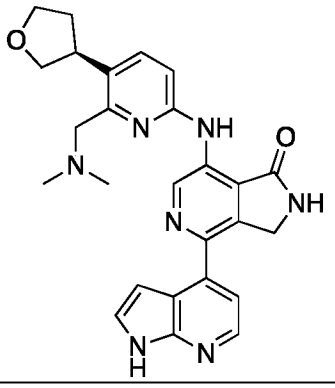
I-744	
I-745	
I-746	
I-747	

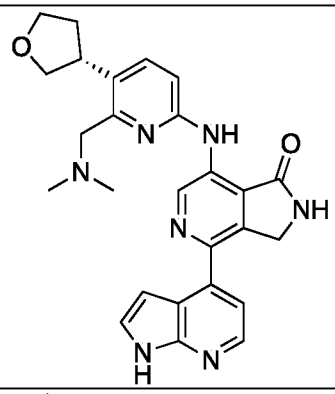
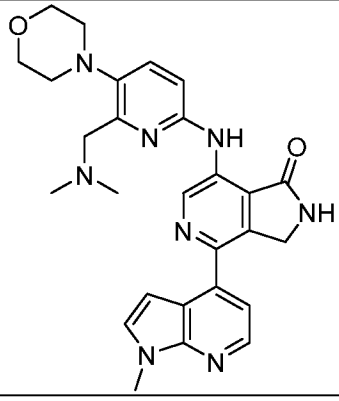
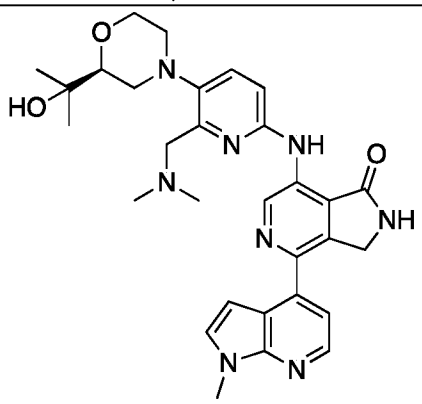
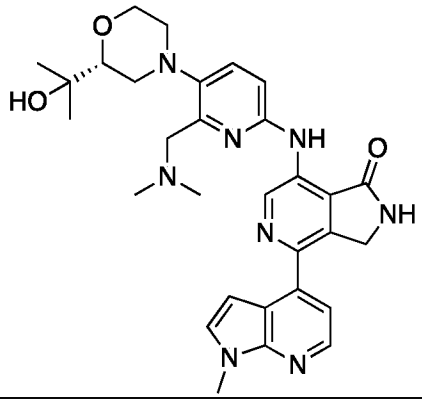
I-748	
I-749	
I-750	
I-751	

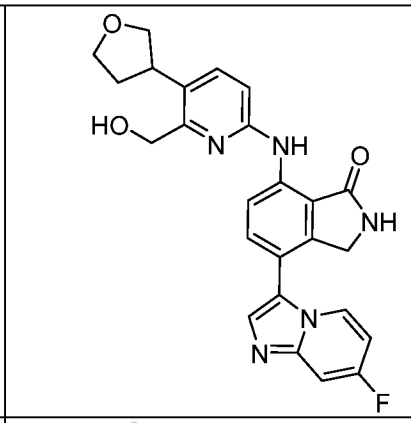
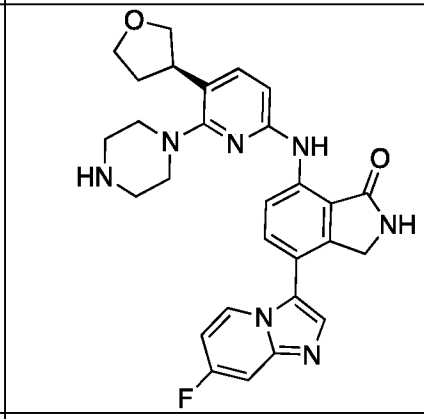
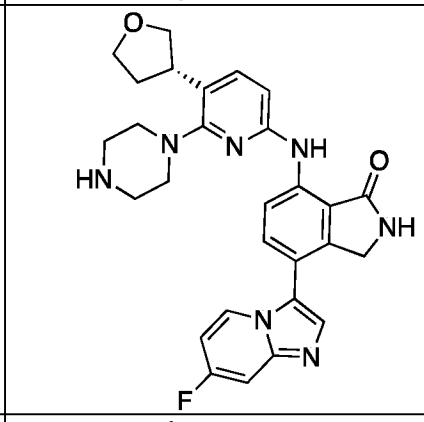
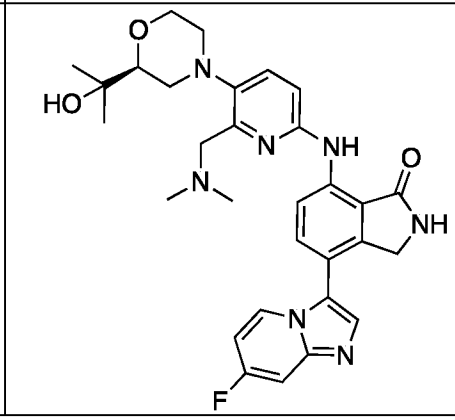
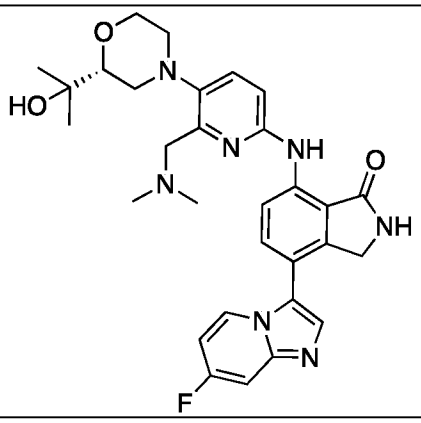
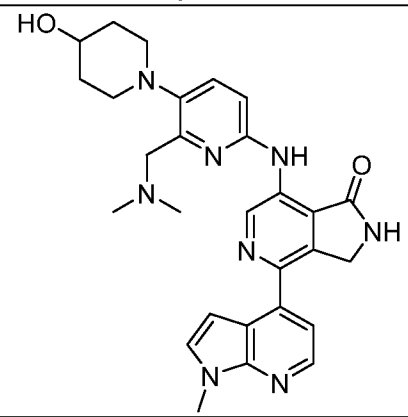
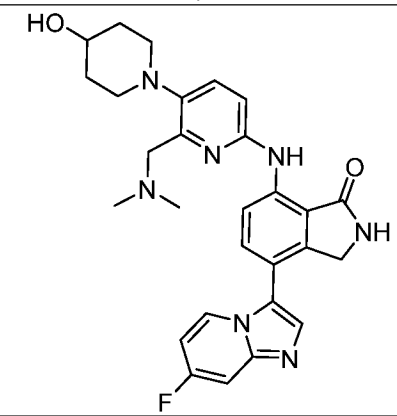
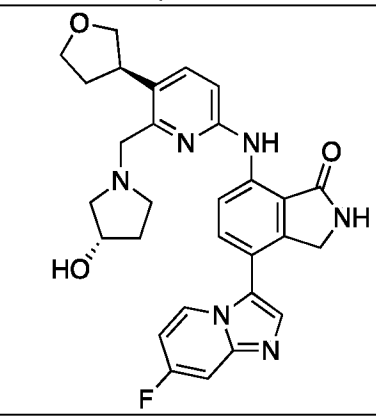
I-752	
I-753	
I-754	

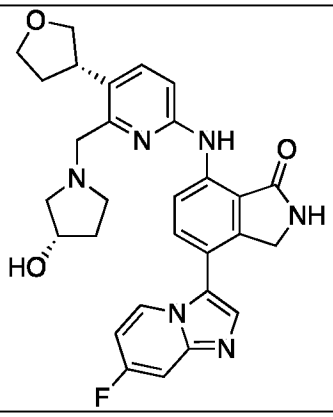
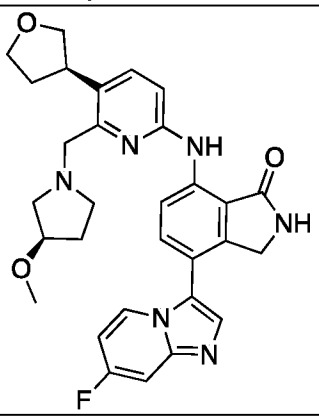
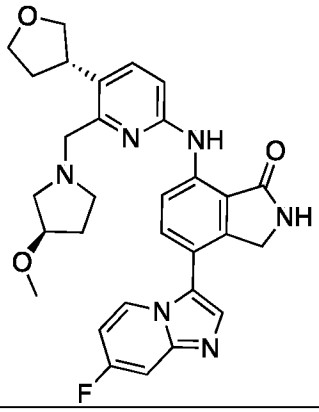
I-755	
I-756	
I-757	
I-758	

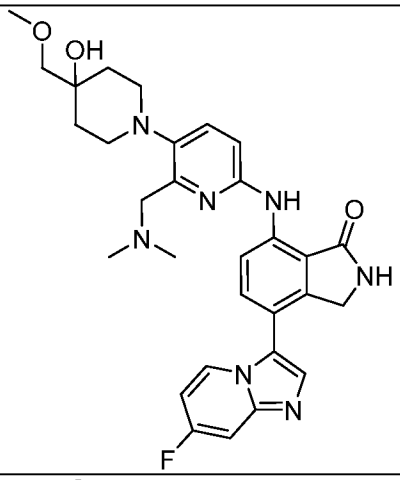
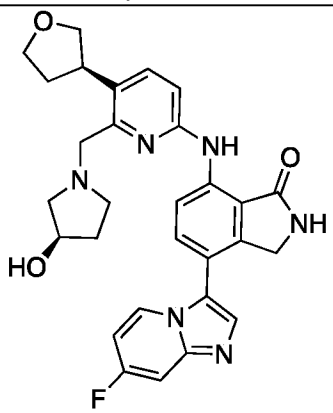
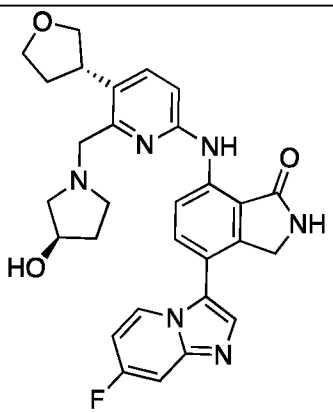
I-759	
I-760	
I-761	
I-762	

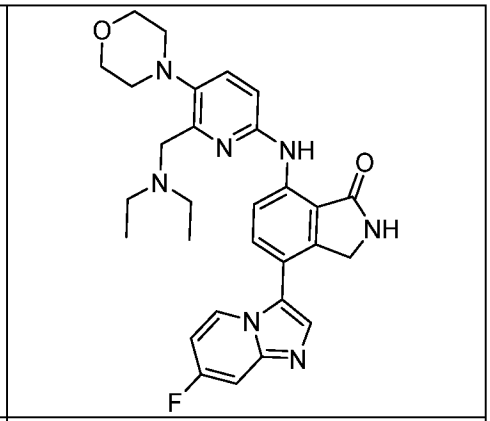
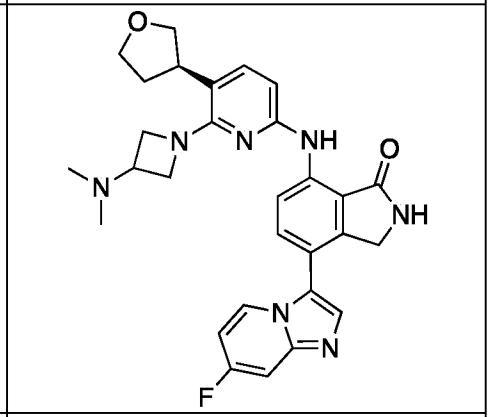
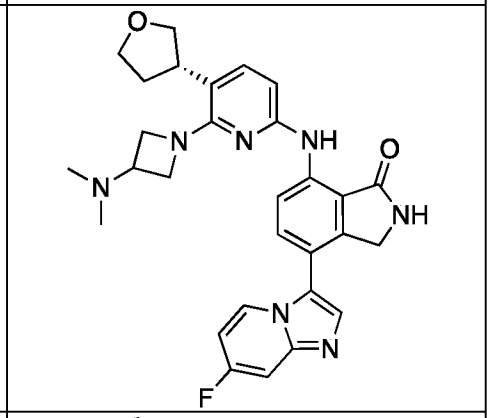
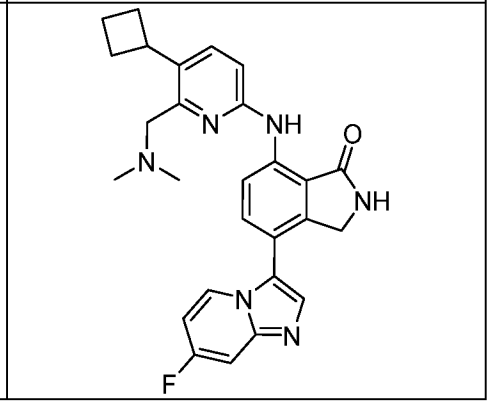
I-763	
I-764	
I-765	
I-766	

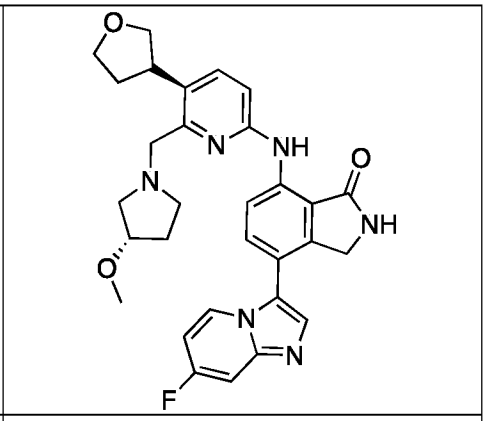
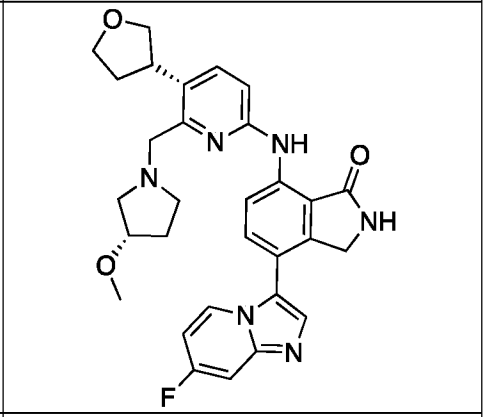
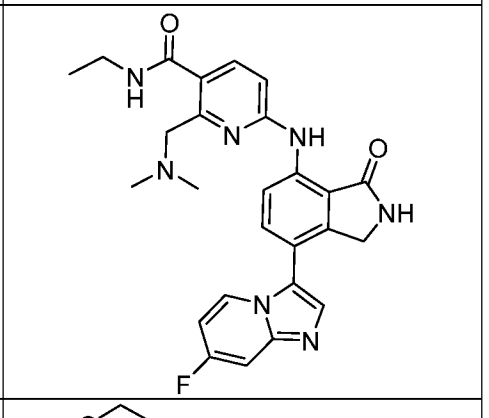
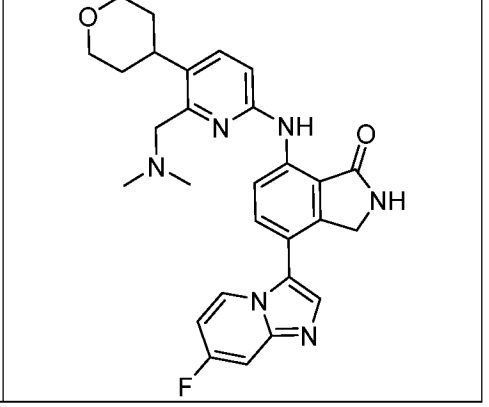
I-767	
I-768	
I-769	
I-770	

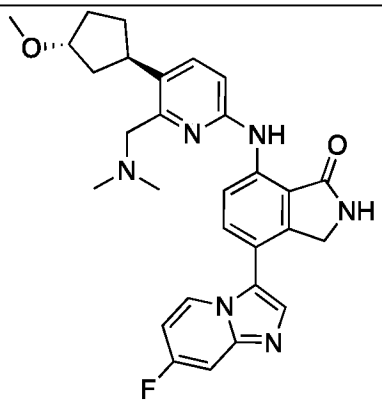
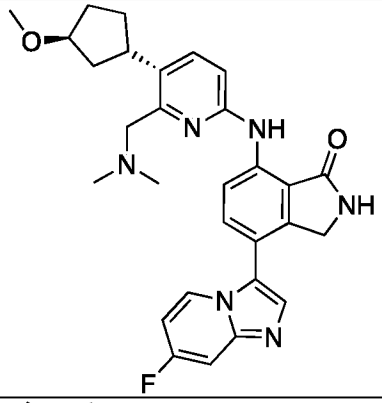
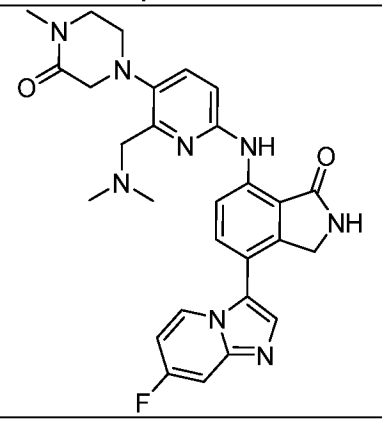
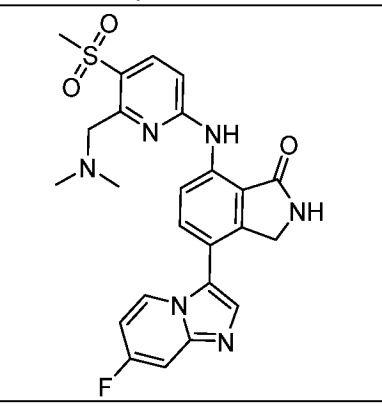
I-771	
I-772	
I-773	
I-774	
I-775	
I-776	
I-777	
I-778	

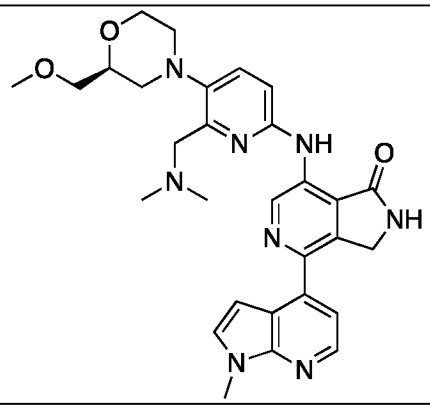
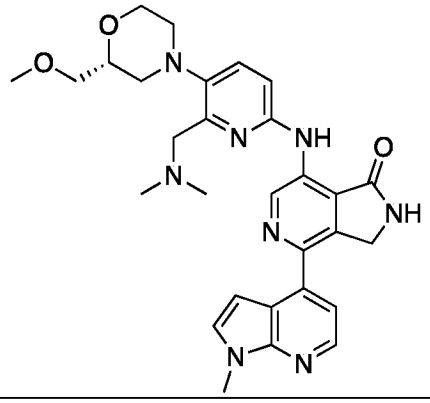
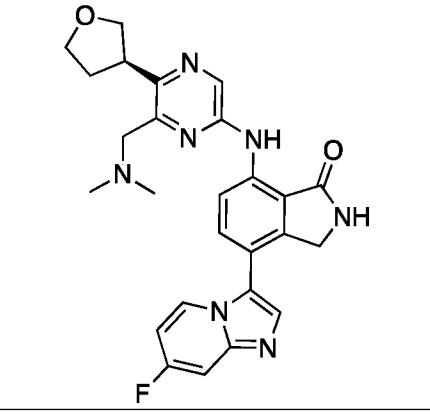
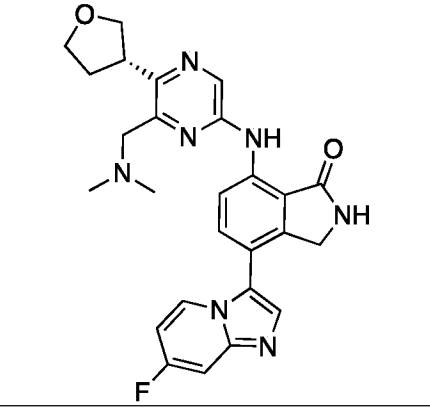
I-779	
I-780	
I-781	

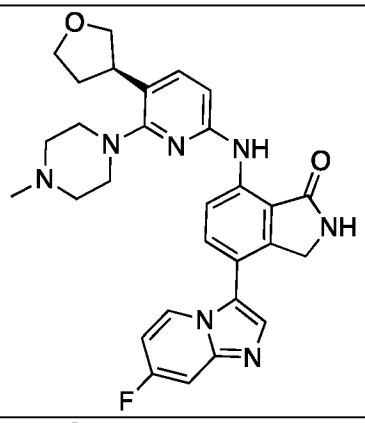
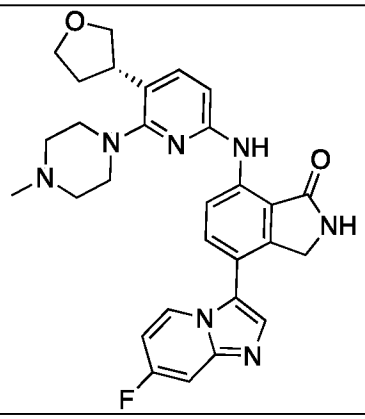
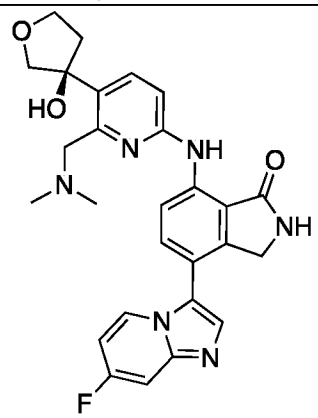
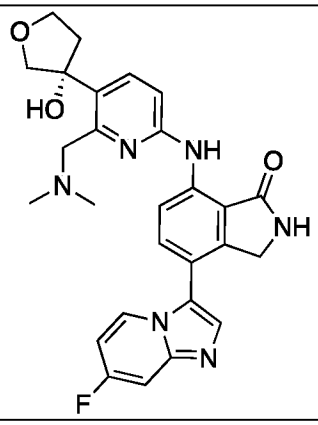
I-782	
I-783	
I-784	

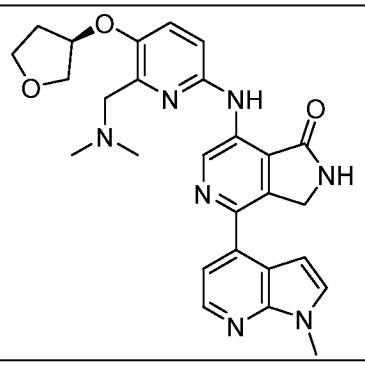
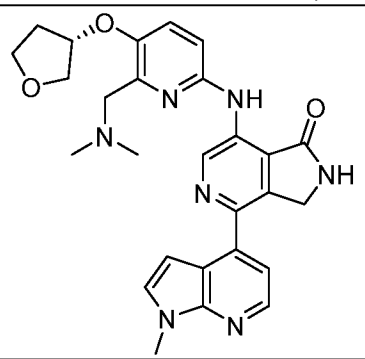
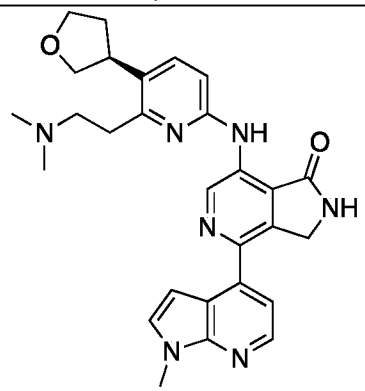
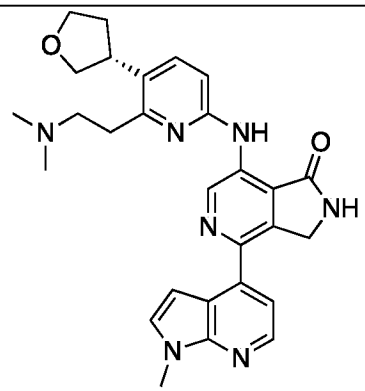
I-785	
I-786	
I-787	
I-788	

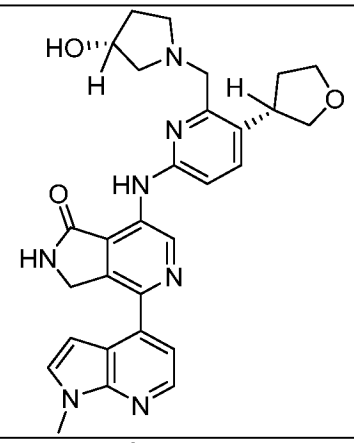
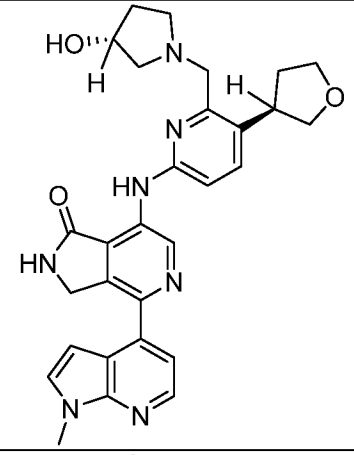
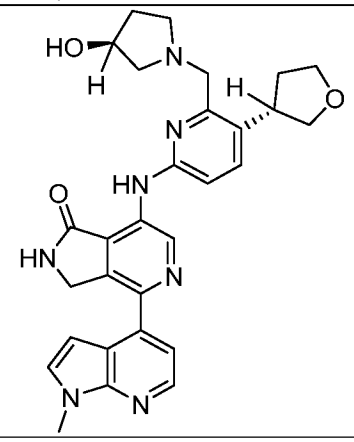
I-789	
I-790	
I-791	
I-792	

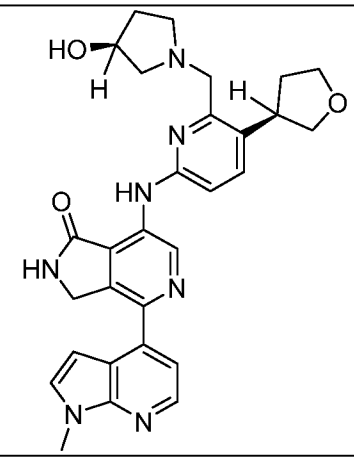
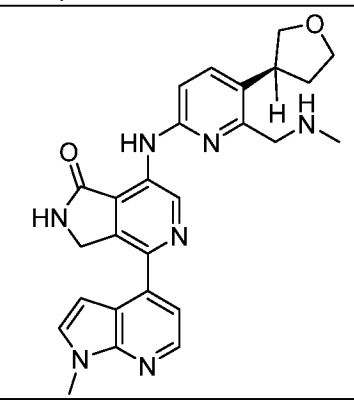
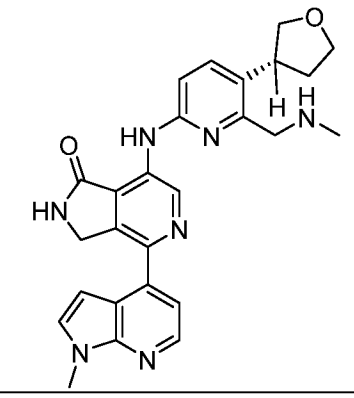
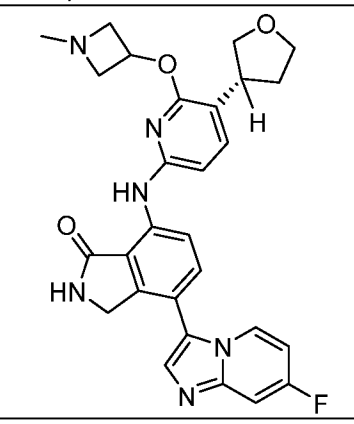
I-793	
I-794	
I-795	
I-796	

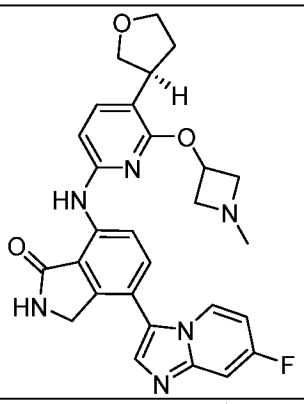
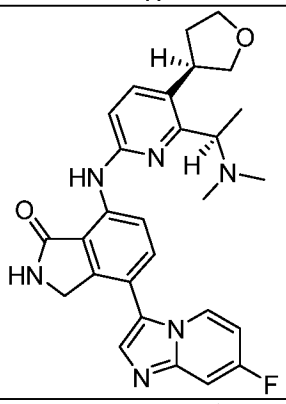
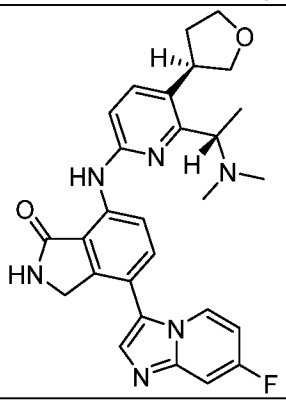
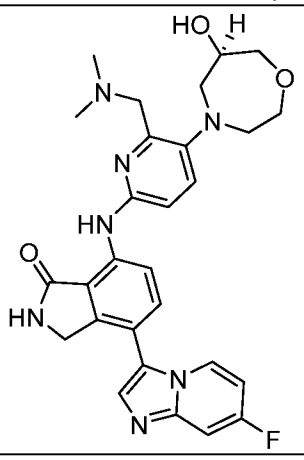
I-797	
I-798	
I-799	
I-800	

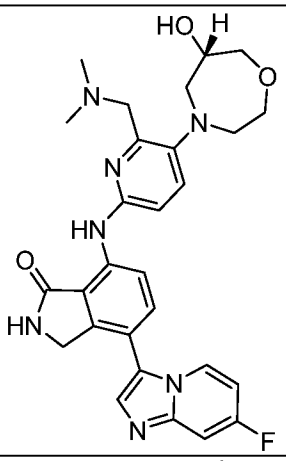
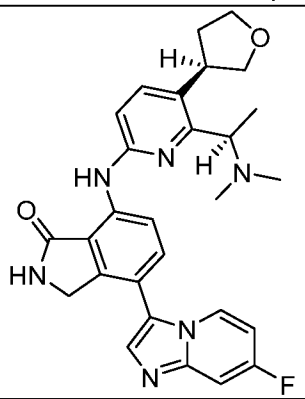
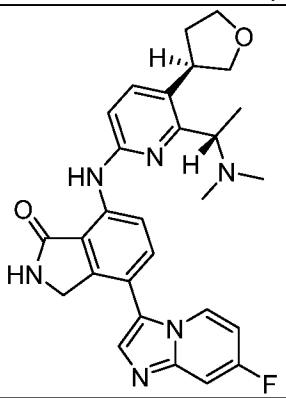
I-801	
I-802	
I-803	
I-804	

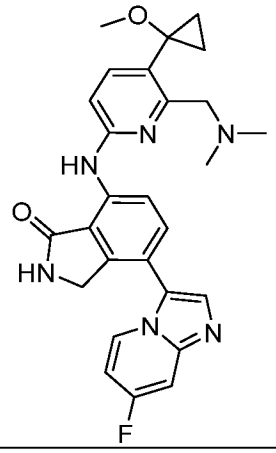
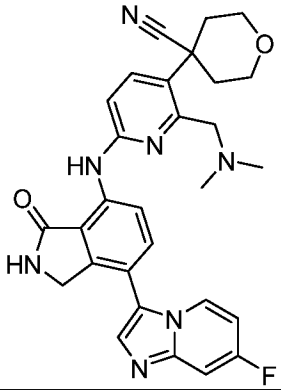
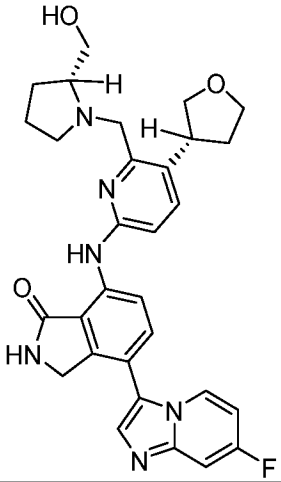
I-805	
I-806	
I-807	
I-808	

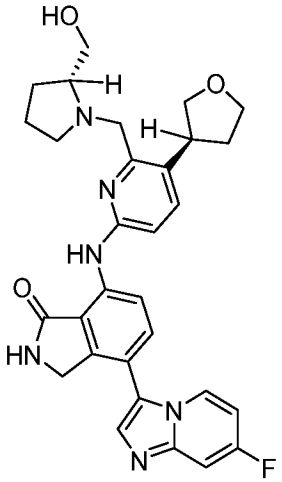
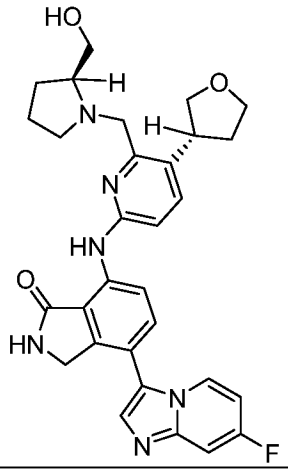
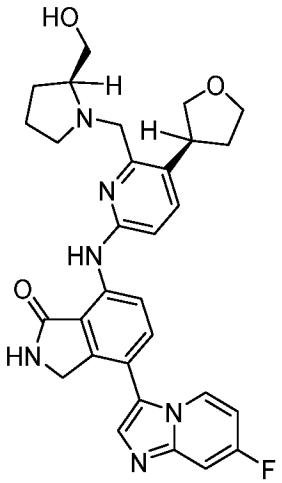
I-809	
I-810	
I-811	

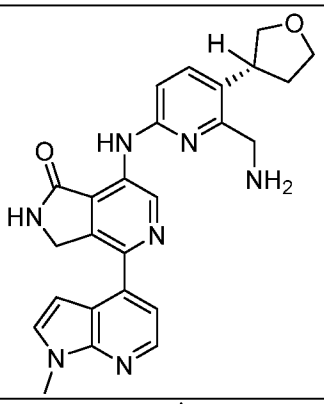
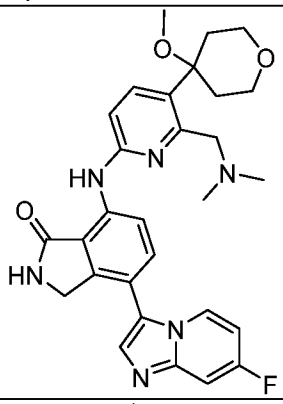
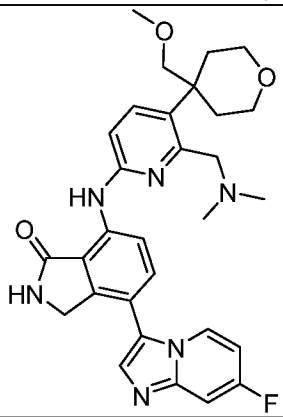
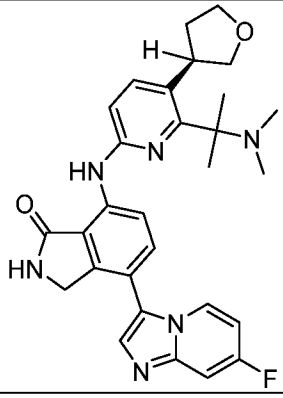
I-812	
I-813	
I-814	
I-815	

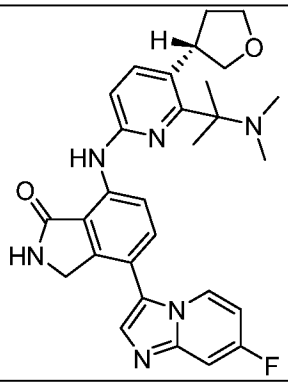
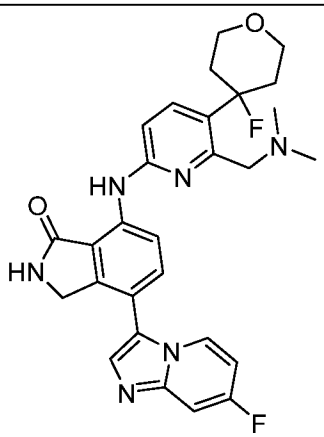
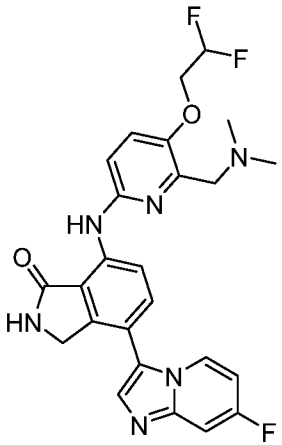
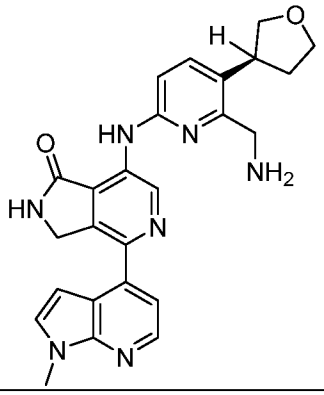
I-816	
I-817	
I-818	
I-819	

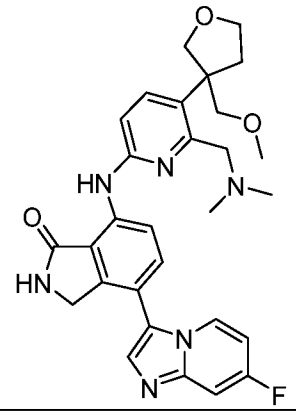
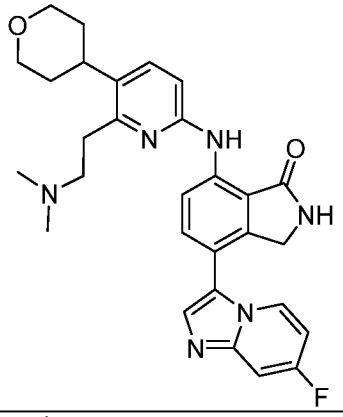
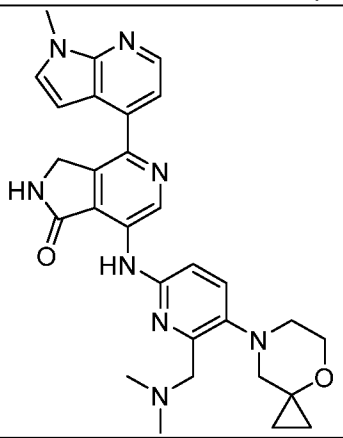
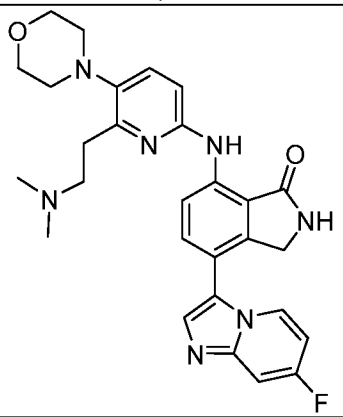
I-820	
I-821	
I-822	

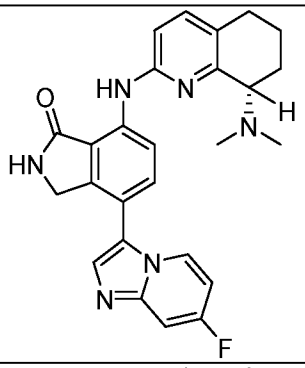
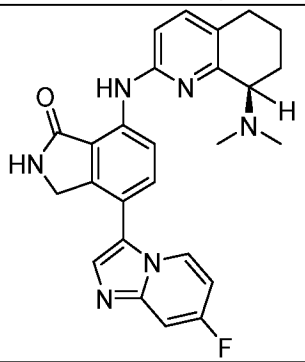
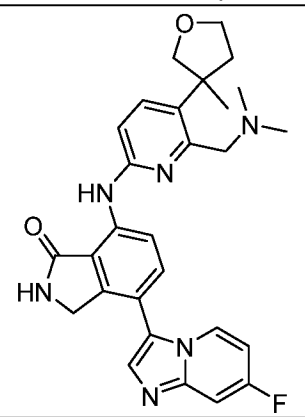
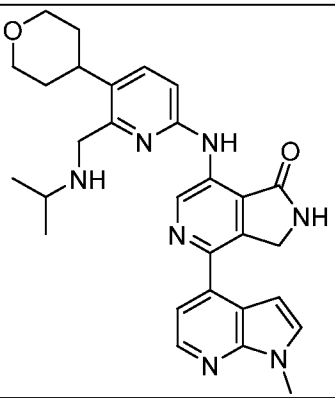
I-823	
I-824	
I-825	

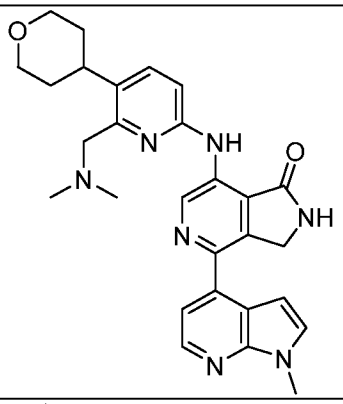
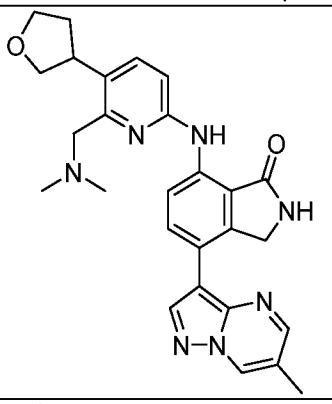
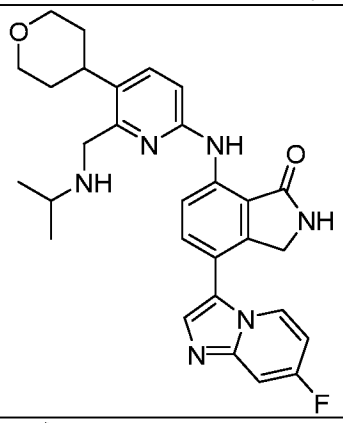
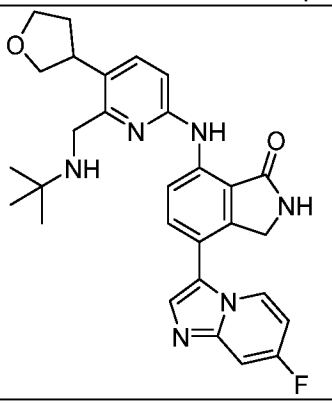
I-826	
I-827	
I-828	

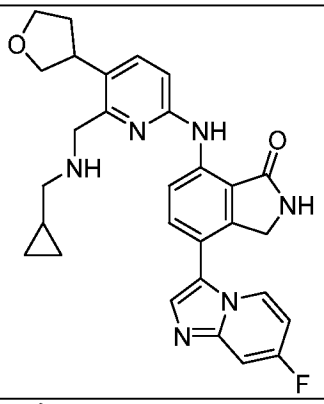
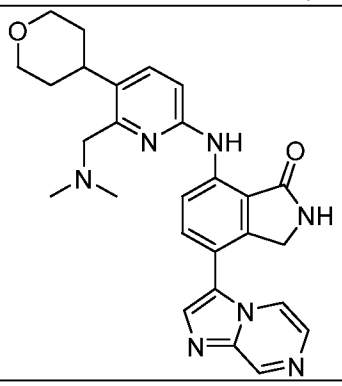
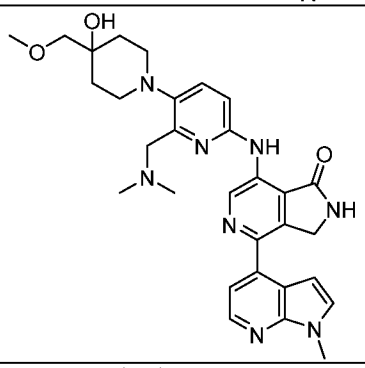
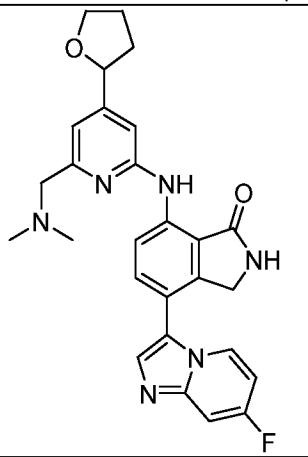
I-829	
I-830	
I-831	
I-832	

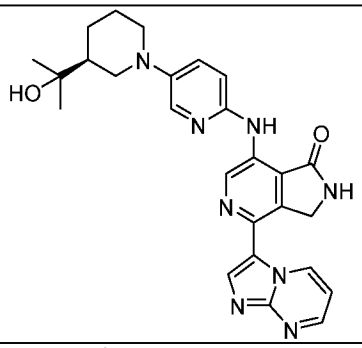
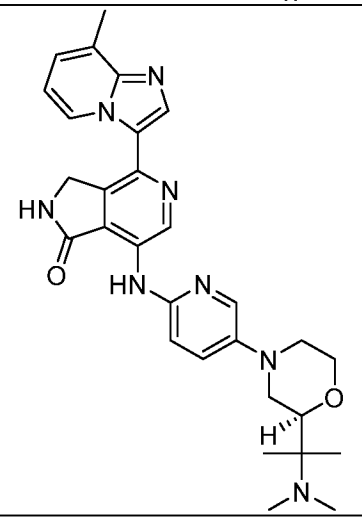
I-833	
I-834	
I-835	
I-836	

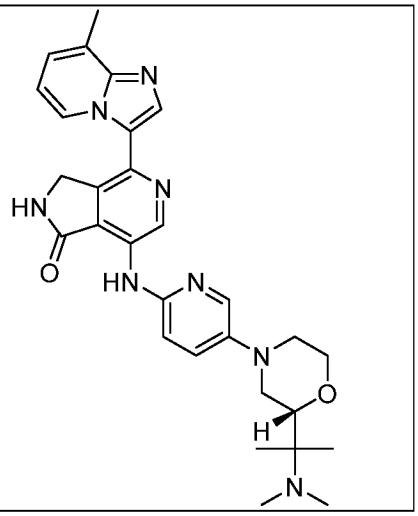
I-837	
I-838	
I-839	
I-840	

I-841	
I-842	
I-843	
I-844	

I-845	
I-846	
I-847	
I-848	

I-849	
I-850	
I-851	
I-852	

I-853	
I-854	

I-855	

[00155] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, указанное в **таблице 1** выше, или его фармацевтически приемлемая соль. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложено соединение, указанное в **Таблице 1** выше. В некоторых вариантах релизации в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, указанное в **Таблице 1** выше, или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным веществом или разбавителем.

[00156] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении предложено соединение формулы **I**, как определено выше, или его фармацевтически приемлемая соль, или фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы **I**, как определено выше, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду для применения в качестве лекарственного средства.

[00157] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении также предложены соединения формулы **I**, описанные в данном документе, или фармацевтические композиции, описанные в данном документе, для применения в способе ингибирования HPK1, как описано в данном документе, в способе усиления иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, как описано в данном документе, и/или в способе лечения HPK1-зависимого расстройства, как описано в данном документе.

[00158] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложены соединения формулы **I**, описанные в настоящем документе, или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения в способе ингибирования HPK1, как описано в настоящем документе.

[00159] В некоторых вариантах реализации в изобретении также предложены соединения формулы **I**, описанные в данном документе, или фармацевтические композиции, описанные в данном документе, для применения в способе усиления иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, как описано в данном документе.

[00160] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложены соединения формулы **I**, описанные в настоящем документе, или фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, для применения в способе лечения HPK1-зависимого расстройства, как описано в настоящем документе.

[00161] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложено применение соединения формулы **I**, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для получения лекарственного средства для ингибирования HPK1, лекарственного средства для усиления иммунного ответа у субъекта, нуждающегося в этом, и/или лекарственного средства для лечения HPK1-зависимого расстройства.

[00162] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложено применение соединения формулы **I**, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для получения лекарственного средства для ингибирования HPK1.

[00163] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложено применение соединения формулы **I**, описанного в настоящем документе, или

фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для получения лекарственного средства для усиления иммунного ответа у субъекта, нуждающегося в этом.

[00164] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложено применение соединения формулы **I**, описанного в настоящем документе, или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе, для получения лекарственного средства, лечащего HPK1-зависимое расстройство.

[00165] В некоторых вариантах реализации в настоящем изобретении также предложено применение соединений формулы **I**, описанных в данном документе, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в способе ингибирования HPK1, как описано в данном документе, в способе усиления иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, как описано в данном документе, и/или в способе лечения HPK1-зависимого расстройства, как описано в данном документе.

[00166] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложено применение соединений формулы **I**, описанных в настоящем документе, или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, в способе ингибирования HPK1, как описано в настоящем документе.

[00167] В некоторых вариантах реализации в данном изобретении также предложено применение соединений формулы **I**, описанных в данном документе, или фармацевтических композиций, описанных в данном документе, в способе усиления иммунного ответа у нуждающегося в этом субъекта, как описано в данном документе.

[00168] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения также предложено применение соединений формулы **I**, описанных в настоящем документе, или фармацевтических композиций, описанных в настоящем документе, в способе лечения HPK1-зависимого расстройства, как описано в настоящем документе.

4. Общие способы получения соединений согласно настоящему изобретению

[00169] Соединения согласно настоящему изобретению могут быть получены или выделены с помощью общих синтетических и/или полусинтетических способов, известных специалистам в данной области техники в отношении аналогичных соединений, и способов, подробно описанных в разделе «Примеры» настоящего описания.

5. Применения, получение составов и введение

Фармацевтически приемлемые композиции

[00170] В соответствии с другим вариантом реализации в настоящем изобретении предложена композиция, содержащая соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемое производное и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду. Количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для обеспечения измеримого ингибирования HPK1 или ее мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации количество соединения в композициях согласно настоящему изобретению таково, что оно является эффективным для обеспечения измеримого ингибирования HPK1 или его мутанта в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах реализации композиция согласно настоящему изобретению приготовлена для перорального введения пациенту.

[00171] Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее, и наиболее предпочтительно человека.

[00172] Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущая среда» относится к нетоксичным носителю, адъюванту или несущей среде, которые не нарушают фармакологической активности соединения, составы с которым готовят с их помощью. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или носители, которые могут быть применены в композиции согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, ионообменники, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, белки сыворотки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси частичных глицеридов насыщенных растительных жирных кислот, воду, соли или электролиты, такие как протамина сульфат, гидрофосфат натрия, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрий карбоксиметилцеллюлозу,

полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилен-полиоксипропилен, полиэтиленгликоль и ланолин (wool fat).

[00173] «Фармацевтически приемлемое производное» означает любую нетоксичную соль, сложный эфир, соль сложного эфира или другое производное соединения согласно настоящему изобретению, которые при введении их реципиенту способны воспроизводить, или непосредственно, или опосредованно, соединение согласно настоящему изобретению или его ингибиторно активный метаболит или остаток.

[00174] В настоящем документе термин «его ингибиторно активный метаболит или остаток» означает, что метаболит или остаток соединения согласно настоящему изобретению также является ингибитором HPK1 или его мутанта.

[00175] Объект изобретения, раскрытый в настоящем документе, включает пролекарства, метаболиты, производные и фармацевтически приемлемые соли соединений согласно настоящему изобретению. Метаболиты включают соединения, полученные способом, включающим приведение в контакт соединения согласно настоящему изобретению с млекопитающим в течение периода времени, достаточного для получения его продукта метаболизма. Если соединение согласно настоящему изобретению представляет собой основание, желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом, доступным в данной области техники, например, обработкой свободного основания неорганической кислотой, такой как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, метансульфоновая кислота, фосфорная кислота и тому подобное, или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пиранозидиловая кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуроновая кислота, альфа-гидроксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как п-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или тому подобное. Если соединение согласно настоящему изобретению представляет собой кислоту, желаемая фармацевтически приемлемая соль может быть получена любым подходящим способом,

например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием, таким как амин (первичный, вторичный или третичный), гидроксид щелочного металла или гидроксид щелочноземельного металла или тому подобное. Иллюстративные примеры подходящих солей включают, но не ограничиваются ими, органические соли, полученные из аминокислот, таких как глицин и аргинин, аммиак, первичные, вторичные и третичные амины, и циклические амины, такие как пиперидин, морфолин и пиперазин, и неорганические соли, полученные из натрия, кальция, калия, магния, марганца, железа, меди, цинка, алюминия и лития.

[00176] Соединение согласно настоящему изобретению может быть в форме "пролекарства", которое включает соединения с фрагментами, которые могут метаболизироваться in vivo. Как правило, пролекарства метаболизируются in vivo эстеразами или другими механизмами в активные лекарственные средства. Примеры пролекарств и их применения хорошо известны из уровня техники (см., например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19). Пролекарства могут быть получены in situ во время окончательного выделения и очистки соединений или путем раздельного взаимодействия очищенного соединения в его свободной кислотной форме или гидроксила с подходящим этерифицирующим агентом. Гидроксильные группы могут быть превращены в сложные эфиры путем обработки карбоновой кислотой. Примеры фрагментов пролекарства включают замещенные и незамещенные, разветвленные или неразветвленные фрагменты сложного эфира низшего алкила (например, сложные эфиры пропионовой кислоты), сложные эфиры низшего алкенила, сложные эфиры ди-низшего алкила-амино низшего алкила (например, диметиламиноэтиловый сложный эфир), сложные эфиры низшего алкила и ациламино (например, ацетилоксиметиловый сложный эфир), сложные эфиры низшего алкила и ацилокси (например, пивалоилоксиметиловый сложный эфир), сложные эфиры арила (сложный эфир фенила), сложные эфиры арил-низшего алкила (например, сложный эфир бензила), замещенные (например, метиловыми, галогеновыми или метокси-заместителями) арилы и сложные эфиры низшего арилалкила и арила, амиды, низшие алкиламиды, динизшие алкиламиды и гидроксиамиды. Также включены пролекарства, которые преобразуются в активные формы с помощью других механизмов in vivo. В некоторых аспектах соединения согласно настоящему изобретению

представляют собой пролекарства любой из формул, представленных в настоящем документе.

[00177] Композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально, парентерально, с помощью ингаляторного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или посредством имплантируемого резервуара. Термин «парентеральный» в настоящем документе включает подкожную, внутривенную, внутримышечную, внутрисуставную, внутрисиновиальную, интрастернальную, интратекальную, внутрипеченочную, внутриочаговую и внутричерепную инъекцию или инфузию. Предпочтительно композиции применяются перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные инъекционные формы композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть получены в соответствии со способами, известными из уровня техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном разбавителе или растворителе, приемлемом для парентерального введения, например в виде раствора в 1,3-бутандиоле. К числу приемлемых носителей и растворителей, которые могут быть применены, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла.

[00178] Для данной цели может быть применено любое легкое (bland) нелетучее (fixed) масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные могут быть применены для получения инъекционных форм, примерами являются натуральные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности в их полиоксиэтилированных формах. Эти масляные растворы или суспензий также могут содержать растворитель или диспергирующее вещество на основе длинноцепочечного спирта, такой как карбоксиметилцеллюлоза или аналогичные диспергирующие агенты, которые обычно применяют в составе фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Также для получения составов могут быть применены и другие обычно применяемые поверхностно-активные вещества, такие как

разновидности реагентов Tween, Span и другие эмульгирующие агенты или усилители биодоступности, которые обычно применяют для получения фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

[00179] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально в любой приемлемой для перорального введения лекарственной форме, включая, но не ограничиваясь ими, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения носители обычно включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие для применения разбавителями включают лактозу и сухой кукурузный крахмал. Когда необходимы водные суспензии для перорального применения, активный ингредиент объединяют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При необходимости могут быть добавлены подслащивающие, ароматизирующие или окрашивающие агенты.

[00180] В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены в форме суппозиториев для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре и жидким при температуре в прямой кишке, таким образом, оно будет таять в прямой кишке, высвобождая лекарство. Такие материалы включают масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

[00181] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены местно, особенно когда мишень для лечения включает области или органы, легко доступные для местного нанесения, включая заболевания глаз, кожи и нижнего отдела желудочно-кишечного тракта. Подходящие составы для местного нанесения могут быть легко получены для каждой из этих областей или органов.

[00182] Местное нанесение для нижнего отдела желудочно-кишечного тракта может быть произведено с помощью состава, представляющего собой ректальный суппозиторий (см. выше), или с помощью подходящего состава для клизмы. Также могут быть применены местно-трансдермальные пластыри.

[00183] Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или более носителях. Носители для местного введения соединений согласно настоящему изобретению включают, но не ограничиваются ими, минеральное масло, жидкий петролатум, белый петролатум, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или более фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включют, но не ограничиваются ими, минеральное масло, сорбитан моностеарат, полисорбат 60, воск на основе сложных эфиров цетилового спирта, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

[00184] Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом, стерилизованном солевом растворе с отрегулированным pH или в виде растворов в изотоническом, стерилизованном солевом растворе с отрегулированным pH, с или без добавления консерванта, такого как бензилалкония хлорид. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтические приемлемые композиции могут быть получены в виде мази, такой как вазелин.

[00185] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению также могут быть введены с помощью назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают согласно методикам, хорошо известным в области получения фармацевтических составов, и могут быть получены в виде растворов в солевом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, промоторов абсорбции для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других традиционных солюбилизирующих или диспергирующих агентов.

[00186] Наиболее предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению получают в виде составов для перорального введения. Такие составы могут быть введены с пищей или без нее. В некоторых вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению

вводят без пищи. В других вариантах реализации фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению вводят с пищей.

[00187] Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое может быть объединено с переносящими веществами для получения композиции в единой лекарственной форме будет варьироваться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Предпочтительно предложенные композиции должны быть приготовлены таким образом, что пациенту, получающему дозу ингибитора, может быть введена доза ингибитора 0,01 - 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00188] Следует также понимать, что конкретная доза и режим лечения для любого конкретного пациента будет зависеть от множества различных факторов, включая активность конкретного применяемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарств, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания, подлежащего лечению. Количества соединения согласно настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

Применения соединений и фармацевтически приемлемых композиций

[00189] Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, в общем случае подходят для применения для ингибирования киназной активности одного или более ферментов. В некоторых вариантах реализации киназа, ингибируемая с применением соединений и способов согласно настоящему изобретению, представляет собой HPK1.

[00190] Раскрытые в настоящем документе соединения находят применение для ингибирования активности фермента HPK1. HPK1 является представителем подсемейства киназ зародышевого центра Ste20-родственных серин/треониновых киназ. HPK1 функционирует как MAP4K, фосфорилируя и активируя белки MAP3K, включая MEKK1, MLK3 и TAK1, что приводит к активации MAPK Jnk.

[00191] В одном из вариантов реализации изобретение, раскрытое в настоящем документе, относится к способу ингибирования HPK1, включающему приведение HPK1 в контакт с эффективным количеством соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе.

[00192] В некоторых вариантах реализации изобретение, раскрытое в настоящем документе, относится к способу усиления иммунного ответа у субъекта, нуждающегося в этом, где указанный способ включает введение указанному субъекту эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых аспектах указанного варианта реализации Т-клетки у указанного субъекта обладают по меньшей мере одним из усиленного прайминга, усиленной активации, усиленной миграции, усиленной пролиферации, повышенной выживаемости и повышенной цитолитической активности по сравнению с периодом до введения указанного соединения или фармацевтической композиции. В некоторых аспектах указанного варианта реализации активация Т-клеток характеризуется повышенной частотой γ-IFN+ CD8 Т-клеток или повышенными уровнями выработки Т-клетками интерлейкина-2 (IL-2) или гранзима В по сравнению с периодом до введения указанного соединения или фармацевтической композиции. В некоторых аспектах указанного варианта реализации количество Т-клеток повышено по сравнению с периодом до введения указанного соединения или фармацевтической композиции. В некоторых аспектах указанного варианта реализации Т-клетка представляет собой антигенспецифическую CD8 Т-клетку. В некоторых аспектах указанного варианта реализации антигенпрезентирующие клетки у субъекта обладают усиленным созреванием и активацией по сравнению с периодом до введения указанного соединения или фармацевтической композиции. В некоторых аспектах указанного варианта реализации антигенпрезентирующие клетки представляют собой дендритные клетки. В некоторых аспектах указанного варианта реализации созревание антигенпрезентирующих клеток характеризуется повышенной частотой CD83+ дендритных клеток. В некоторых аспектах указанного варианта реализации активация антигенпрезентирующих клеток характеризуется повышенной экспрессией CD80 и CD86 на дендритных клетках.

[00193] Раскрытые в настоящем документе соединения связываются непосредственно с HPK1 и ингибируют ее киназную активность. В некоторых вариантах реализации раскрытые в настоящем документе соединения снижают, ингибируют или иным образом уменьшают HPK1-опосредованное фосфорилирование SLP76 и/или Gads.

[00194] Раскрытые в настоящем документе соединения могут быть или не быть специфическими антагонистами HPK1. Специфический антагонист HPK1 снижает

биологическую активность HPK1 на величину, которая статистически больше, чем ингибирующее действие указанного антагониста на любой другой белок (например, другие серин/треониновые киназы). В некоторых вариантах реализации раскрытые в настоящем документе соединения специфически ингибируют серин/треониновую киназную активность HPK1. В некоторых из указанных вариантов реализации IC_{50} антагониста HPK1 для HPK1 составляет примерно 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 10%, 0,1%, 0,01%, 0,001% или менее от IC_{50} антагониста HPK1 для другой серин/треониновой киназы или киназы другого типа (например, тирозинкиназы).

[00195] Раскрытые в настоящем документе соединения могут быть применены в способе ингибирования HPK1. Такие способы включают приведение HPK1 в контакт с эффективным количеством соединения, раскрытого в настоящем документе. Под «контактом» подразумевается приведение соединения в достаточную близость к выделенному ферменту HPK1 или клетке, экспрессирующей HPK1 (например, Т-клетке, В-клетке, дендритной клетке), так что указанное соединение способно связываться с HPK1 и ингибировать ее активность. Указанное соединение может быть приведено в контакт с HPK1 in vitro или in vivo путем введения указанного соединения субъекту.

[00196] Для определения того, была ли ингибирована HPK1, может быть применен любой известный в данной области техники способ измерения киназной активности HPK1, включая анализы киназы in vitro, иммуноблоты с применением антител, специфичных к фосфорилированным мишеням HPK1, таким как SLP76 и Gads, или измерение последующего биологического эффекта киназной активности HPK1, такого как рекрутирование белков 14-3-3 к фосфорилированным SLP7 и Gads, высвобождение комплекса SLP76-Gads-14-3-3 из LAT-содержащих микрокластеров или активация Т- или В-клеток.

[00197] Раскрытые в настоящем документе соединения могут быть применены для лечения HPK1-зависимого расстройства. В контексте настоящего описания «HPK1-зависимое расстройство» представляет собой патологическое состояние, при котором активность HPK1 необходима для возникновения или поддержания патологического состояния. В некоторых вариантах реализации HPK1-зависимое расстройство представляет собой рак.

[00198] Раскрытые в настоящем документе соединения также находят применение для усиления иммунного ответа у субъекта, нуждающегося в этом. Такие способы включают введение эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению.

[00199] В контексте настоящего описания «усиление иммунного ответа» относится к улучшению любого иммуногенного ответа на антиген. Неограничивающие примеры улучшений иммуногенного ответа на антиген включают усиленное созревание или миграцию дендритных клеток, усиленную активацию Т-клеток (например, CD4 Т-клеток, CD8 Т-клеток), усиленную пролиферацию Т-клеток (например, CD4 Т-клеток, CD8 Т-клеток), усиленную пролиферацию В-клеток, повышенную выживаемость Т-клеток и/или В-клеток, улучшенную презентацию антигена антигенпрезентирующими клетками (например, дендритными клетками), улучшенный клиренс антигена, увеличение выработки цитокинов Т-клетками (например, интерлейкина-2), повышенную устойчивость к иммуносупрессии, вызванной простагландином Е2, и усиленный прайминг и/или цитолитическую активность CD8 Т-клеток.

[00200] В некоторых вариантах реализации CD8 Т-клетки у субъекта обладают усиленными праймингом, активацией, пролиферацией и/или цитолитической активностью по сравнению с периодом до введения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного. В некоторых вариантах реализации прайминг CD8 Т-клеток характеризуется повышенной экспрессией CD44 и/или повышенной цитолитической активностью в CD8 Т-клетках. В некоторых вариантах реализации активация CD8 Т-клеток характеризуется повышенной частотой γ-IFN$^+$ CD8 Т-клеток. В некоторых вариантах реализации CD8 Т-клетка представляет собой антигенспецифическую Т-клетку.

[00201] В некоторых вариантах реализации антигенпрезентирующие клетки у субъекта обладают усиленным созреванием и активацией по сравнению с периодом до введения соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного. В некоторых вариантах реализации антигенпрезентирующие клетки представляют собой дендритные клетки. В некоторых вариантах реализации созревание антигенпрезентирующих клеток характеризуется повышенной частотой CD83$^+$дендритных клеток. В некоторых вариантах реализации

активация антигенпрезентирующих клеток характеризуется повышенной экспрессией CD80 и CD86 на дендритных клетках.

[00202] В некоторых вариантах реализации уровни в сыворотке цитокина IL-10 и/или хемокина IL-8, человеческого гомолога мышиного KC, у субъекта снижены по сравнению с периодом до введения соединения формулы I или Ia или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного.

[00203] Вовлечение Т-клеточных рецепторов (ТКР) приводит к активации HPK1, которая функционирует как отрицательный регулятор пути ТКР-индуцированного ответа AP-1. Считается, что HPK1 отрицательно регулирует активацию Т-клеток путем снижения устойчивости (persistence) сигнальных микрокластеров посредством фосфорилирования SLP76 по Ser376 (Di Bartolo et al. (2007) JEM 204: 681-691) и Gads по Thr254, что приводит к рекрутированию белков 14-3-3, которые связываются с фосфорилированными SLP76 и Gads, высвобождая комплекс SLP76-Gads-14-3-3 из LAT-содержащих микрокластеров, что приводит к дисфункции Т-клеток, включая анергию и истощение (Lasserre et al. (2011) J Cell Biol 195(5):839-853).

[00204] В некоторых вариантах реализации введение субъекту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного приводит к усилению функции Т-клеток.

[00205] Соответственно, раскрытые в настоящем документе соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, пролекарства, метаболиты или производные подходят для применения для лечения Т-клеточных дисфункциональных расстройств. «Т-клеточное дисфункциональное расстройство» представляет собой расстройство или состояние Т-клеток, характеризующееся сниженной отвечаемостью на антигенную стимуляцию. В конкретном варианте реализации Т-клеточное дисфункциональное расстройство представляет собой расстройство, которое специфически связано с повышенной киназной активностью HPK1. В другом варианте реализации Т-клеточное дисфункциональное расстройство представляет собой расстройство, при котором Т-клетки являются анергическими или обладают пониженной способностью к секреции цитокинов, пролиферации или осуществлению цитолитической активности. В конкретном аспекте снижение отвечаемости приводит к неэффективному контролю над патогеном или опухолью, экспрессирующей иммуноген. Примеры Т-

клеточных дисфункциональных расстройств, характеризующихся дисфункцией Т-клеток, включают неразрешившуюся острую инфекцию, хроническую инфекцию и опухолевый иммунитет.

[00206] Таким образом, раскрытые в настоящем документе соединения могут быть применены для лечения состояний, при которых требуется повышенная иммуногенность, например, для повышения иммуногенности опухоли для лечения рака.

[00207] Термин «дисфункция» в контексте иммунной дисфункции относится к состоянию сниженной иммунной отвечаемости на антигенную стимуляцию. Указанный термин включает общие элементы истощения и/или анергии, при которых может происходить распознавание антигена, но последующий иммунный ответ неэффективен для контроля над инфекцией или ростом опухоли.

[00208] Термин «дисфункциональный» в контексте настоящего описания также включает рефрактерность или неотвечаемость на распознавание антигена, в частности нарушенную способность транслировать распознавание антигена в нижележащие эффекторные функции Т-клеток, такие как пролиферация, выработка цитокинов (например, IL-2, γ-IFN) и/или уничтожение клеток-мишеней.

[00209] Термин «анергия» относится к состоянию неотвечаемости на антигенную стимуляцию, возникающему в результате неполных или недостаточных сигналов, доставляемых через Т-клеточный рецептор (например, увеличения внутриклеточного Ca^{+2} в отсутствие Ras-активации). Анергия Т-клеток также может возникать в результате стимуляции антигеном в отсутствие костимуляции, в результате чего клетка становится рефрактерной к последующей активации антигеном даже в контексте костимуляции. Состояние неотвечаемости часто может быть преодолено благодаря присутствию интерлейкина-2. Анергические Т-клетки не подвергаются клональной экспансии и/или не приобретают эффекторных функций.

[00210] Термин «истощение» относится к истощению Т-клеток как к состоянию дисфункции Т-клеток, которое возникает в результате устойчивой передачи сигналов ТКР, которая происходит при многих хронических инфекциях и раке. Оно отличается от анергии тем, что возникает не из-за неполной или недостаточной передачи сигналов, а из-за устойчивой передачи сигналов. Оно определяется слабой эффекторной функцией, устойчивой экспрессией ингибирующих рецепторов и транскрипционным состоянием,

отличным от такового функциональных эффекторных Т-клеток или Т-клеток памяти. Истощение препятствует оптимальному контролю над инфекцией и опухолями. Истощение может быть вызвано как внешними отрицательными регуляторными путями (например, иммунорегуляторными цитокинами), так и внутренними клеточными отрицательными регуляторными (костимулирующими) путями (PD-1, B7-H3, B7-H4 и т.д.).

[00211] «Иммуногенность» относится к способности конкретного вещества провоцировать иммунный ответ. Опухоли являются иммуногенными, и повышение иммуногенности опухоли способствует клиренсу опухолевых клеток посредством иммунного ответа.

[00212] «Усиление функции Т-клеток» означает индуцирование, вызывание или стимуляцию Т-клетки к тому, чтобы она обладала устойчивой или усиленной биологической функцией, или обновление или реактивацию истощенных или неактивных Т-клеток. Примеры усиления функции Т-клеток включают повышенную секрецию цитокинов (например, γ-интерферона, IL-2, IL-12 и TNFα), повышенную пролиферацию, повышенную отвечаемость на антиген (например, клиренс вируса, патогена или опухоли) по сравнению с таковыми уровнями до вмешательства и повышенную выработку CD8 Т-клетками эффекторных гранул, таких как гранзим B. В одном из вариантов реализации уровень усиления составляет по меньшей мере 50%, в качестве альтернативы, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 120%, 150%, 200%. Способ измерения указанного усиления известен специалисту в данной области техники.

[00213] «Опухолевый иммунитет» относится к процессу, при котором опухоли уклоняются от иммунного распознавания и клиренса. Таким образом, как терапевтическое понятие, опухолевый иммунитет поддается «лечению», когда такое уклонение ослабляется, и опухоли распознаются и атакуются иммунной системой. Примеры распознавания опухоли включают связывание с опухолью, сморщивание (shrinkage) опухоли и клиренс опухоли.

[00214] В настоящем раскрытии предложены способы модулирования (например, ингибирования) активности HPK1, причем указанный способ включает введение пациенту соединения, предложенного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли.

[00215] В одном из аспектов в настоящем документе предложен способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного.

[00216] В способах, описанных в настоящем документе, соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтическую композицию вводят субъекту, который болен раком.

[00217] В некоторых вариантах реализации изобретение, раскрытое в настоящем документе, относится к способу лечения HPK1-зависимого расстройства, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или фармацевтической композиции, описанной в настоящем документе. В некоторых аспектах указанного варианта реализации HPK1-зависимое расстройство представляет собой рак. В некоторых аспектах указанного варианта реализации указанный рак включает по меньшей мере один рак, выбранный из группы, состоящей из колоректального рака, меланомы, немелкоклеточного рака легкого, рака яичников, рака груди, рака поджелудочной железы, онкогематологического заболевания и почечно-клеточной карциномы. В некоторых аспектах указанного варианта реализации указанный рак характеризуется повышенными уровнями инфильтрации Т-клеток. В некоторых аспектах указанного варианта реализации раковые клетки у субъекта селективно обладают повышенной экспрессией антигена главного комплекса гистосовместимости (MHC) I класса по сравнению с периодом до введения указанного соединения или композиции.

[00218] В некоторых вариантах реализации изобретение, раскрытое в настоящем документе, относится к способу лечения хронических вирусных инфекций. В некоторых вариантах реализации изобретение, раскрытое в настоящем документе, относится к применению ингибитора HPK1 в качестве адъювантного лечения для повышения эффективности вакцинации.

[00219] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства и фармацевтически приемлемый носитель.

[00220] В некоторых аспектах настоящего изобретения предложен способ лечения нарушений пролиферации клеток, включая раковые заболевания, доброкачественный папилломатоз, гестационные трофобластические заболевания и доброкачественные неопластические заболевания, такие как папилломы кожи (бородавки) и генитальные папилломы.

[00221] В одном из аспектов настоящего изобретения предложен способ лечения нарушения пролиферации клеток у субъекта, включающий введение указанному субъекту терапевтически эффективного количества соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, гидрата, сольвата или пролекарства.

[00222] В некоторых вариантах реализации указанное нарушение пролиферации клеток представляет собой рак.

[00223] Примеры раковых заболеваний, которые поддаются лечению с применением соединений согласно настоящему раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, рак костей, рак поджелудочной железы, рак кожи, рак головы или шеи, кожную или внутриглазную злокачественную меланому, рак матки, рак яичников, рак прямой кишки, рак анальной области, рак желудка, рак яичек, рак матки, карциному фаллопиевых труб, карциному эндометрия, рак эндометрия, карциному шейки матки, карциному влагалища, карциному вульвы, болезнь Ходжкина, неходжкинскую лимфому, рак пищевода, рак тонкого кишечника, рак эндокринной системы, рак щитовидной железы, рак паращитовидной железы, рак надпочечника, саркому мягких тканей, рак мочеиспускательного канала, рак полового члена, хронические или острые лейкозы, включая острый миелоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, солидные опухоли детского возраста, лимфоцитарную лимфому, рак мочевого пузыря, рак почки или мочеиспускательного канала, карциному почечной лоханки, новообразование центральной нервной системы (ЦНС), первичную лимфому ЦНС, опухолевый ангиогенез, опухоль позвоночного столба, глиому ствола головного мозга, аденому гипофиза, саркому Капоши, эпидермоидный рак, плоскоклеточный рак, Т-клеточную лимфому, раковые заболевания, вызванные воздействием окружающей среды, включая раковые заболевания, вызванные асбестом, и комбинации указанных раковых заболеваний.

[00224] В некоторых вариантах реализации раковые заболевания, которые поддаются лечению с применением соединений согласно настоящему раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, солидные опухоли (например, рак предстательной железы, рак толстой кишки, рак пищевода, рак эндометрия, рак яичников, рак матки, рак почки, рак печени, рак поджелудочной железы, рак желудка, рак груди, рак легкого, раковые заболевания головы и шеи, рак щитовидной железы, глиобластому, саркому, рак мочевого пузыря и т.д.), гематологические раковые заболевания (например, лимфому, лейкоз, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (НХЛ) (включая рецидивирующую (relapsed) или рефрактерную НХЛ и рецидивирующую (recurrent) фолликулярную лимфому), лимфома Ходжкина или множественная миелома) и комбинации указанных раковых заболеваний.

[00225] В некоторых вариантах реализации указанный рак представляет собой рак головного мозга, лейкоз, рак кожи, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак толстой кишки, рак легкого или саркому. В другом варианте реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из глиомы, мультиформной глиобластомы, параганглиомы, супрантенториальных первичных нейроэктодермальных опухолей, острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелогенного лейкоза, меланомы, рака груди, предстательной железы, щитовидной железы, толстой кишки, легкого, центральной хондросаркомы, центральной и периостальной хондром, фибросаркомы и холангиокарциномы.

[00226] В некоторых вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний головного и спинного мозга, раковых заболеваний головы и шеи, лейкоза и раковых заболеваний крови, раковых заболеваний кожи, раковых заболеваний репродуктивной системы, раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, раковых заболеваний печени и желчных протоков, раковых заболеваний почек и мочевого пузыря, раковых заболеваний костей, раковых заболеваний легких, злокачественной мезотелиомы, сарком, лимфом, раковых заболеваний желез, раковых заболеваний щитовидной железы, опухолей сердца, герминогенных опухолей, злокачественных нейроэндокринных (карциноидных) опухолей, раковых заболеваний, возникающих вдоль средней линии тела,

и раковых заболеваний неизвестной первичной локализации (раковых заболеваний, при которых обнаружен метастазированный рак, но исходная локализация рака неизвестна). В конкретных вариантах реализации указанный рак наблюдается у взрослого пациента; в других вариантах реализации указанный рак наблюдается у пациента детского возраста. В конкретных вариантах реализации указанный рак связан со СПИДом.

[00227] В другом варианте реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний головного и спинного мозга. В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из анапластических астроцитом, глиобластом, астроцитом и эстезионейробластом (обонятельных бластом). В конкретных вариантах реализации указанный рак головного мозга выбран из группы, состоящей из астроцитарной опухоли (например, пилоцитарной астроцитомы, субэпендимальной гигантоклеточной астроцитомы, диффузной астроцитомы, плеоморфной ксантоастроцитомы, анапластической астроцитомы, астроцитомы, гигантоклеточной глиобластомы, глиобластомы, вторичной глиобластомы, первичной взрослой глиобластомы и первичной детской глиобластомы), олигодендроглиальной опухоли (например, олигодендроглиомы и анапластической олигодендроглиомы), олигоастроцитарной опухоли (например, олигоастроцитомы и анапластической олигоастроцитомы), эпендимомы (например, миксопапиллярной эпендимомы и анапластической эпендимомы); медуллобластомы, примитивной нейроэктодермальной опухоли, шванномы, менингиомы, атипичной менингиомы, анапластической менингиомы, аденомы гипофиза, глиомы ствола головного мозга, астроцитомы мозжечка, церебральной астроцитомы/злокачественной глиомы, глиомы зрительного пути и гипоталамической глиомы и первичной лимфомы центральной нервной системы. В конкретных случаях указанных вариантов реализации указанный рак головного мозга выбран из группы, состоящей из глиомы, мультиформной глиобластомы, параганглиомы и супрантенториальных первичных нейроэктодермальных опухолей (сПНЭО).

[00228] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний головы и шеи, включая раковые заболевания носоглотки, раковые заболевания полости носа и придаточных пазух, гипофарингеальные раковые заболевания, раковые заболевания полости рта (например, плоскоклеточные карциномы, лимфомы и саркомы), раковые заболевания губ, раковые заболевания ротоглотки, опухоли слюнных

желез, раковые заболевания гортани (например, плоскоклеточные карциномы, рабдомиосаркомы гортани) и раковые заболевания глаза или глазные раковые заболевания. В конкретных вариантах реализации указанный глазной рак выбран из группы, состоящей из внутриглазной меланомы и ретинобластомы.

[00229] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из лейкоза и раковых заболеваний крови. В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из миелопролиферативных новообразований, миелодиспластических синдромов, миелодиспластических/миелопролиферативных новообразований, острого миелоидного лейкоза (ОМЛ), миелодиспластического синдрома (МДС), хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), миелопролиферативного новообразования (МПН), ОМЛ после МПН, ОМЛ после МДС, связанного с del(5q) высокого риска МДС или ОМЛ, бластной фазы хронического миелогенного лейкоза, ангиоиммунобластной лимфомы, острого лимфобластного лейкоза, гистиоцитоза из клеток Лангерганса, волосатоклеточного лейкоза и новообразований плазматических клеток, включая плазмоцитомы и множественные миеломы. Лейкозы, упомянутые в настоящем документе, могут быть острыми или хроническими.

[00230] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний кожи. В конкретных вариантах реализации указанный рак кожи выбран из группы, состоящей из меланомы, плоскоклеточных раковых заболеваний и базальноклеточных раковых заболеваний.

[00231] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний репродуктивной системы. В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из раковых заболеваний груди, раковых заболеваний шейки матки, раковых заболеваний влагалища, раковых заболеваний яичников, раковых заболеваний предстательной железы, раковых заболеваний полового члена и раковых заболеваний яичек. В конкретных случаях указанных вариантов реализации указанный рак представляет собой рак груди, выбранный из группы, состоящей из протоковых карцином и филлоидных опухолей. В конкретных случаях указанных вариантов реализации указанный рак груди может представлять собой рак груди у мужчин или рак груди у женщин. В конкретных случаях указанных вариантов реализации указанный рак представляет собой рак шейки матки, выбранный из группы, состоящей из

плоскоклеточных карцином и аденокарцином. В конкретных случаях указанных вариантов реализации указанный рак представляет собой рак яичников, выбранный из группы, состоящей из эпителиальных раковых заболеваний.

[00232] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта. В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из раковых заболеваний пищевода, желудочных раковых заболеваний (также известных как раковые заболевания желудка), карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта, раковых заболеваний поджелудочной железы, раковых заболеваний желчного пузыря, колоректальных раковых заболеваний и рака анального канала. В конкретных случаях указанных вариантов реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из плоскоклеточных карцином пищевода, аденокарцином пищевода, аденокарцином желудка, карциноидных опухолей желудочно-кишечного тракта, стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта, лимфом желудка, лимфом желудочно-кишечного тракта, солидных псевдопапиллярных опухолей поджелудочной железы, панкреатобластомы, опухолей островковых клеток, карцином поджелудочной железы, включая ацинарно-клеточные карциномы и протоковые аденокарциномы, аденокарцином желчного пузыря, колоректальных аденокарцином и плоскоклеточных карцином анального канала.

[00233] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний печени и желчных протоков. В конкретных вариантах реализации указанный рак представляет собой рак печени (гепатоцеллюлярную карциному). В конкретных вариантах реализации указанный рак представляет собой рак желчных протоков (холангиокарциному); в конкретных случаях указанных вариантов реализации указанный рак желчных протоков выбран из группы, состоящей из внутрипеченочной холангиокарциномы и внепеченочной холангиокарциномы.

[00234] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний почек и мочевого пузыря. В конкретных вариантах реализации указанный рак представляет собой рак почки, выбранный из группы, состоящей из почечно-клеточного рака, опухолей Вильмса и переходно-клеточных раковых заболеваний. В конкретных вариантах реализации указанный рак представляет собой рак мочевого

пузыря, выбранный из группы, состоящей из уротелиальной карциномы (переходно-клеточной карциномы), плоскоклеточных карцином и аденокарцином.

[00235] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний костей. В конкретных вариантах реализации указанный рак костей выбран из группы, состоящей из остеосаркомы, злокачественной фиброзной гистиоцитомы кости, саркомы Юинга и хордомы.

[00236] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний легких. В конкретных вариантах реализации указанный рак легкого выбран из группы, состоящей из немелкоклеточного рака легкого, мелкоклеточных раковых заболеваний легких, бронхиальных опухолей и плевролегочных бластом.

[00237] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из злокачественной мезотелиомы. В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из эпителиальной мезотелиомы и саркоматоидов.

[00238] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из сарком. В конкретных вариантах реализации указанная саркома выбрана из группы, состоящей из центральной хондросаркомы, центральной и периостальной хондромы, фибросаркомы, светлоклеточной саркомы сухожильных влагалищ и саркомы Капоши.

[00239] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из лимфом. В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из лимфомы Ходжкина (например, клеток Рид-Штернберга), неходжкинской лимфомы (например, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, грибовидного микоза, синдрома Сезари, первичной лимфомы центральной нервной системы), кожных Т-клеточных лимфом и первичных лимфом центральной нервной системы.

[00240] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний желез. В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из адренокортикального рака, феохромоцитом, параганглиом, опухолей гипофиза, тимомы и карцином тимуса.

[00241] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из раковых заболеваний щитовидной железы. В конкретных вариантах реализации указанный рак щитовидной железы выбран из группы, состоящей из медуллярных карцином щитовидной

железы, папиллярных карцином щитовидной железы и фолликулярных карцином щитовидной железы.

[00242] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из герминогенных опухолей. В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из группы, состоящей из злокачественных экстракраниальных герминогенных опухолей и злокачественных экстрагонадных герминогенных опухолей. В конкретных случаях указанных вариантов реализации указанные злокачественные экстрагонадные герминогенные опухоли выбраны из группы, состоящей из несемином и семином.

[00243] В конкретных вариантах реализации указанный рак выбран из опухолей сердца. В конкретных вариантах реализации указанная опухоль сердца выбрана из группы, состоящей из злокачественной тератомы, лимфомы, рабдомиосаркомы, ангиосаркомы, хондросаркомы, инфантильной фибросаркомы и синовиальной саркомы.

[00244] В конкретных вариантах реализации указанное нарушение пролиферации клеток выбрано из доброкачественного папилломатоза, доброкачественных неопластических заболеваний и гестационных трофобластических заболеваний. В конкретных вариантах реализации указанное доброкачественное неопластическое заболевание выбрано из папилломы кожи (бородавок) и генитальной папилломы. В конкретных вариантах реализации указанное гестационное трофобластическое заболевание выбрано из группы, состоящей из пузырных заносов (hydatidiform moles) и гестационной трофобластической неоплазии (например, инвазивных пузырных заносов, хориокарцином, трофобластических опухолей плацентарной площадки и эпителиоидных трофобластических опухолей).

[00245] В некоторых вариантах реализации указанный субъект страдает меланомой. Указанная меланома может находиться на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых вариантах реализации указанный субъект страдает колоректальным раком. Указанный колоректальный рак может находиться на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых вариантах реализации указанный субъект страдает немелкоклеточным раком легкого. Указанный немелкоклеточный рак легкого может находиться на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых вариантах реализации указанный субъект страдает раком поджелудочной железы. Указанный рак поджелудочной железы может находиться на ранней стадии или поздней стадии. В

некоторых вариантах реализации указанный субъект страдает онкогематологическим заболеванием. Указанное онкогематологическое заболевание может находиться на ранней стадии или поздней стадии. В некоторых вариантах реализации указанный субъект страдает раком яичников. Указанный рак яичников может находиться на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых вариантах реализации указанный субъект страдает раком груди. Указанный рак груди может находиться на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых вариантах реализации указанный субъект страдает почечно-клеточной карциномой. Указанная почечно-клеточная карцинома может находиться на ранней стадии или на поздней стадии. В некоторых вариантах реализации указанный рак характеризуется повышенными уровнями инфильтрации Т-клеток.

[00246] В некоторых вариантах реализации раковые заболевания, поддающиеся лечению с применением соединений согласно настоящему раскрытию, включают меланому (например, метастатическую злокачественную меланому), рак почки (например, светлоклеточную карциному), рак предстательной железы (например, гормоно-рефрактерную аденокарциному предстательной железы), рак груди, трижды негативный рак груди, рак толстой кишки и рак легкого (например, немелкоклеточный рак легкого и мелкоклеточный рак легкого). Кроме того, настоящее раскрытие включает рефрактерные или рецидивирующие злокачественные новообразования, рост которых может быть ингибирован с применением соединений согласно настоящему раскрытию.

[00247] В некоторых вариантах реализации заболевания и показания, которые поддаются лечению с применением соединений согласно настоящему раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, гематологические раковые заболевания, саркомы, раковые заболевания легких, раковые заболевания желудочно-кишечного тракта, раковые заболевания мочеполового тракта, раковые заболевания печени, раковые заболевания костей, раковые заболевания нервной системы, гинекологические раковые заболевания и раковые заболевания кожи.

[00248] Иллюстративные гематологические раковые заболевания включают лимфомы и лейкозы, такие как острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), острый миелогенный лейкоз (ОМЛ), острый промиелоцитарный лейкоз (ОПЛ), хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ), хронический миелогенный лейкоз (ХМЛ), диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ), мантийноклеточная лимфома, неходжкинская лимфома (включая

рецидивирующую (relapsed) или рефрактерную НХЛ и рецидивирующую (recurrent) фолликулярную лимфому), лимфома Ходжкина, миелопролиферативные заболевания (например, первичный миелофиброз (ПМФ), истинная полицитемия (ИП), эссенциальный тромбоцитоз (ЭТ)), миелодиспластический синдром (МДС), Т-клеточная острая лимфобластная лимфома (Т-ОЛЛ), множественная миелома, кожная Т-клеточная лимфома, макроглобулинемия Вальденстрема, волосатоклеточная лимфома, хроническая миелогенная лимфома и лимфома Беркитта.

[00249] Иллюстративные саркомы включают хондросаркому, саркому Юинга, остеосаркому, рабдомиосаркому, ангиосаркому, фибросаркому, липосаркому, миксому, рабдомиому, рабдосаркому, фиброму, липому, гамартому и тератому.

[00250] Иллюстративные раковые заболевания легких включают немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), мелкоклеточный рак легкого, бронхогенную карциному (плоскоклеточную, недифференцированную мелкоклеточную, недифференцированную крупноклеточную, аденокарциному), альвеолярную (бронхиолярную) карциному, бронхиальную аденому, хондроматозную гамартому и мезотелиому.

[00251] Иллюстративные раковые заболевания желудочно-кишечного тракта включают раковые заболевания пищевода (плоскоклеточную карциному, аденокарциному, лейомиосаркому, лимфому), желудка (карциному, лимфому, лейомиосаркому), поджелудочной железы (протоковую аденокарциному, инсулиному, глюкагоному, гастриному, карциноидные опухоли, ВИПому), тонкого кишечника (аденокарциному, лимфому, карциноидные опухоли, саркому Капоши, лейомиому, гемангиому, липому, нейрофиброму, фиброму), толстого кишечника (аденокарциному, тубулярную аденому, ворсинчатую аденому, гамартому, лейомиому) и колоректальный рак.

[00252] Иллюстративные раковые заболевания мочеполового тракта включают раковые заболевания почки (аденокарциному, опухоль Вильмса [нефробластому]), мочевого пузыря и мочеиспускательного канала (плоскоклеточную карциному, переходно-клеточную карциному, аденокарциному), предстательной железы (аденокарциному, саркому) и яичка (семиному, тератому, эмбриональную карциному, тератокарциному, хориокарциному, саркому, интерстициально-клеточную карциному, фиброму, фиброаденому, аденоматоидные опухоли, липому).

[00253] Иллюстративные раковые заболевания печени включают гепатому

(гепатоцеллюлярную карциному), холангиокарциному, гепатобластому, ангиосаркому, гепатоцеллюлярную аденому и гемангиому.

[00254] Иллюстративные раковые заболевания костей включают, например, остеогенную саркому (остеосаркому), фибросаркому, злокачественную фиброзную гистиоцитому, хондросаркому, саркому Юинга, злокачественную лимфому (ретикулоклеточную саркому), множественную миелому, злокачественную гигантоклеточную опухоль, хордому, остеохондрому (костно-хрящевые экзостозы), доброкачественную хондрому, хондробластому, хондромиксофиброму, остеоидную остеому и гигантоклеточные опухоли.

[00255] Иллюстративные раковые заболевания нервной системы включают раковые заболевания черепа (остеому, гемангиому, гранулему, ксантому, деформирующий остеит), мозговых оболочек (менингиому, менингиосаркому, глиоматоз), головного мозга (астроцитому, медуллобластому, глиому, эпендимому, герминому (пинеалому), глиобластому, мультиформную глиобластому, олигодендроглиому, шванному, ретинобластому, врожденные опухоли) и спинного мозга (нейрофиброму, менингиому, глиому, саркому), а также нейробластому и болезнь Лермитта-Дюкло.

[00256] Иллюстративные гинекологические раковые заболевания включают раковые заболевания матки (карциному эндометрия), шейки матки (карциному шейки матки, предопухолевую дисплазию шейки матки), яичников (карциному яичников (серозную цистаденокарциному, муцинозную цистаденокарциному, неклассифицированную карциному), гранулезо-текаклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминому, злокачественную тератому), вульвы (плоскоклеточную карциному, внутриэпителиальную карциному, аденокарциному, фибросаркому, меланому), влагалища (светлоклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, ботриоидную саркому (эмбриональную рабдомиосаркому) и фаллопиевых труб (карциному).

[00257] Иллюстративные раковые заболевания кожи включают меланому, базальноклеточную карциному, плоскоклеточную карциному, саркому Капоши, рак кожи из клеток Меркеля, родинки диспластические невусы, липому, ангиому, дерматофиброму и келоиды. В некоторых вариантах реализации заболевания и показания, которые поддаются лечению с применением соединений согласно настоящему раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, серповидноклеточную болезнь (например,

серповидноклеточную анемию), трижды негативный рак груди (ТНРГ), миелодиспластические синдромы, рак яичек, рак желчных протоков, рак пищевода и уротелиальную карциному.

[00258] Иллюстративные раковые заболевания головы и шеи включают глиобластому, меланому, рабдосаркому, лимфосаркому, остеосаркому, плоскоклеточные карциномы, аденокарциномы, рак полости рта, рак гортани, рак носоглотки, раковые заболевания носа и придаточных пазух, раковые заболевания щитовидной железы и паращитовидной железы.

[00259] В некоторых вариантах реализации ингибиторы HPK1 могут быть применены для лечения опухолей, продуцирующих простагландин E2 (PGE2) (например, опухолей, сверхэкспрессирующих Cox-2) и/или аденозин (опухолей, сверхэкспрессирующих CD73 и CD39). Сверхэкспрессия Cox-2 была обнаружена в ряде опухолей, таких как колоректальный рак, рак груди, рак поджелудочной железы и рак легкого, где она коррелирует с неблагоприятным прогнозом. Сверхэкспрессия COX-2 была зарегистрирована в моделях гематологического рака, таких как RAJI (лимфома Беркитта) и U937 (острый промоноцитарный лейкоз), а также в бластных клетках пациента. CD73 активируется в различных карциномах человека, включая карциномы толстой кишки, легких, поджелудочной железы и яичников. Важно отметить, что более высокие уровни экспрессии CD73 связаны с неоваскуляризацией, инвазивностью и метастазированием опухоли, а также с более коротким временем выживания пациента при раке груди.

[00260] В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению подходят для применения для предотвращения или снижения риска развития любого из заболеваний, упомянутых в настоящем документе; например, предотвращения или снижения риска развития заболевания, состояния или расстройства у индивидуума, который может быть предрасположен к указанному заболеванию, состоянию или расстройству, но еще не испытывает или не демонстрирует патологию или симптоматику указанного заболевания.

[00261] Раскрытые в настоящем документе соединения могут быть введены любым подходящим способом, известным в данной области техники. В некоторых вариантах реализации соединение согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, пролекарство, метаболит или производное вводят внутривенно,

внутримышечно, подкожно, местно, перорально, трансдермально, внутрибрюшинно, интраорбитально, путем имплантации, путем ингаляции, интратекально, интравентрикулярно, внутриопухолево или интраназально.

[00262] В некоторых вариантах реализации антагонист HPK1 вводят непрерывно. В других вариантах реализации антагонист HPK1 вводят периодически. Кроме того, лечение субъекта с применением эффективного количества антагониста HPK1 может включать однократное лечение или может включать серию лечений.

[00263] Следует понимать, что подходящие дозы активного соединения зависят от ряда факторов, известных врачу или ветеринару средней квалификации. Доза (дозы) активного соединения будет варьироваться, например, в зависимости от возраста, массы тела, общего состояния здоровья, пола и рациона питания субъекта, времени введения, пути введения, скорости выведения и любой комбинации лекарственных средств.

[00264] Также следует понимать, что эффективная доза соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, метаболита или производного, применяемая для лечения, может увеличиваться или уменьшаться в ходе конкретного лечения. Изменения дозировки могут происходить и стать очевидными по результатам диагностических анализов.

[00265] В некоторых вариантах реализации антагонист HPK1 вводят субъекту в дозе, составляющей от примерно 0,001 μг/кг до примерно 1000 мг/кг, включая, но не ограничиваясь ими, примерно 0,001 μг/кг, 0,01 μг/кг, 0,05 μг/кг, 0,1 μг/кг, 0,5 μг/кг, 1 μг/кг, 10 μг/кг, 25 μг/кг, 50 μг/кг, 100 μг/кг, 250 μг/кг, 500 μг/кг, 1 мг/кг, 5 мг/кг, 10 мг/кг, 25 мг/кг, 50 мг/кг, 100 мг/кг и 200 мг/кг.

[00266] В случае способов, описанных в настоящем документе, указанный способ может дополнительно включать введение указанному субъекту химиотерапевтического агента. В некоторых аспектах указанного варианта реализации указанный химиотерапевтический агент вводят указанному субъекту одновременно с указанным соединением или композицией. В некоторых аспектах указанного варианта реализации указанный химиотерапевтический агент вводят указанному субъекту до введения указанного соединения или композиции. В некоторых аспектах указанного варианта реализации указанный химиотерапевтический агент вводят указанному субъекту после введения указанного соединения или композиции.

[00267] В контексте настоящего описания термины «лечение», «лечить» и «осуществление лечения» относятся к обращению течения, облегчению, отсрочке возникновения или подавлению прогрессирования заболевания или расстройства или одного или более его симптомов, описанных в настоящем документе. В некоторых вариантах реализации лечение может быть произведено после развития одного или более симптомов. В других вариантах реализации лечение может быть произведено в отсуствие симптомов. Например, лечение может быть произведено индивидууму, у которого предполагается вышеуказанное, до возникновения симптомов (например, в свете истории симптомов и/или в свете генетических или других прогностических факторов). Лечение также может быть продолжено после разрешения симптомов, например, для предотвращения или отсрочки их рецидива.

[00268] Термин «введение» или «осуществление введения» включает пути введения соединения (соединений) субъекту для выполнения его предполагаемой функции. Примеры путей введения, которые могут быть применены, включают инъекцию (подкожную, внутривенную, парентеральную, внутрибрюшинную, интратекальную), местное, пероральное, ингаляционное, ректальное и трансдермальное введение.

[00269] Термин «эффективное количество» включает количество, в необходимых дозах и в течение необходимых периодов времени эффективное для достижения желаемого результата. Эффективное количество соединения может варьироваться в зависимости от таких факторов, как стадия заболевания, возраст и масса тела субъекта и способность соединения вызывать желаемый ответ у субъекта. Схемы дозирования могут быть скорректированы для обеспечения оптимального терапевтического ответа.

[00270] В контексте настоящего описания фразы «системное введение», «введенный системно», «периферическое введение» и «введенный периферически» означают введение соединения (соединений), лекарственного средства или другого вещества таким образом, что оно поступает в организм пациента и, таким образом, подвергается метаболизму и другим подобным процессам.

[00271] Фраза «терапевтически эффективное количество» означает количество соединения согласно настоящему изобретению, которое (i) лечит или предотвращает конкретное заболевание, состояние или расстройство, (ii) ослабляет, облегчает или устраняет один или более симптомов конкретного заболевания, состояния или

расстройства или (iii) предотвращает или задерживает возникновение одного или более симптомов конкретного заболевания, состояния или расстройства, описанного в настоящем документе. В случае рака терапевтически эффективное количество лекарственного средства может уменьшать количество раковых клеток; уменьшать размер опухоли; ингибировать (то есть, в некоторой степени замедлять и предпочтительно прекращать) инфильтрацию раковых клеток в периферические органы; ингибировать (то есть, в некоторой степени замедлять и предпочтительно прекращать) метастазирование опухоли; в некоторой степени ингибировать рост опухоли и/или в некоторой степени облегчать один или более симптомов, связанных с раком. В той степени, в которой лекарственное средство может предотвращать рост и/или уничтожать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. Для терапии рака эффективность может быть измерена, например, путем оценки времени до прогрессирования заболевания (ВДП) и/или определения частоты ответа (ЧО).

[00272] Термин «субъект» относится к животным, таким как млекопитающие, включая, но не ограничиваясь ими, приматов (например, людей), коров, овец, коз, лошадей, собак, кошек, кроликов, крыс, мышей и тому подобных. В некоторых вариантах реализации указанный субъект представляет собой человека.

Комбинированные терапии

[00273] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения указанного состояния, могут быть введены в комбинации с соединениями и композициями согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего описания дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению».

[00274] В некоторых вариантах реализации предложенную комбинацию или ее композицию вводят в комбинации с другим терапевтическим агентом.

[00275] Примеры агентов, с которыми также могут быть получены комбинации согласно настоящему изобретению, включают, без ограничения: лекарственные средства для лечения болезни Альцгеймера, такие как Aricept® и Excelon®; лекарственные средства

для лечения ВИЧ, такие как ритонавир; лекарственные средства для лечения болезни Паркинсона, такие как L-ДОФА (леводопа)/карбидопа, энтакапон, ропинирол, прамипексол, бромокриптин, перголид, тригексифенидил и амантадин; агенты для лечения рассеянного склероза (РС), такие как бета-интерферон (например, Avonex® и Rebif®), Copaxone® и митоксантрон; лекарственные средства для лечения астмы, такие как альбутерол и Singulair®; агенты для лечения шизофрении, такие как Зипрекса (Zyprexa®), Риспердал, Сероквель (Seroquel®) и галоперидол; противовоспалительные агенты, такие как кортикостероиды, блокаторы фактора некроза опухоли (TNF), антагонисты рецептора интерлейкина-1 (IL-1 RA), азатиоприн, циклофосфамид и сульфасалазин; иммуномодулирующие и иммуносупрессивные агенты, такие как циклоспорин, такролимус, рапамицин, микофенолата мофетил, интерфероны, кортикостероиды, циклофосфамид, азатиоприн и сульфасалазин; нейротрофические факторы, такие как ингибиторы ацетилхолинэстеразы, ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), интерфероны, антиконвульсанты, блокаторы ионных каналов, рилузол и противопаркинсонические агенты; агенты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, такие как бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), диуретики, нитраты, блокаторы кальциевых каналов и статины; агенты для лечения заболеваний печени, такие как кортикостероиды, холестирамин, интерфероны и противовирусные агенты; агенты для лечения заболеваний крови, такие как кортикостероиды, противолейкозные агенты и факторы роста; агенты, которые продлевают или улучшают фармакокинетические процессы, такие как ингибиторы цитохрома Р450 (то есть, ингибиторы метаболического распада) и ингибиторы CYP3A4 (например, кетоконазол и ритонавир), и агенты для лечения иммунодефицитных состояний, такие как гамма-глобулин.

[00276] В некоторых вариантах реализации комбинированные терапевтические средства согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемую композицию вводят в комбинации с моноклональным антителом или терапевтическим средством на основе миРНК.

[00277] Указанные дополнительные агенты могут быть введены отдельно от предложенной комбинированной терапии, как часть схемы с многократным дозированием. В качестве альтернативы, эти агенты могут представлять собой часть однократной лекарственной формы при их смешивании с соединением согласно

настоящему изобретению в единую композицию. При введении в виде части схемы с многократным дозированием эти два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или в течение промежутка времени друг относительно друга, обычно в течение пяти часов друг относительно друга.

[00278] В настоящем документе термины «комбинация», «комбинированный» и родственные им термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, комбинация согласно настоящему изобретению может быть введена с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в единой лекарственной форме.

[00279] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях согласно настоящему изобретению, не будет превышать количество, которое обычно вводят в композицию, содержащую этот терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в композициях, раскрытых в настоящем документе, будет составлять от примерно 50 % до 100 % от количества, которое обычно присутствует в композиции, содержащей указанный агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[00280] В одном из вариантов реализации настоящего изобретения предложена композиция, содержащая соединение формулы **I** и один или более дополнительных терапевтических агентов. Указанный терапевтический агент может быть введен совместно с соединением формулы **I**, или он может быть введен до или после введения соединения формулы **I**. Подходящие терапевтические агенты описаны с дополнительными подробностями ниже. В некоторых вариантах реализации соединение формулы **I** может быть введено с промежутком до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов перед введением указанного терапевтического агента. В других вариантах реализации соединение формулы **I** может быть введено с промежутком до 5 минут, 10 минут, 15 минут, 30 минут, 1 часа, 2 часов, 3 часов, 4 часов, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9

часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов или 18 часов после введения указанного терапевтического агента.

[00281] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения воспалительного заболевания, расстройства или состояния путем введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы I и одного или более дополнительных терапевтических агентов. Такие дополнительные терапевтические агенты могут представлять собой малые молекулы или рекомбинантные биологические агенты и включают, например, ацетаминофен, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), такие как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, колхицин (Colcrys®), кортикостероиды, такие как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, пробенецид, аллопуринол, фебуксостат (Uloric®), сульфасалазин (Azulfidine®), противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), метотрексат (Rheumatrex®), соли золота, такие как ауротиоглюкоза (Solganal®), ауротиомалат (Myochrysine®) и ауранофин (Ridaura®), D-пеницилламин (Depen® или Cuprimine®), азатиоприн (Imuran®), циклофосфамид (Cytoxan®), хлорамбуцил (Leukeran®), циклоспорин (Sandimmune®), лефлуномид (Arava®) и «анти-TNF»-агенты, такие как этанерцепт (Enbrel®), инфликсимаб (Remicade®), голимумаб (Simponi®), цертолизумаб пэгол (Cimzia®) и адалимумаб (Humira®), «анти-IL-1»-агенты, такие как анакинра (Kineret®) и рилонацепт (Arcalyst®), канакинумаб (Ilaris®), ингибиторы янус-киназ (анти-Jak), такие как тофацитиниб, антитела, такие как ритуксимаб (Rituxan®), «анти-Т-клеточные» агенты, такие как абатацепт (Orencia®), «анти-IL-6»-агенты, такие как тоцилизумаб (Actemra®), диклофенак, кортизон, гиалуроновая кислота (Synvisc® или Hyalgan®), моноклональные антитела, такие как танезумаб, антикоагулянты, такие как гепарин (Calcinparine® или Liquaemin®) и варфарин (Coumadin®), противодиарейные средства, такие как дифеноксилат (Lomotil®) и лоперамид (Imodium®), агенты, связывающие желчные кислоты, такие как холестирамин, алосетрон (Lotronex®), лубипростон (Amitiza®), слабительные средства, такие как гидроксид магния (Milk of Magnesia), полиэтиленгликоль (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® и Senokot®, антихолинергические средства или спазмолитические средства, такие как дицикломин (Bentyl®), Singulair®, бета-2-агонисты, такие как альбутерол (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), левальбутерол

(Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), сальметерола ксинафоат (Serevent®) и формотерол (Foradil®), антихолинергические агенты, такие как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), ингаляционные кортикостероиды, такие как беклометазона дипропионат (Beclovent®, Qvar® и Vanceril®), триамцинолона ацетонид (Azmacort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®) и флунизолид (Aerobid®), Afviar®, Symbicort®, Dulera®, кромогликат натрия (Intal®), метилксантины, такие как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) и аминофиллин, антитела к иммуноглобулину E (IgE), такие как омализумаб (Xolair®), нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как зидовудин (Retrovir®), абакавир (Ziagen®), абакавир/ламивудин (Epzicom®), абакавир/ламивудин/зидовудин (Trizivir®), диданозин (Videx®), эмтрицитабин (Emtriva®), ламивудин (Epivir®), ламивудин/зидовудин (Combivir®), ставудин (Zerit®) и зальцитабин (Hivid®), ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как делавирдин (Rescriptor®), эфавиренз (Sustiva®), невирапин (Viramune®) и этравирин (Intelence®), нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы, такие как тенофовир (Viread®), ингибиторы протеазы, такие как ампренавир (Agenerase®), атазанавир (Reyataz®), дарунавир (Prezista®), фосампренавир (Lexiva®), индинавир (Crixivan®), лопинавир и ритонавир (Kaletra®), нелфинавир (Viracept®), ритонавир (Norvir®), саквинавир (Fortovase® или Invirase®) и типранавир (Aptivus®), ингибиторы проникновения, такие как энфувиртид (Fuzeon®) и маравирок (Selzentry®), ингибиторы интегразы, такие как ралтегравир (Isentress®), доксорубицин (Hydrodaunorubicin®), винкристин (Oncovin®), бортезомиб (Velcade®) и дексаметазон (Decadron®) в комбинации с леналидомидом (Revlimid®), или любую их комбинацию (комбинации).

[00282] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ревматоидного артрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, сульфасалазина (Azulfidine®), противомалярийных средств, таких как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), метотрексата (Rheumatrex®), солей

золота, таких как ауротиоглюкоза (Solganal®), ауротиомалат (Myochrysine®) и ауранофин (Ridaura®), D-пеницилламина (Depen® или Cuprimine®), азатиоприна (Imuran®), циклофосфамида (Cytoxan®), хлорамбуцила (Leukeran®), циклоспорина (Sandimmune®), лефлуномида (Arava®) и «анти-TNF»-агентов, таких как этанерцепт (Enbrel®), инфликсимаб (Remicade®), голимумаб (Simponi®), цертолизумаб пэгол (Cimzia®) и адалимумаб (Humira®), «анти-IL-1»-агентов, таких как анакинра (Kineret®) и рилонацепт (Arcalyst®), антител, таких как ритуксимаб (Rituxan®), «анти-Т-клеточных» агентов, таких как абатацепт (Orencia®), и «анти-IL-6»-агентов, таких как тоцилизумаб (Actemra®).

[00283] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения остеоартрита, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, диклофенака, кортизона, гиалуроновой кислоты (Synvisc® или Hyalgan®) и моноклональных антител, таких как танезумаб.

[00284] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения кожной красной волчанки или системной красной волчанки, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ацетаминофена, нестероидных противовоспалительных лекарственных средств (НПВС), таких как аспирин, ибупрофен, напроксен, этодолак (Lodine®) и целекоксиб, кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, гидрокортизон и тому подобное, противомалярийных средств, таких как гидроксихлорохин (Plaquenil®) и хлорохин (Aralen®), циклофосфамида (Cytoxan®), метотрексата (Rheumatrex®), азатиоприна (Imuran®) и антикоагулянтов, таких как гепарин (Calcinparine® или Liquaemin®) и варфарин (Coumadin®).

[00285] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения болезни Крона, язвенного колита или воспалительного заболевания кишечника, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из месаламина (Asacol®) сульфасалазина (Azulfidine®), противодиарейных средств, таких как дифеноксилат (Lomotil®) и лоперамид (Imodium®), агентов, связывающих желчные кислоты, таких как

холестирамин, алосетрон (Lotronex®), лубипростон (Amitiza®), слабительных средств, таких как гидроксид магния (Milk of Magnesia), полиэтиленгликоль (MiraLax®), Dulcolax®, Correctol® и Senokot®, и антихолинергических средств или спазмолитических средств, таких как дицикломин (Bentyl®), терапевтических средств против TNF, стероидов и антибиотиков, таких как Флагил (Flagyl®) или ципрофлоксацин.

[00286] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения астмы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из Singulair®, бета-2-агонистов, таких как альбутерол (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), левальбутерол (Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), сальметерола ксинафоат (Serevent®) и формотерол (Foradil®), антихолинергических агентов, таких как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), ингаляционных кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, беклометазона дипропионат (Beclovent®, Qvar® и Vanceril®), триамцинолона ацетонид (Azmacort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®), флунизолид (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® и Dulera®, кромогликата натрия (Intal®), метилксантинов, таких как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) и аминофиллин, и антител к иммуноглобулину E (IgE), таких как омализумаб (Xolair®).

[00287] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ХОБЛ, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из бета-2-агонистов, таких как альбутерол (Ventolin® HFA, Proventil® HFA), левальбутерол (Xopenex®), метапротеренол (Alupent®), пирбутерола ацетат (Maxair®), тербуталина сульфат (Brethaire®), сальметерола ксинафоат (Serevent®) и формотерол (Foradil®), антихолинергических агентов, таких как ипратропия бромид (Atrovent®) и тиотропий (Spiriva®), метилксантинов, таких как теофиллин (Theo-Dur®, Theolair®, Slo-bid®, Uniphyl®, Theo-24®) и аминофиллин, ингаляционных кортикостероидов, таких как преднизон, преднизолон, беклометазона дипропионат (Beclovent®, Qvar® и Vanceril®), триамцинолона ацетонид (Azmacort®), мометазон (Asthmanex®), будесонид (Pulmocort®), флунизолид (Aerobid®), Afviar®, Symbicort® и Dulera®.

[00288] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения онкогематологического заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора сигнального пути Hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/пан-JAK, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинаций.

[00289] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения солидной опухоли, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора сигнального пути Hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/пан-JAK, ингибитора PI3K, ингибитора SYK и их комбинаций.

[00290] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения онкогематологического заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и ингибитора сигнального пути Hedgehog (Hh). В некоторых вариантах реализации указанное онкогематологическое заболевание представляет собой ДВККЛ (см. публикацию Ramirez *et al* «Defining causative factors contributing in the activation of hedgehog signaling in diffuse large B-cell lymphoma», Leuk. Res. (2012), опубликованную в Интернете 17 июля и полностью включенную в настоящее описание посредством ссылки).

[00291] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения диффузной В-крупноклеточной лимфомы (ДВККЛ), включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических агентов, выбранных из ритуксимаба (Rituxan®), циклофосфамида (Cytoxan®), доксорубицина (Hydrodaunorubicin®), винкристина (Oncovin®), преднизона, ингибитора сигнального пути Hedgehog и их комбинаций.

[00292] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения множественной миеломы, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и одного или более дополнительных терапевтических

агентов, выбранных из бортезомиба (Velcade®) и дексаметазона (Decadron®), ингибитора сигнального пути Hedgehog, ингибитора BTK, ингибитора JAK/пан-JAK, ингибитора TYK2, ингибитора PI3K, ингибитора SYK в комбинации с леналидомидом (Revlimid®).

[00293] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и ингибитора BTK, где указанное заболевание выбрано из воспалительного заболевания кишечника, артрита, кожной красной волчанки, системной красной волчанки (СКВ), васкулита, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП), ревматоидного артрита, псориатического артрита, остеоартрита, болезни Стилла, ювенильного артрита, диабета, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, тиреоидита Орда, болезни Грейвса, аутоиммунного тиреоидита, синдрома Шегрена, рассеянного склероза, системного склероза, нейроборрелиоза (неврологической болезни Лайма), синдрома Гийена-Барре, острого рассеянного энцефаломиелита, болезни Аддисона, синдрома опсоклонуса-миоклонуса, анкилозирующего спондилеза, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного гастрита, пернициозной анемии, целиакии, синдрома Гудпасчера, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, неврита зрительного нерва, склеродермии, первичного билиарного цирроза, синдрома Рейтера, артериита Такаясу, височного артериита, тёплой аутоиммунной гемолитической анемии, гранулематоза Вегенера, псориаза, универсальной алопеции, болезни Бехчета, хронической усталости, дизавтономии, мембранозной гломерулонефропатии, эндометриоза, интерстициального цистита, вульгарного пемфигуса, буллезного пемфигоида, нейромиотонии, склеродермии, вульводинии, гиперпролиферативного заболевания, отторжения трансплантированных органов или тканей, синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИДа, также известного как ВИЧ), диабета 1 типа, болезни «трансплантат против хозяина», трансплантации, переливания, анафилаксии, аллергий (например, аллергий на пыльцу растений, латекс, лекарственные средства, пищевые продукты, яды насекомых, шерсть животных, перхоть животных, пылевых клещей или покров (calyx) тараканов), гиперчувствительности I типа, аллергического конъюнктивита, аллергического ринита и атопического дерматита, астмы, аппендицита, атопического дерматита, астмы, аллергии, блефарита, бронхиолита, бронхита, бурсита,

цервицита, холангита, холецистита, хронического отторжения трансплантата, колита, конъюнктивита, болезни Крона, цистита, дакриоаденита, дерматита, дерматомиозита, энцефалита, эндокардита, эндометрита, энтерита, энтероколита, эпикондилита, эпидидимита, фасциита, фиброзита, гастрита, гастроэнтерита, пурпуры Шенлейна-Геноха, гепатита, гнойного гидраденита, иммуноглобулин А-нефропатии, интерстициальной болезни легких, ларингита, мастита, менингита, миелита, миокардита, миозита, нефрита, оофорита, орхита, остеита, отита, панкреатита, паротита, перикардита, перитонита, фарингита, плеврита, флебита, пневмонита, пневмонии, полимиозита, проктита, простатита, пиелонефрита, ринита, сальпингита, синусита, стоматита, синовита, тендинита, тонзиллита, язвенного колита, увеита, вагинита, васкулита или вульвита, В-клеточного пролиферативного расстройства, например диффузной В-крупноклеточной лимфомы, фолликулярной лимфомы, хронической лимфоцитарной лимфомы, хронического лимфоцитарного лейкоза, острого лимфоцитарного лейкоза, В-клеточного пролимфоцитарного лейкоза, лимфоплазмоцитарной лимфомы/макроглобулинемии Вальденстрема, лимфомы маргинальной зоны селезенки, множественной миеломы (также известной как плазмоклеточная миелома), неходжкинской лимфомы, лимфомы Ходжкина, плазмоцитомы, экстранодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, нодальной В-клеточной лимфомы из клеток маргинальной зоны, мантийноклеточной лимфомы, медиастинальной (тимической) В-крупноклеточной лимфомы, внутрисосудистой В-крупноклеточной лимфомы, первичной эффузионной лимфомы, лимфомы/лейкоза Беркитта или лимфоматоидного гранулематоза, рака груди, рака предстательной железы или рака тучных клеток (например, мастоцитомы, тучноклеточного лейкоза, тучноклеточной саркомы, системного мастоцитоза), рака костей, колоректального рака, рака поджелудочной железы, заболеваний костей и суставов, включая, без ограничения, ревматоидный артрит, серонегативные спондилоартропатии (включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и болезнь Рейтера), болезнь Бехчета, синдром Шегрена, системный склероз, остеопороз, рак костей, костное метастазирование, тромбоэмболического нарушения (например, инфаркта миокарда, стенокардии, реокклюзии после ангиопластики, рестеноза после ангиопластики, реокклюзии после аортокоронарного шунтирования, рестеноза после аортокоронарного шунтирования, инсульта, транзиторной ишемии, окклюзионного нарушения

периферических артерий, легочной эмболии, тромбоза глубоких вен), воспалительного заболевания таза, уретрита, солнечного ожога кожи, синусита, пневмонита, энцефалита, менингита, миокардита, нефрита, остеомиелита, миозита, гепатита, гастрита, энтерита, дерматита, гингивита, аппендицита, панкреатита, холецистита, агаммаглобулинемии, псориаза, аллергии, болезни Крона, синдрома раздраженного кишечника, язвенного колита, болезни Шегрена, отторжения тканевого трансплантата, сверхострого отторжения трансплантированных органов, астмы, аллергического ринита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), аутоиммунной полигландулярной болезни (также известной как аутоиммунный полигландулярный синдром), аутоиммунной алопеции, пернициозной анемии, гломерулонефрита, дерматомиозита, рассеянного склероза, склеродермии, васкулита, аутоиммунных гемолитических и тромбоцитопенических состояний, синдрома Гудпасчера, атеросклероза, болезни Аддисона, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, диабета, септического шока, кожной красной волчанки, системной красной волчанки (СКВ), ревматоидного артрита, псориатического артрита, ювенильного артрита, остеоартрита, хронической идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, макроглобулинемии Вальденстрема, миастении гравис, тиреоидита Хашимото, атопического дерматита, дегенеративного заболевания суставов, витилиго, аутоиммунного гипопитуитаризма, синдрома Гийена-Барре, болезни Бехчета, склеродермии, грибовидного микоза, острых воспалительных реакций (таких как острый респираторный дистресс-синдром и ишемия/реперфузионное повреждение) и болезни Грейвса.

[00294] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и ингибитора PI3K, где указанное заболевание выбрано из рака, нейродегенеративного расстройства, нарушения ангиогенеза, вирусного заболевания, аутоиммунного заболевания, воспалительного расстройства, заболевания, связанного с гормонами, состояний, связанных с трансплантацией органов, иммунодефицитных расстройств, костно-деструктивного расстройства, пролиферативного расстройства, инфекционного заболевания, состояния, связанного с гибелью клеток, агрегации тромбоцитов, вызванной тромбином, хронического миелогенного лейкоза (ХМЛ), хронического лимфоцитарного лейкоза

(ХЛЛ), заболевания печени, патологических иммунных состояний, включающих активацию Т-клеток, сердечно-сосудистого нарушения и расстройства ЦНС.

[00295] В другом варианте реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и ингибитора PI3K, где указанное заболевание выбрано из доброкачественной или злокачественной опухоли, карциномы или солидной опухоли головного мозга, почки (например, почечно-клеточной карциномы (ПКК)), печени, надпочечника, мочевого пузыря, груди, желудка, желудочных опухолей, карциномы или солидной опухоли яичников, толстой кишки, прямой кишки, предстательной железы, поджелудочной железы, легкого, влагалища, эндометрия, шейки матки, яичка, мочеполового тракта, пищевода, гортани, кожи, кости или щитовидной железы, саркомы, глиобластом, нейробластом, множественной миеломы или рака желудочно-кишечного тракта, в частности карциномы толстой кишки или колоректальной аденомы, или опухоли шеи и головы, эпидермальной гиперпролиферации, псориаза, гиперплазии предстательной железы, неоплазии, неоплазии эпителиального характера, аденомы, аденокарциномы, кератоакантомы, эпидермоидной карциномы, крупноклеточной карциномы, немелкоклеточной карциномы легкого, лимфом (включая, например, неходжкинскую лимфому (НХЛ) и лимфому Ходжкина (также называемую болезнью Ходжкина (Hodgkin’s или Hodgkin’s disease)), карциномы молочной железы, фолликулярной карциномы, недифференцированной карциномы, папиллярной карциномы, семиномы, меланомы или лейкоза, заболеваний, включающих синдром Каудена, болезнь Лермитта-Дюкло и синдром Баннайана-Зонаны, или заболеваний, при которых аберрантно активируется путь PI3K/PKB, астмы любого типа или генеза, включая как эндогенную (неаллергическую) астму, так и экзогенную (аллергическую) астму, легкую астму, умеренную астму, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму, вызванную физической нагрузкой, профессиональную астму и астму, возникающую после бактериальной инфекции, острого повреждения легкого (ОПЛ), острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС)/респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ), хронической обструктивной легочной болезни, хронической обструктивной болезни дыхательных путей или легких (ХОЛБ, ХОБДП или ХОБЛ), включая хронический бронхит или связанную с ним одышку, эмфиземы, а также обострения гиперреактивности

дыхательных путей вследствие другой лекарственной терапии, в частности другой ингаляционной лекарственной терапии, бронхита любого типа или генеза, включая, но не ограничиваясь ими, острый, «арахисовый» (arachidic), катаральный, крупозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит, пневмокониоза (воспалительного, обычно профессионального заболевания легких, часто сопровождающегося обструкцией дыхательных путей, хронической или острой, и вызванного многократным вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз, синдрома Леффлера, эозинофильной пневмонии, паразитарной инвазии (в частности, инвазии многоклеточными организмами) (включая тропическую эозинофилию), бронхолегочного аспергиллеза, узелкового полиартериита (включая синдром Черджа-Стросса), эозинофильной гранулемы и связанных с эозинофилами расстройств, поражающих дыхательные пути, вызванных лекарственной реакцией, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, очаговой алопеции, мультиформной эритемы, герпетиформного дерматита, склеродермии, витилиго, гиперчувствительного ангиита, крапивницы, буллезного пемфигоида, красной волчанки, пемфигуса, приобретенного буллезного эпидермолиза, конъюнктивита, сухого кератоконъюнктивита и весеннего конъюнктивита, заболеваний, поражающих нос, включая аллергический ринит, и воспалительного заболевания, при котором вовлечены аутоиммунные реакции, или которое имеет аутоиммунный компонент или этиологию, включая аутоиммунные гематологические расстройства (например, гемолитическую анемию, апластическую анемию, истинную эритроцитарную анемию и идиопатическую тромбоцитопению), кожную красную волчанку, системную красную волчанку, ревматоидный артрит, полихондрит, склеродермию, гранулематоз Вегенера, дерматомиозит, хронический активный гепатит, миастению гравис, синдром Стивенса-Джонсона, идиопатическую спру (idiopathic sprue), аутоиммунное воспалительное заболевание кишечника (например, язвенный колит и болезнь Крона), эндокринную офтальмопатию, болезнь Грейвса, саркоидоз, альвеолит, хронический гиперчувствительный пневмонит, рассеянный склероз, первичный билиарный цирроз, увеит (передний и задний), сухой кератоконъюнктивит и весенний кератоконъюнктивит, интерстициальный фиброз легких, псориатический артрит и гломерулонефрит (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический

синдром или нефропатию минимальных изменений), рестеноза, кардиомегалии, атеросклероза, инфаркта миокарда, ишемического инсульта и застойной сердечной недостаточности, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона и церебральной ишемии, а также нейродегенеративного заболевания, вызванного травматическим повреждением, глутаматной нейротоксичности и гипоксии.

[00296] В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения или уменьшения тяжести заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, соединения формулы **I** и ингибитора Bcl-2, где указанное заболевание представляет собой воспалительное расстройство, аутоиммунное расстройство, пролиферативное расстройство, эндокринное расстройство, неврологическое расстройство или расстройство, связанное с трансплантацией. В некоторых вариантах реализации указанное расстройство представляет собой пролиферативное расстройство, волчанку или волчаночный нефрит. В некоторых вариантах реализации указанное пролиферативное расстройство представляет собой хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузную В-крупноклеточную лимфому, болезнь Ходжкина, мелкоклеточный рак легкого, немелкоклеточный рак легкого, миелодиспластический синдром, лимфому, гематологическое новообразование или солидную опухоль.

[00297] В некоторых вариантах реализации указанное заболевание представляет собой аутоиммунное расстройство, воспалительное расстройство, пролиферативное расстройство, эндокринное расстройство, неврологическое расстройство или расстройство, связанное с трансплантацией. В некоторых вариантах реализации JH2-связывающее соединение представляет собой соединение формулы **I**. Другие подходящие соединения, связывающие домен JH2, включают соединения, описанные в WO2014074660A1, WO2014074661A1, WO2015089143A1, полное содержание каждого из указанных документов включено в настоящее описание посредством ссылки. Подходящие соединения, связывающие домен JH1, включают соединения, описанные в WO2015131080A1, полное содержание указанного документа включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00298] В соответствии со способом согласно настоящему изобретению указанные соединения и композиции могут быть введены с применением любого количества и любого пути введения, эффективного для лечения или уменьшения тяжести аутоиммунного расстройства, воспалительного расстройства, пролиферативного расстройства, эндокринного расстройства, неврологического расстройства или расстройства, связанного с трансплантацией. Точное необходимое количество будет варьироваться от субъекта к субъекту в зависимости от вида, возраста и общего состояния субъекта, тяжести инфекции, конкретного агента, способа его введения и тому подобного. Соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно получают в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. В настоящем документе выражение «единичная лекарственная форма» относится к физически дискретной единице агента, подходящего для нуждающегося в лечении пациента. Однако следует понимать, что суммарные суточные дозы соединений и композиций согласно настоящему изобретению будут определены лечащим врачом в рамках обоснованного медицинского решения. Конкретный эффективный уровень дозы для любого конкретного пациента или организма будет зависеть от множества факторов, включая расстройство, которое лечат, и степень тяжести этого расстройства; активность конкретного применяемого соединения; конкретную применяемую композицию; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; время введения, путь введения и скорость выведения конкретного применяемого соединения; продолжительность лечения; лекарственные средства, используемые в комбинации или одновременно с конкретным применяемым соединением, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины. Термин «пациент» в настоящем документе означает животное, предпочтительно млекопитающее и наиболее предпочтительно человека.

[00299] Фармацевтически приемлемые композиции согласно настоящему изобретению могут быть введены человеку и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацистернально, внутривагинально, внутрибрюшинно, местно (например, с помощью порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея или тому подобное, в зависимости от тяжести инфекции, которую лечат. В некоторых вариантах реализации соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены перорально или парентерально в дозах, составляющих от примерно 0,01 мг/кг до

примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в сутки, один или более раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

[00300] Жидкие лекарственные формы для перорального введения включают, но не ограничиваются ими, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие лекарственные формы могут содержать инертные разбавители, обычно применяемые в данной области техники, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизирующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, зародышевое, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофурфуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси. Кроме инертных разбавителей композиции для перорального введения также могут содержать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

[00301] Инъекционные препараты, например стерильные инъекционные водные или масляные суспензии, могут быть приготовлены в соответствии с известным уровнем техники с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например раствор в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых сред и растворителей, которые могут применяться, присутствуют вода, раствор Рингера, представленный в Фармакопее США (U.S.P.), и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно применяют стерильные нелетучие масла. Для этой цели могут быть применены любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, для приготовления инъекционных препаратов применяют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

[00302] Инъекционные составы можно стерилизовать, например, путем фильтрования через фильтр, задерживающий бактерии, или путем введения стерилизующих агентов в

форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать в стерильной воде или другой стерильной инъекционной среде перед применением.

[00303] Для продления эффекта соединения согласно настоящему изобретению часто желательно замедлить всасывание соединения при подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно обеспечить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного материала с малой растворимостью в воде. Скорость всасывания соединения, таким образом, зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристалла и кристаллической формы. В качестве альтернативы, отсроченное всасывание вводимой парентерально формы соединения обеспечивают путем растворения или суспендирования соединения в масляной среде. Инъекционные депо-формы получают путем формирования микрокапсульных матриц соединения в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения количеств соединения и полимера и природы конкретного используемого полимера можно контролировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-составы также получают путем заключения соединения в липосомы или микроэмульсии, которые являются совместимыми с тканями организма.

[00304] Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые могут быть получены путем смешивания соединений согласно настоящему изобретению с подходящими нераздражающими впомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиториев, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела и, следовательно, размягчаются в прямой кишке или полости влагалища с высвобождением активного соединения.

[00305] Твердые лекарственные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых лекарственных формах активное соединение смешивают с по меньшей мере одним инертным фармацевтически приемлемым вспомогательным веществом или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или а) наполнителями или веществами, увеличивающими объем,

такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, b) связующими веществами, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и камедь, c) увлажнителями, такими как глицерин, d) дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, некоторые силикаты и карбонат натрия, e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, f) ускорителями всасывания, такими как четвертичные аммониевые соединения, g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и моностеарат глицерина, h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина и i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственная форма также может содержать буферные агенты.

[00306] Твердые композиции аналогичного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких наполнителей как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области получения фармацевтических составов. Они могут необязательно содержать матирующие агенты и также могут иметь такой состав, что они высвобождают исключительно или предпочтительно активный ингредиент(ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции подобного типа также могут применяться в качестве наполнителей в мягких и твердых желатиновых капсулах с применением таких наполнителей как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и тому подобное.

[00307] Активные соединения также могут находиться в форме микрокапсул с одним или более наполнителями, как указано выше. Твердые лекарственные формы таблеток, драже, капсул, пилюль и гранул могут быть получены с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия, регулирующие высвобождение, и другими покрытиями, хорошо известными в области получения фармацевтических

составов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие лекарственные формы также могут содержать, как это принято в практике, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль лекарственные формы также могут содержать буферные агенты. Они могут необязательно содержать матирующие агенты и также могут иметь такой состав, что они высвобождают исключительно или предпочтительно активный ингредиент(ы) в определенной части кишечного тракта, необязательно, с отсрочкой. Примеры заключающих композиций, которые могут применяться, включают полимерные вещества и воски.

[00308] Лекарственные формы для местного или трансдермального введения соединения согласно настоящему изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, ингалянты или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Состав для внутриглазного введения, ушные капли и глазные капли также включены в объем настоящего изобретения. Кроме того, настоящее изобретение предусматривает применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении контролируемой доставки соединения в организм. Такие лекарственные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Усилители всасывания также могут применяться для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно контролировать либо путем обеспечения мембраны, регулирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

[00309] Согласно одному из вариантов реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности протеинкиназы в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

[00310] Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности HPK1 или ее мутанта в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение. В некоторых вариантах реализации настоящее изобретение относится к способу необратимого ингибирования активности HPK1 или ее мутанта в биологическом образце, включающему стадию приведения указанного биологического образца в контакт с соединением согласно настоящему изобретению или композицией, содержащей указанное соединение.

[00311] Термин «биологический образец» в контексте настоящего описания включает, без ограничения, культуры клеток или их экстракты; биопсийный материал, полученный от млекопитающего, или его экстракты и кровь, слюну, мочу, кал, семенную жидкость, слезы или другие жидкости организма или их экстракты.

[00312] Ингибирование активности HPK1 (или ее мутанта) в биологическом образце подходит для применения для различных целей, которые известны специалисту в данной области техники. Примеры таких целей включают, но не ограничиваются ими, переливание крови, трансплантацию органов, хранение биологических образцов и биологические анализы.

[00313] Другой вариант реализации настоящего изобретения относится к способу ингибирования активности протеинкиназы у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение.

[00314] Согласно другому варианту реализации настоящее изобретение относится к способу ингибирования активности HPK1 или ее мутанта у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение относится к способу обратимого или необратимого ингибирования активности одной или более из HPK1 или их мутантов у пациента, включающему стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или композиции, содержащей указанное соединение. В других вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения расстройства,

опосредованного HPK1 или ее мутантом, у пациента, нуждающегося в этом, включающий стадию введения указанному пациенту соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции. Такие расстройства подробно описаны в настоящем документе.

[00315] В зависимости от конкретного состояния или заболевания, подлежащего лечению, дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения этого состояния, также могут присутствовать в композициях согласно настоящему изобретению. В контексте настоящего описания дополнительные терапевтические агенты, которые обычно вводят для лечения конкретного заболевания или состояния, известны как «подходящие для заболевания или состояния, подвергаемого лечению».

[00316] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть с успехом применено в комбинации с другими терапевтическими соединениями. В некоторых вариантах реализации указанные другие терапевтические соединения представляют собой антипролиферативные соединения. Такие антипролиферативные соединения включают, но не ограничиваются ими, ингибиторы ароматазы; антиэстрогены; ингибиторы топоизомеразы I; ингибиторы топоизомеразы II; соединения, обладающие активностью в отношении микротрубочек; алкилирующие соединения; ингибиторы гистондеацетилазы; соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток; ингибиторы циклооксигеназы; ингибиторы MMP; ингибиторы mTOR; противоопухолевые антиметаболиты; соединения платины; соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы, и другие антиангиогенные соединения; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы; агонисты гонадорелина; антиандрогены; ингибиторы метионинаминопептидазы; ингибиторы матриксной металлопротеиназы; бисфосфонаты; модификаторы биологического ответа; антипролиферативные антитела; ингибиторы гепараназы; ингибиторы онкогенных изоформ Ras; ингибиторы теломеразы; ингибиторы протеасом; соединения, применяемые для лечения онкогематологических заболеваний; соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность Flt-3; ингибиторы Hsp90, такие как 17-AAG (17-аллиламиногельданамицин, NSC330507), 17-DMAG (17-диметиламиноэтиламино-17-деметоксигельданамицин, NSC707545), IPI-504, CNF1010, CNF2024, CNF1010 от Conforma Therapeutics; темозоломид (Temodal®);

ингибиторы белка веретена деления кинезина, такие как SB715992 или SB743921 от GlaxoSmithKline, или пентамидин/хлорпромазин от CombinatoRx; ингибиторы MEK, такие как ARRY142886 от Array BioPharma, AZD6244 от AstraZeneca, PD181461 от Pfizer и лейковорин. В настоящем документе термин «ингибитор ароматазы» относится к соединению, которое ингибирует выработку эстрогенов, например превращение субстратов андростендиона и тестостерона в эстрон и эстрадиол, соответственно. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, стероиды, в частности атаместан, экземестан и форместан и, в частности, нестероидные соединения, в частности аминоглутетимид, роглетимид, пиридоглутетимид, трилостан, тестолактон, кетоконазол, ворозол, фадрозол, анастрозол и летрозол. Экземестан представлен на рынке под торговым названием Aromasin™. Форместан представлен на рынке под торговым названием Lentaron™. Фадрозол представлен на рынке под торговым названием Afema™. Анастрозол представлен на рынке под торговым названием Arimidex™. Летрозол представлен на рынке под торговыми названиями Femara™ или Femar™. Аминоглютетимид представлен на рынке под торговым названием Orimeten™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой ингибитор ароматазы, является особенно подходящей для применения для лечения гормон-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли груди.

[00317] В настоящем документе термин «антиэстроген» относится к соединению, которое противодействует эффекту эстрогенов на уровне рецепторов эстрогенов. Указанный термин включает, но не ограничивается ими, тамоксифен, фулвестрант, ралоксифен и гидрохлорид ралоксифена. Тамоксифен представлен на рынке под торговым названием Nolvadex™. Гидрохлорид ралоксифена представлен на рынке под торговым названием Evista™. Фулвестрант доступен для введения под торговым названием Faslodex™. Комбинация согласно настоящему изобретению, содержащая химиотерапевтический агент, который представляет собой антиэстроген, является особенно подходящей для применения для лечения эстроген-рецептор-положительных опухолей, таких как опухоли груди.

[00318] В настоящем документе термин «антиандроген» относится к любому веществу, которое способно ингибировать биологические эффекты андрогенных гормонов, и

включает, но не ограничивается им, бикалутамид (Casodex™). В настоящем документе термин «агонист гонадорелина» включает, но не ограничивается ими, абареликс, гозерелин и гозерелина ацетат. Гозерелин доступен для введения под торговым названием Zoladex™.

[00319] В настоящем документе термин «ингибитор топоизомеразы I» включает, но не ограничивается ими, топотекан, гиматекан, иринотекан, камптотецин и его аналоги, 9-нитрокамптотецин и макромолекулярный конъюгат камптотецина PNU-166148. Иринотекан доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Camptosar™. Топотекан представлен на рынке под торговым названием Hycamptin™.

[00320] В настоящем документе термин «ингибитор топоизомеразы II» включает, но не ограничивается ими, антрациклины, такие как доксорубицин (включая липосомный состав, такой как Caelyx™), даунорубицин, эпирубицин, идарубицин и неморубицин, антрахиноны, митоксантрон и лозоксантрон и подофиллотоксины этопозид и тенипозид. Этопозид представлен на рынке под торговым названием Etopophos™. Тенипозид представлен на рынке под торговым названием VM 26-Bristol. Доксорубицин представлен на рынке под торговым названием Acriblastin™ или Adriamycin™. Эпирубицин представлен на рынке под торговым названием Farmorubicin™. Идарубицин представлен на рынке под торговым названием Zavedos™. Митоксантрон представлен на рынке под торговым названием Novantron.

[00321] Термин «агент, обладающий активностью в отношении микротрубочек» относится к соединениям, стабилизирующим микротрубочки, дестабилизирующим микротрубочки, и ингибиторам полимеризации микротрубочек, включающим, но не ограничивающимся ими, таксаны, такие как паклитаксел и доцетаксел; алкалоиды барвинка, такие как винбластин или винбластина сульфат, винкристин или винкристина сульфат и винорелбин; дискодермолиды; колхицин и эпотилоны и их производные. Паклитаксел представлен на рынке под торговым названием Taxol™. Доцетаксел представлен на рынке под торговой названием Taxotere™. Винбластина сульфат представлен на рынке под торговым названием Vinblastin R.P™. Винкристина сульфат представлен на рынке под торговым названием Farmistin™.

[00322] В настоящем документе термин «алкилирующий агент» включает, но не ограничивается ими, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан или нитрозомочевину (BCNU или Gliadel). Циклофосфамид представлен на рынке под торговым названием Cyclostin™. Ифосфамид представлен на рынке под торговым названием Holoxan™.

[00323] Термин «ингибиторы гистондеацетилазы» или «ингибиторы HDAC» относится к соединениям, которые ингибируют гистондеацетилазу и которые обладают антипролиферативной активностью. Они включают, но не ограничиваются перечисленным, субероиланилидгидроксамовую кислоту (SAHA).

[00324] Термин «противоопухолевый антиметаболит» включает, но не ограничивается следующими, 5-фторурацил или 5-FU, капецитабин, гемцитабин, соединения, деметилирующие ДНК, такие как 5-азацитидин и децитабин, метотрексат и эдатрексат и антагонисты фолиевой кислоты, такие как пеметрексед. Капецитабин представлен на рынке под торговым названием Xeloda™. Гемцитабин представлен на рынке под торговым названием Gemzar™.

[00325] В настоящем документе термин «соединение платины» включает, но не ограничивается ими, карбоплатин, цисплатин, цисплатин и оксалиплатин. Карбоплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Carboplat™. Оксалиплатин доступен для введения, например, в форме, в которой он представлен на рынке, например, под торговой маркой Eloxatin™.

[00326] В контексте настоящего описания термин «соединения, нацеленные на/уменьшающие активность протеинкиназы или липидкиназы или активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, или другие антиангиогенные соединения» включает, но не ограничивается ими, ингибиторы протеинтирозинкиназы и/или серин- и/или треониновой киназы или ингибиторы липидкиназы, такие как a) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов тромбоцитарного фактора роста (PDGFR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность PDGFR, в частности соединения, которые ингибируют рецептор PDGF, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб, SU101, SU6668 и GFB-111; b) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов фактора роста фибробластов (FGFR); c) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора

инсулиноподобного фактора роста I (IGF-IR), такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность IGF-IR, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора IGF-I, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен рецептора IGF-I или его факторы роста; d) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей Trk-семейства рецепторных тирозинкиназ, или ингибиторы эфрина B4; e) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей AxI-семейства рецепторных тирозинкиназ; f) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Ret; g) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторной тирозинкиназы Kit/SCFR, такие как иматиниб; h) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторных тирозинкиназ C-kit, которые являются частью семейства PDGFR, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей c-Kit-семейства рецепторных тирозинкиназ, в частности соединения, которые ингибируют рецептор c-Kit, такие как иматиниб; i) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства c-Abl, продуктов слияния их генов (например, киназы BCR-Abl) и их мутантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства c-Abl и продуктов слияния их генов, такие как производное N-фенил-2-пиримидинамина, такое как иматиниб или нилотиниб (AMN107); PD180970; AG957; NSC 680410; PD173955 от ParkeDavis или дазатиниб (BMS-354825); j) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства протеинкиназы C (PKC) и Raf-семейства серин/треониновых киназ, представителей семейств MEK, SRC, JAK/пан-JAK, FAK, PDK1, PKB/Akt, Ras/MAPK, PI3K, SYK, BTK и TEC и/или представителей семейства циклинзависимых киназ (CDK), включая производные стауроспорина, такие как мидостаурин; примеры других соединений включают UCN-01, сафингол, BAY 43-9006, бриостатин 1, перифозин; илмофозин; RO 318220 и RO 320432; GO 6976; lsis 3521; LY333531/LY379196; изохинолиновые соединения; ингибиторы FTI; PD184352 или QAN697 (ингибитор PI3K) или AT7519 (ингибитор CDK); k) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность ингибиторов протеинтирозинкиназы, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность

ингибиторов протеинтирозинкиназы, включая иматиниба мезилат (Gleevec™) или тирфостин, такой как Тирфостин A23/RG-50810; AG 99; Тирфостин AG 213; Тирфостин AG 1748; Тирфостин AG 490; Тирфостин B44; (+)-энантиомер Тирфостина B44; Тирфостин AG 555; AG 494; Тирфостин AG 556, AG957 и адафостин (адамантиловый эфир 4-{[(2,5-дигидроксифенил)метил]амино}бензойной кислоты; NSC 680410, адафостин); l) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность представителей семейства эпидермального фактора роста рецепторных тирозинкиназ ($EGFR_1$, ErbB2, ErbB3, ErbB4 в виде гомо- или гетеродимеров) и их мутантов, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность представителей семейства рецепторов эпидермального фактора роста (EGF), в частности соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей EGF-семейства рецепторных тирозинкиназ, таких как рецептор EGF, ErbB2, ErbB3 и ErbB4, или связываются с EGF или EGF-родственными лигандами, такие как CP 358774, ZD 1839, ZM 105180; трастузумаб (Herceptin™), цетуксимаб (Erbitux™), Иресса (Iressa®), Тарцева (Tarceva®), OSI-774, Cl-1033, EKB-569, GW-2016, E1.1, E2.4, E2.5, E6.2, E6.4, E2.11, E6.3 или E7.6.3 и производные 7H-пирроло-[2,3-d]пиримидина; m) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецептора c-Met, такие как соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность c-Met, в частности соединения, которые ингибируют киназную активность рецептора c-Met, или антитела, которые нацелены на внеклеточный домен c-Met или связываются с HGF, n) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие киназную активность одного или нескольких представителей семейства JAK (JAK1/JAK2/JAK3/TYK2 и/или пан-JAK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, SB-1578, барицитиниб, пакритиниб, момелотиниб, VX-509, AZD-1480, TG-101348, тофацитиниб и руксолитиниб; o) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие киназную активность киназы PI3 (PI3K), включая, но не ограничиваясь ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб; и q) соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие сигнальные эффекты путей белка Hedgehog (Hh) или рецептора Smoothened (SMO), включая, но не ограничиваясь ими, циклопамин, висмодегиб, итраконазол, эрисмодегиб и IPI-926 (саридегиб).

[00327] В контексте настоящего описания термин «ингибитор PI3K» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении одного или более ферментов семейства фосфатидилинозитол-3-киназ, включая, но не ограничиваясь ими, PI3Kα, PI3Kγ, PI3Kδ, PI3Kβ, PI3K-C2α, PI3K-C2β, PI3K-C2γ, Vps34, p110-α, p110-β, p110-γ, p110-δ, p85-α, p85-β, p55-γ, p150, p101 и p87. Примеры ингибиторов PI3K, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются ими, ATU-027, SF-1126, DS-7423, PBI-05204, GSK-2126458, ZSTK-474, бупарлисиб, пиктрелисиб, PF-4691502, BYL-719, дактолисиб, XL-147, XL-765 и иделалисиб.

[00328] В контексте настоящего описания термин «ингибитор BTK» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы Брутона (BTK), включая, но не ограничиваясь ими, AVL-292 и ибрутиниб.

[00329] В контексте настоящего описания термин «ингибитор SYK» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназы селезенки (SYK), включая, но не ограничиваясь ими, PRT-062070, R-343, R-333, Excellair, PRT-062607 и фостаматиниб.

[00330] В контексте настоящего описания термин «ингибитор Bcl-2» включает, но не ограничивается ими, соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении белка В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2), включая, но не ограничиваясь ими, ABT-199, ABT-731, ABT-737, апогоссипол, ингибиторы пан-Bcl-2 от Ascenta, куркумин (и его аналоги), двойные ингибиторы Bcl-2/Bcl-xL (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals), Genasense (G3139), HA14-1 (и его аналоги; см. WO2008118802), навитоклакс (и его аналоги, см. US7390799), NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University), обатоклакс (и его аналоги, см. WO2004106328), S-001 (Gloria Pharmaceuticals), соединения серии TW (Мичиганский университет) и венетоклакс. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой лекарственное средство в виде малой молекулы. В некоторых вариантах реализации ингибитор Bcl-2 представляет собой пептидомиметик.

[00331] Другие примеры соединений, ингибирующих BTK, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2008039218 и WO2011090760, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00332] Другие примеры соединений, ингибирующих SYK, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2003063794, WO2005007623 и WO2006078846, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00333] Другие примеры соединений, ингибирующих PI3K, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2004019973, WO2004089925, WO2007016176, US8138347, WO2002088112, WO2007084786, WO2007129161, WO2006122806, WO2005113554 и WO2007044729, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00334] Другие примеры соединений, ингибирующих JAK, и состояний, которые можно лечить такими соединениями в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, можно найти в WO2009114512, WO2008109943, WO2007053452, WO2000142246 и WO2007070514, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

[00335] Другие антиангиогенные соединения включают соединения, активность которых опосредована другим механизмом, например, не связанным с ингибированием протеинкиназы или липидкиназы, например, талидомид (Thalomid™) и TNP-470.

[00336] Примеры ингибиторов протеасом, подходящих для применения в комбинации с соединениями согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб, дисульфирам, эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG), салиноспорамид A, карфилзомиб, ONX-0912, CEP-18770 и MLN9708.

[00337] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеинфосфатазы или липидфосфатазы, представляют собой, например, ингибиторы фосфатазы 1, фосфатазы 2A или CDC25, такие как окадаевая кислота или ее производное.

[00338] Соединения, которые индуцируют процессы дифференцировки клеток, включают, но не ограничиваются ими, ретиноевую кислоту, α- или δ-токоферол или α-γ- или δ-токотриенол.

[00339] В настоящем документе термин «ингибитор циклооксигеназы» включает, но не ограничивается ими, ингибиторы Cox-2, 5-алкилзамещенную 2-ариламинофенилуксусную кислоту и ее производные, такие как целекоксиб (Celebrex™), рофекоксиб (Vioxx™),

эторикоксиб, валдекоксиб или 5-алкил-2-ариламинофенилуксусная кислота, такая как 5-метил-2-(2'-хлор-6'-фторанилино)фенилуксусная кислота, лумиракоксиб.

[00340] В настоящем документе термин «бисфосфонаты» включает, но не ограничивается ими, этридоновую, клодроновую, тилудроновую, памидроновую, алендроновую, ибандроновую, ризедроновую и золедроновую кислоты. Этридоновая кислота представлена на рынке под торговым названием Didronel™. Клодроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bonefos™. Тилудроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Skelid™. Памидроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Aredia™. Алендроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Fosamax™. Ибандроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Bondranat™. Ризедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Actonel™. Золедроновая кислота представлена на рынке под торговым названием Zometa™. Термин «ингибиторы mTOR» относится к соединениям, которые ингибируют мишень рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) и которые обладают антипролиферативной активностью, таким как сиролимус (Rapamune®), эверолимус (Certican™), CCI-779 и ABT578.

[00341] В настоящем документе термин «ингибитор гепараназы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют деградацию сульфата гепарина. Термин включает, но не ограничивается им, PI-88. В настоящем документе термин «модификатор биологического ответа» относится к лимфокину или интерферонам.

[00342] В настоящем документе термин «ингибитор онкогенных изоформ Ras», таких как H-Ras, K-Ras или N-Ras, относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют онкогенную активность Ras; например, «ингибитор фарнезилтрансферазы», такой как L-744832, DK8G557 или R115777 (Zarnestra™). В настоящем документе термин «ингибитор теломеразы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность теломеразы, представляют собой, в частности, соединения, которые ингибируют рецептор теломеразы, такой как теломестатин.

[00343] В настоящем документе термин «ингибитор метионинаминопептидазы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность

метионинаминопептидазы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность метионинаминопептидазы, включают, но не ограничиваются ими, бенгамид или его производное.

[00344] В настоящем документе термин «ингибитор протеасомы» относится к соединениям, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность протеасомы, включают, но не ограничиваются ими, бортезомиб (Velcade™) и MLN 341.

[00345] В настоящем документе термин «ингибитор матриксной металлопротеиназы» (или «ингибитор MMP») включает, но не ограничивается ими, ингибиторы из классов пептидомиметиков коллагена и непептидомиметиков, производные тетрациклина, например гидроксаматный пептидомиметический ингибитор батимастат и его перорально биодоступный аналог маримастат (BB-2516), приномастат (AG3340), метастат (NSC 683551), BMS-279251, BAY 12-9566, TAA211, MMI270B или AAJ996.

[00346] В настоящем документе термин «соединения, применяемые для лечения онкогематологических заболеваний» включает, но не ограничивается ими, ингибиторы FMS-подобной тирозинкиназы, которые представляют собой соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R); интерферон, 1-β-D-арабинофуранозилцитозин (ara-C) и бисульфан; ингибиторы ALK, которые представляют собой соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность киназы анапластической лимфомы (ALK), и ингибиторы Bcl-2.

[00347] Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность рецепторов FMS-подобной тирозинкиназы (Flt-3R), представляют собой, в частности, соединения, белки или антитела, которые ингибируют представителей Flt-3R-семейства рецепторных киназ, такие как PKC412, мидостаурин, производное стауроспорина, SU11248 и MLN518.

[00348] В настоящем документе термин «ингибиторы HSP90» включает, но не ограничивается ими, соединения, нацеленные на, уменьшающие или ингибирующие АТФазную активность, присущую HSP90; участвующие в деградации зависимых от HSP90 белков, нацеленные на них, уменьшающие их количество или ингибирующие их посредством убиквитинин-протеасомного пути. Соединения, таргетирующие, снижающие или ингибирующие АТФазную активность HSP90, представляют собой, в частности,

соединения, белки или антитела, которые ингибируют АТФазную активность HSP90, такие как 17-аллиламино-17-деметоксигелданамицин (17AAG), производное гелданамицина; другие родственные гелданамицину соединения; радицикол и ингибиторы HDAC.

[00349] В настоящем документе термин «антипролиферативные антитела» включает, но не ограничивается ими, трастузумаб (Герцептин™), трастузумаб-DM1, эрбитукс, бевацизумаб (Avastin™), ритуксимаб (Rituxan®), антитело PRO64553 (против CD40) и 2C4. Под антителами подразумевают интактные моноклональные антитела, поликлональные антитела, полиспецифические антитела, полученные по меньшей мере из 2 интактных антител, и фрагменты антител при условии, что они демонстрируют желаемую биологическую активность.

[00350] Для лечения острого миелоидного лейкоза (ОМЛ) соединения согласно настоящему изобретению могут быть применены в комбинации со стандартными методами лечения лейкоза, в частности, в комбинации с методами лечения, используемыми для лечения ОМЛ. В частности, соединения согласно настоящему изобретению могут быть введены в комбинации, например, с ингибиторами фарнезилтрансферазы и/или другими лекарственными средствами, подходящими для применения для лечения ОМЛ, такими как даунорубицин, адриамицин, Ara-C, VP-16, тенипозид, митоксантрон, идарубицин, карбоплатин и PKC412. В некоторых вариантах реализации настоящего изобретения предложен способ лечения ОМЛ, связанного с внутренними тандемными дупликациями (ITD) и/или мутацией D835Y, включающий введение соединения согласно настоящему изобретению совместно с одним или более ингибиторами FLT3. В некоторых вариантах реализации ингибиторы FLT3 выбраны из квизартиниба (AC220), производного стауроспорина (например, мидостаурина или лестауртиниба), сорафениба, тандутиниба, LY- 2401401, LS-104, EB-10, фамитиниба, NOV-110302, NMS-P948, AST-487, G-749, SB-1317, S-209, SC-110219, AKN-028, федратиниба, тозасертиба и сунитиниба. В некоторых вариантах реализации ингибиторы FLT3 выбраны из квизартиниба, мидостаурина, лестауртиниба, сорафениба и сунитиниба.

[00351] Другие противолейкозные соединения включают, например, Ara-C, аналог пиримидина, который представляет собой 2'-альфа-гидроксирибозное (арабинозидное) производное дезоксицитидина. Также включены пуриновый аналог гипоксантина, 6-

меркаптопурин (6-MP) и флударабина фосфат. Соединения, которые нацелены на, уменьшают или ингибируют активность гистондеацетилазы (HDAC), такие как бутират натрия и субероиланилидгидроксамовая кислота (SAHA), ингибируют активность ферментов, известных как гистондеацетилазы. Конкретные ингибиторы HDAC включают MS275, SAHA, FK228 (ранее FR901228), трихостатин A и соединения, раскрытые в патенте США 6555065, включающие, но не ограничивающиеся ими, N-гидрокси-3-[4-[[[2-(2-метил-1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль и N-гидрокси-3-[4-[(2-гидроксиэтил){2-(1H-индол-3-ил)этил]амино]метил]фенил]-2E-2-пропенамид или его фармацевтически приемлемую соль, в частности, лактатную соль. В настоящем документе «антагонисты рецептора соматостатина» относятся к соединениям, которые нацелены на, воздействуют на или ингибируют рецептор соматостатина, такие как октреотид и SOM230. «Подходы, основанные на поражении опухолевой клетки» относятся к таким подходам, как ионизирующее излучение. Термин «ионизирующее излучение», упомянутый выше и далее, означает ионизирующее излучение, которое имеет место в виде либо электромагнитного излучения (такого как рентгеновские лучи и гамма-лучи), либо частиц (таких как альфа- и бета-частицы). Ионизирующее излучение используется в лучевой терапии, но не ограничивается этим, и известно в данной области техники. См. Hellman, Principles of Radiation Therapy в Cancer: Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993).

[00352] Также включены вещества, связывающие EDG, и ингибиторы рибонуклеотидредуктазы. Термин «вещества, связывающие EDG» в настоящем документе относится к классу иммуносупрессоров, которые модулируют рециркуляцию лимфоцитов, таких как FTY720. Термин «ингибиторы рибонуклеотидредуктазы» относится к пиримидиновым или пуриновым нуклеозидным аналогам, включающим, но не ограничивающимся ими, флударабин и/или цитозинарабинозид (ara-C), 6-тиогуанин, 5-фторурацил, кладрибин, 6-меркаптопурин (в частности, в комбинации с ara-C против ОЛЛ) и/или пентостатином. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы представляют собой, в частности, гидроксимочевину или производные 2-гидрокси-1H-изоиндол-1,3-диона.

[00353] Также включены, в частности, такие соединения, белки или моноклональные антитела против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), как 1-(4-хлоранилино)-4-(4-

пиридилметил)фталазин или его фармацевтически приемлемая соль, сукцинат 1-(4-хлоранилино)-4-(4-пиридилметил)фталазина; Angiostatin™; Endostatin™; амиды антраниловой кислоты; ZD4190; ZD6474; SU5416; SU6668; бевацизумаб; или антитела против VEGF или антитела против рецептора VEGF, такие как rhuMAb и RHUFab, аптамер VEGF, такой как Макугон (Macugon); ингибиторы FLT-4, ингибиторы FLT-3, антитело IgGI против VEGFR-2, ангиозим (RPI 4610) и бевацизумаб (Avastin™).

[00354] «Фотодинамическая терапия» в настоящем документе относится к терапии, в которой для лечения или предотвращения раковых заболеваний применяют некоторые химические вещества, известные как фотосенсибилизирующие соединения. Примеры фотодинамической терапии включают лечение такими соединениями как Visudyne™ и порфимер натрия.

[00355] «Ангиостатические стероиды» в настоящем документе относятся к соединениям, которые блокируют или ингибируют ангиогенез, таким как, например, анекортав, триамцинолон, гидрокортизон, 11-α-эпигидрокортизол, кортексолон, 17α-гидроксипрогестерон, кортикостерон, дезоксикортикостерон, тестостерон, эстрон и дексаметазон.

[00356] Имплантаты, содержащие кортикостероиды, относятся к соединениям, таким как флуоцинолон и дексаметазон.

[00357] Другие химиотерапевтические соединения включают, но не ограничиваются ими, алкалоиды растений, гормональные соединения и антагонисты; модификаторы биологического ответа, предпочтительно лимфокины или интерфероны; антисмысловые олигонуклеотиды или производные олигонуклеотидов; шРНК или миРНК; или прочие соединения или соединения с другим или неизвестным механизмом действия.

[00358] Соединения согласно настоящему изобретению также подходят в качестве сопутствующих терапевтических соединений для применения в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхолитические или антигистаминные лекарственные вещества, в частности, при лечении обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как упомянутые ранее в настоящем документе, например, в качестве веществ, повышающих терапевтическую активность таких лекарственных средств или в качестве средства снижения требуемой дозировки или уменьшения потенциальных побочных эффектов таких лекарственных

средств. Соединение согласно настоящему изобретению может быть смешано с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции, или его можно вводить отдельно, до, одновременно или после другого лекарственного вещества. Соответственно, настоящее изобретение включает комбинацию соединения согласно настоящему изобретению, описанного выше в настоящем документе, с противовоспалительным, бронхолитическим, антигистаминным или противокашлевым лекарственным веществом, причем указанное соединение согласно настоящему изобретению и указанное лекарственное вещество находятся в одной и той же или разных фармацевтических композициях.

[00359] Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будесонид, беклометазона дипропионат, флутиказона пропионат, циклесонид или мометазона фуроат; нестероидные агонисты глюкокортикоидных рецепторов; антагонисты LTB4, такие как LY293111, CGS025019C, CP-195543, SC-53228, BIIL 284, ONO 4057, SB 209247; антагонисты LTD4, такие как монтелукаст и зафирлукаст; ингибиторы ФДЭ4, такие как циломиласт (Ariflo® GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SeICID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo); агонисты A2a; антагонисты A2b и агонисты бета2-адренергических рецепторов, такие как альбутерол (сальбутамол), метапротеренол, тербуталин, сальметерол, фенотерол, прокатерол и, в частности, формотерол и его фармацевтически приемлемые соли. Подходящие бронхолитические лекарственные средства включают антихолинергические или антимускариновые соединения, в частности, ипратропия бромид, окситропия бромид, соли тиотропия и CHF 4226 (Chiesi) и гликопирролат.

[00360] Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают цетиризина гидрохлорид, ацетаминофен, клемастина фумарат, прометазин, лоратадин, дезлоратадин, дифенгидрамина и фексофенадина гидрохлорид, акривастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и терфенадин.

[00361] Другие подходящие для применения комбинации соединений согласно настоящему изобретению с противовоспалительными лекарственными средствами

представляют собой комбинации с антагонистами рецепторов хемокинов, например CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в частности антагонистами CCR-5, такими как антагонисты SC-351125, SCH-55700 и SCH-D от Schering-Plough и антагонисты от Takeda, такие как N-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5H-бензоциклогептен-8-ил]карбонил]амино]фенил]метил]тетрагидро-N,N-диметил-2H-пиран-4-аминия хлорид (TAK-770).

[00362] Структура активных соединений, указанных под кодовыми номерами, непатентованными или торговыми названиями, может быть взята из современного издания стандартного справочника «The Merck Index» или из баз данных, например Patents International (например, IMS World Publications).

Иллюстративные иммуноонкологические агенты

[00363] В некоторых вариантах реализации один или более других терапевтических агентов представляют собой иммуноонкологический агент. В контексте настоящего описания термин «иммуноонкологический агент» относится к агенту, который является эффективным для усиления, стимуляции и/или положительной регуляции иммунных ответов у субъекта. В некоторых вариантах реализации введение иммуноонкологического агента с соединением согласно настоящему изобретению обеспечивает синергический эффект при лечении рака.

[00364] Иммуноонкологической агент может представлять собой, например, низкомолекулярное лекарственное средство, антитело, или биологический агент, или малую молекулу. Примеры биологических иммуноонкологических агентов включают, но не ограничиваются ими, вакцины против рака, антитела и цитокины. В некоторых вариантах реализации антитело представляет собой моноклональное антитело. В некоторых вариантах реализации моноклональное антитело является гуманизированным или человеческим.

[00365] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой (i) агонист стимулирующего (в том числе костимулирующего) рецептора или (ii) антагонист ингибитора (в том числе коингибитора) сигнала на Т-клетках, оба из которых приводят к появлению антигенспецифичных ответов Т-клеток.

[00366] Некоторые из стимулирующих и ингибирующих молекул представляют собой члены суперсемейства иммуноглобулинов (IgSF). Важным семейством мембранносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство B7, которое включает в себя B7-1, B7-2, B7-H1 (PD-L1), B7-DC (PD-L2), B7-H2 (ICOS-L), B7-H3, B7-H4, B7-H5 (VISTA) и B7-H6. Другим семейством мембранносвязанных лигандов, которые связываются с костимулирующими или коингибирующими рецепторами, является семейство молекул TNF, представители которого связываются с родственными представителями семейства рецепторов TNF, которые включают CD40 и CD40L, OX-40, OX-40L, CD70, CD27L, CD30, CD30L, 4-1BBL, CD137 (4-1BB), TRAIL/Apo2-L, TRAILR1/DR4, TRAILR2/DR5, TRAILR3, TRAILR4, OPG, RANK, RANKL, TWEAKR/Fn14, TWEAK, BAFFR, EDAR, XEDAR, TACI, APRIL, BCMA, LTβR, LIGHT, DcR3, HVEM, VEGI/TL1A, TRAMP/DR3, EDAR, EDA1, XEDAR, EDA2, TNFR1, лимфотоксин α/TNFβ, TNFR2, TNFα, LTβR, лимфотоксин α1β2, FAS, FASL, RELT, DR6, TROY, NGFR.

[00367] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой цитокин, который ингибирует активацию Т-клеток (например, IL-6, IL-10, TGF-β, VEGF и другие иммуносупрессивные цитокины), или цитокин, который стимулирует активацию Т-клеток, для стимуляции иммунного ответа.

[00368] В некоторых вариантах реализации комбинация соединения согласно настоящему изобретению и иммуноонкологического агента может стимулировать ответы Т-клеток. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой: (i) антагонист белка, который ингибирует активацию Т-клеток (например, ингибиторы иммунных контрольных точек), такого как CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, LAG-3, TIM-3, галектин 9, CEACAM-1, BTLA, CD69, галектин-1, TIGIT, CD113, GPR56, VISTA, 2B4, CD48, GARP, PD1H, LAIR1, TIM-1 и TIM-4; или (ii) агонист белка, который стимулирует активацию Т-клеток, такого как B7-1, B7-2, CD28, 4-1BB (CD137), 4-1BBL, ICOS, ICOS-L, OX40, OX40L, GITR, GITRL, CD70, CD27, CD40, DR3 и CD28H.

[00369] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист ингибирующих рецепторов на NK-клетках или агонисты активирующих рецепторов на NK-клетках. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист KIR, такой как лирилумаб.

[00370] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, который ингибирует или деплетирует макрофаги или моноциты, включая, но не ограничиваясь ими, антагонисты CSF-1R, такие как антитела-антагонисты CSF-1R, включая RG7155 (WO11/70024, WO11/107553, WO11/131407, WO13/87699, WO13/119716, WO13/132044) или FPA-008 (WO11/140249; WO13169264; WO14/036357).

[00371] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из агонистических агентов, которые лигируют положительные костимулирующие рецепторы, блокирующих агентов, которые ослабляют передачу сигнала через ингибирующие рецепторы, антагонистов и одного или более агентов, которые системно увеличивают частоту противоопухолевых Т-клеток, агентов, которые нарушают ярко выраженные иммунносупрессивные пути в микроокружении опухоли (например, блокируют вовлечение ингибирующих рецепторов (например, взаимодействия PD-L1/PD-1), деплетируют или ингибируют регуляторные Т-клетки (Tregs) (например, с применением анти-CD25 моноклонального антитела (например, даклизумаба) или путем деплеции *ex vivo* с помощью гранул с анти-CD25 антителом), ингибируют метаболические ферменты, такие как IDO, или обращают вспять/предотвращают анергию или истощение Т-клеток), и агентов, которые запускают врожденную иммунную активацию и/или воспаление в локализациях опухоли.

[00372] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антагонист CTLA-4 представляет собой антитело-антагонист CTLA-4. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист CTLA-4 представляет собой YERVOY (ипилимумаб) или тремелимумаб.

[00373] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 вводят путем инфузии. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело или его антигенсвязывающую часть, которая специфически связывается с рецептором программируемой смерти-1 (PD-1) и ингибирует активность PD-1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-1 представляет собой антитело-антагонист PD-1. В некоторых вариантах реализации антитело-антагонист PD-1 представляет собой OPDIVO (ниволумаб), KEYTRUDA (пембролизумаб) или MEDI-0680

(AMP-514; WO2012/145493). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент может представлять собой пидилизумаб (CT-011). В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой рекомбинантный белок, состоящий из внеклеточного домена PD-L2 (B7-DC), слитого с Fc-частью IgG1, который называется AMP-224.

[00374] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антагонист PD-L1 представляет собой антитело-антагонист PD-L1. В некоторых вариантах реализации антитело к PD-L1 представляет собой MPDL3280A (RG7446; WO2010/077634), дурвалумаб (MEDI4736), BMS-936559 (WO2007/005874) и MSB0010718C (WO2013/79174).

[00375] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антагонист LAG-3 представляет собой антитело-антагонист LAG-3. В некоторых вариантах реализации антитело к LAG3 представляет собой BMS-986016 (WO10/19570, WO14/08218), или IMP-731, или IMP-321 (WO08/132601, WO009/44273).

[00376] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD137 (4-1BB). В некоторых вариантах реализации агонист CD137 (4-1BB) представляет собой антитело-агонист CD137. В некоторых вариантах реализации антитело к CD137 представляет собой урелумаб или PF-05082566 (WO12/32433).

[00377] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист GITR. В некоторых вариантах реализации агонист GITR представляет собой антитело-агонист GITR. В некоторых вариантах реализации антитело к GITR представляет собой BMS-986153, BMS-986156, TRX-518 (WO006/105021, WO009/009116), или MK-4166 (WO11/028683).

[00378] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист индоламин-(2,3)-диоксигеназы (IDO). В некоторых вариантах реализации антагонист IDO выбран из эпакадостата (INCB024360, Incyte), индоксимода (NLG-8189, NewLink Genetics Corporation), капматиниба (INC280, Novartis), GDC-0919 (Genentech/Roche), PF-06840003 (Pfizer), BMS:F001287 (Bristol-Myers Squibb), Phy906/KD108 (Phytoceutica), фермента, который расщепляет кинуренин (Kynase,

компания Ikena Oncology, ранее известная как Kyn Therapeutics), и NLG-919 (WO09/73620, WO009/1156652, WO11/56652, WO12/142237).

[00379] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист OX40. В некоторых вариантах реализации агонист OX40 представляет собой антитело-агонист OX40. В некоторых вариантах реализации антитело к OX40 представляет собой MEDI-6383 или MEDI-6469.

[00380] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист OX40L. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой антитело-антагонист OX40. В некоторых вариантах реализации антагонист OX40L представляет собой RG-7888 (WO06/029879).

[00381] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD40. В некоторых вариантах реализации агонист CD40 представляет собой антитело-агонист CD40. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации антагонист CD40 представляет собой антитело-антагонист CD40. В некоторых вариантах реализации антитело к CD40 представляет собой лукатумумаб или дацетузумаб.

[00382] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агонист CD27. В некоторых вариантах реализации агонист CD27 представляет собой антитело-агонист CD27. В некоторых вариантах реализации антитело к CD27 представляет собой варлилумаб.

[00383] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой MGA271 (к B7H3) (WO11/109400).

[00384] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой абаговомаб, адекатумумаб, афутузумаб, алемтузумаб, анатумомаб мафенатокс, аполизумаб, атезолимаб, авелумаб, блинатумомаб, BMS-936559, катумаксомаб, дурвалумаб, эпакадостат, эпратузумаб, индоксимод, инотузумаб озогамицин, интелумумаб, ипилимумаб, изатуксимаб, ламбролизумаб, MED14736, MPDL3280A, ниволумаб, обинутузумаб, окаратузумаб, офатумумаб, олататумаб, пембролизумаб, пидилизумаб, ритуксимаб, тицилимумаб, самализумаб или тремелимумаб.

[00385] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой иммуностимулирующий агент. Например, антитела, блокирующие ось ингибирования PD-1 и PD-L1, могут запускать активированные опухолереактивные Т-клетки и, как было показано в клинических испытаниях, индуцируют устойчивые противоопухолевые ответы в случае все большего числа гистологических разновидностей опухолей, включая некоторые типы опухолей, которые традиционно не считались чувствительными к иммунотерапии. См., например, Okazaki, T. *et al.* (2013) Nat. Immunol. 14, 1212–1218; Zou *et al.* (2016) Sci. Transl. Med. 8. Анти-PD-1 антитело ниволумаб (OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb, также известный как ONO-4538, MDX1106 и BMS-936558) продемонстрировало способность к улучшению общей выживаемости у пациентов с почечно-клеточной карциномой (ПКК), у которых происходило прогрессирование заболевания во время или после предварительной антиангиогенной терапии.

[00386] В некоторых вариантах реализации иммуномодулирующее терапевтическое средство специфически индуцирует апоптоз опухолевых клеток. Разрешенные к медицинскому применению иммуномодулирующие терапевтические средства, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают помалидомид POMALYST®, Celgene); леналидомид (REVLIMID®, Celgene); ингенол мебутат (PICATO®, LEO Pharma).

[00387] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой вакцину против рака. В некоторых вариантах реализации указанная вакцина против рака выбрана из сипулейцела-Т (PROVENGE®, Dendreon/Valeant Pharmaceuticals), который был одобрен для лечения бессимптомного или минимально симптомного метастатического кастрационно-резистентного (гормоно-рефрактерного) рака предстательной железы; и талимогена лагерпарепвека (IMLYGIC®, BioVex/Amgen, ранее известного как T-VEC), генетически модифицированной онколитической вирусной терапии, одобренной для лечения неоперабельных кожных, подкожных и узловых поражений при меланоме. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из онколитической вирусной терапии, такой как пексастимоген девацирепвек (PexaVec/JX-594, SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), лишенный тимидинкиназы (TK) вирус осповакцины, модифицированный для экспрессии GM-CSF,

при гепатоцеллюлярной карциноме (NCT02562755) и меланоме (NCT00429312); пелареорепа (REOLYSIN®, Oncolytics Biotech), вариант респираторно-кишечного орфанного вируса (реовируса), который не реплицируется в клетках, которые не являются RAS-активированными, при многочисленных раковых заболеваниях, включая колоректальный рак (NCT01622543); рак предстательной железы (NCT01619813); плоскоклеточный рак головы и шеи (NCT01166542); аденокарциному поджелудочной железы (NCT00998322) и немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) (NCT 00861627); энаденотуцирев (NG-348, PsiOxus, ранее известный как ColoAd1), аденовирус, модифицированный для экспрессии полноразмерного CD80 и фрагмента антитела, специфичного к белку CD3 Т-клеточного рецептора, при раке яичников (NCT02028117); метастатических или распространенных эпителиальных опухолях, таких как колоректальный рак, рак мочевого пузыря, плоскоклеточная карцинома головы и шеи и рак слюнных желез (NCT02636036); ONCOS-102 (Targovax/ранее Oncos), аденовирус, модифицированный для экспрессии GM-CSF, при меланоме (NCT03003676) и перитонеальном заболевании, колоректальном раке или раке яичников (NCT02963831); GL-ONC1 (GLV-1h68/GLV-1h153, Genelux GmbH), вирусы осповакцины, модифицированные для экспрессии бета-галактозидазы (бета-гал)/бета-глюкуронидазы или бета-гал/натрий-йодидного симпортера человека (hNIS), соответственно, которые были изучены при перитонеальном карциноматозе (NCT01443260); раке фаллопиевых труб, раке яичников (NCT 02759588); или CG0070 (Cold Genesys), аденовирус, модифицированный для экспрессии GM-CSF, при раке мочевого пузыря (NCT02365818).

[00388] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из JX-929 (SillaJen/ранее Jennerex Biotherapeutics), вируса осповакцины, лишенного TK и фактора роста осповакцины, модифицированного для экспрессии цитозиндезаминазы, которая способна превращать пролекарство 5-фторцитозин в цитотоксическое лекарственное средство 5-фторурацил; TG01 и TG02 (Targovax/ранее Oncos), иммунотерапевтических агентов на основе пептидов, нацеленных на плохо поддающиеся лечению мутации RAS; и TILT-123 (TILT Biotherapeutics), модифицированного аденовируса, обозначаемого: Ad5/3-E2F-delta24-hTNFα-IRES-hIL20; и VSV-GP (ViraTherapeutics), вируса везикулярного стоматита (ВВС), модифицированного для экспрессии гликопротеина (ГП) вируса лимфоцитарного хориоменингита (ВЛХМ),

который может быть дополнительно модифицирован для экспрессии антигенов, предназначенных для усиления антигенспецифического ответа $CD8^+$ Т-клеток.

[00389] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой Т-клетку, модифицированную для экспрессии химерного антигенного рецептора или CAR. Т-клетки, модифицированные для экспрессии такого химерного антигенного рецептора, называются CAR-Т-клетки.

[00390] CAR сконструируваны так, что состоят из связывающих доменов, которые могут быть получены из природных лигандов, одноцепочечных вариабельных фрагментов (scFv), полученных из моноклональных антител, специфичных к антигенам клеточной мембраны, слитых с эндодоменами, которые представляют собой функциональный конец рецептора Т-клетки (ТКР), такие как CD3-дзета сигнальный домен от ТКР, который способен генерировать сигнал активации в Т-лимфоцитах. При связывании с антигенами такие CAR встраиваются в эндогенные сигнальные пути в клетке-эффекторе и генерируют активирующие сигналы, подобные тем, которые инициированы комплексом ТКР.

[00391] Например, в некоторых вариантах реализации CAR-Т-клетка представляет собой одну из тех, что описаны в патенте США 8906682 (June *et al.*; полностью включен в настоящее описание посредством ссылки), в котором раскрыты CAR-Т-клетки, модифицированные таким образом, чтобы содержать внеклеточный домен, содержащий антигенсвязывающий домен (такой как домен, который связывается с CD19), слитый с внутриклеточным сигнальным доменом дзета-цепи комплекса Т-клеточного антигенного рецептора (таким как CD3-дзета). При экспрессии в Т-клетке CAR способен перенаправлять распознавание антигена на основании антигенсвязывающей специфичности. В случае CD19 антиген экспрессируется в злокачественных В-клетках. На данный момент проводится более 200 клинических исследований с применением CAR-Т в широком ряде показаний. [https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1].

[00392] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой активатор ретиноевого орфанного рецептора γ (RORγt). RORγt представляет собой фактор транскрипции, играющий ключевую роль в дифференциации и поддержании эффекторных субпопуляций CD4+ (Th17) и CD8+ (Tc17) Т-клеток типа 17, а также в дифференциации естественных субпопуляций иммунных клеток, выделяющих IL-17,

таких как клетки NK. В некоторых вариантах реализации активатор RORγt представляет собой LYC-55716 (лицера), который на текущий момент проходит оценку в клинических исследованиях при лечении солидных опухолей (NCT02929862).

[00393] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой агонист или активатор толл-подобного рецептора (TLR). Подходящие активаторы TLR включают агонист или активатор TLR9, такой как SD-101 (Динавакс). SD-101 представляет собой иммуностимулирующий CpG, который исследуют при В-клеточной, фолликулярной и других лимфомах (NCT02254772). Агонисты или активаторы TLR8, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают мотолимод (VTX-2337, VentiRx Pharmaceuticals), который исследуют при плоскоклеточном раке головы и шеи (NCT02124850) и раке яичников (NCT02431559).

[00394] Другие иммуноонкологические агенты, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), анти-CD137 моноклональное антитело; варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), анти-CD27 моноклональное антитело; BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), анти-OX40 моноклональное антитело; лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma, Bristol-Myers Squibb), анти-KIR моноклональное антитело; монализумаб (IPH2201, Innate Pharma, AstraZeneca), анти-NKG2A моноклональное антитело; андекаликсимаб (GS-5745, Gilead Sciences), анти-MMP9 антитело; MK-4166 (Merck & Co.), анти-GITR моноклональное антитело.

[00395] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент выбран из элотузумаба, мифамуртида, агониста или активатора толл-подобного рецептора и активатора RORγt.

[00396] В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий препарат представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 15 (rhIL-15). rhIL-15 был исследован в клинической практике для лечения меланомы и почечно-клеточной карциномы (NCT01021059 и NCT01369888), а также лейкозов (NCT02689453). В некоторых вариантах реализации иммуностимулирующий агент представляет собой рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12). В некоторых вариантах реализации иммунотерапевтическое средство на основе IL-15 представляет собой гетеродимерный IL-15 (hetIL-15, Novartis/Admune), сливной комплекс, состоящий из

синтетической формы эндогенного IL-15 в комплексе с растворимой связывающей белок IL-15 альфа-цепью рецептора IL-15 (IL15:sIL-15RA), который был изучен в клинических исследованиях фазы I при меланоме, почечно-клеточной карциноме, немелкоклеточном раке легкого и плоскоклеточной карциноме головы и шеи (NCT02452268). В некоторых вариантах реализации рекомбинантный человеческий интерлейкин 12 (rhIL-12) представляет собой NM-IL-12 (Neumedicines, Inc.), NCT02544724 или NCT02542124.

[00397] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из вариантов, описанных в публикации Jerry L. Adams *et al.*, «Big opportunities for small molecules in immuno-oncology», Cancer Therapy **2015**, Vol. 14, pages 603-622, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из примеров, описанных в таблице 1 публикации Jerry L. Adams *et al.* В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой малую молекулу, нацеленную на иммуноонкологическую мишень, выбранную из вариантов, перечисленных в таблице 2 публикации Jerry L. Adams *et al.* В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой низкомолекулярный агент, выбранный из вариантов, перечисленных в таблице 2 публикации Jerry L. Adams *et al.*

[00398] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из низкомолекулярных иммуноонкологических агентов, описанных в публикации Peter L. Toogood, «Small molecule immuno-oncology therapeutic agents», Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters **2018**, Vol. 28, pages 319-329, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой агент, нацеленный на сигнальные пути, описанные в публикации Peter L. Toogood.

[00399] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент выбран из вариантов, описанных в публикации Sandra L. Ross et al., «Bispecific T cell engager (BITE®) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing», PLoS ONE 12(8): e0183390, полное содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой конструкцию на основе антитела, представляющего собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE®). В некоторых вариантах реализации конструкция на

основе антитела, представляющего собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE®), представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела к CD19/CD3. В некоторых вариантах реализации конструкция на основе антитела, представляющего собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE®), представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела к EGFR/CD3. В некоторых вариантах реализации конструкция на основе антитела, представляющего собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE®), активирует Т-клетки. В некоторых вариантах реализации конструкция на основе антитела, представляющего собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE®), активирует Т-клетки, которые высвобождают цитокины, индуцирующие положительную регуляцию фактора межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) и FAS на клетках-свидетелях. В некоторых вариантах реализации конструкция на основе антитела, представляющего собой привлекающий Т-клетки биспецифический активатор (BITE®), активирует Т-клетки, что приводит к индуцированию лизиса клеток-свидетелей. В некоторых вариантах реализации клетки-свидетели находятся в солидных опухолях. В некоторых вариантах реализации клетки-свидетели, подвергающиеся лизису, находятся вблизи BITE®-активированных Т-клеток. В некоторых вариантах реализации клетки-свидетели содержат раковые клетки, не содержащие опухолеассоциированных антигенов (OAA). В некоторых вариантах реализации клетки-свидетели содержат раковые клетки, не содержащие EGFR. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой антитело, которое блокирует ось PD-L1/PD1 и/или CTLA4. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой инфильтрующую опухоль Т-клетку, размноженную *ex vivo*. В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой конструкцию на основе биспецифического антитела или химерные антигенные рецепторы (CAR), которые напрямую связывают Т-клетки с опухолеассоциированными поверхностными антигенами (OAA).

Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек

[00400] В некоторых вариантах реализации иммуноонкологический агент представляет собой ингибитор иммунных контрольных точек, описанный в настоящем документе.

[00401] Термин «ингибитор контрольных точек» в контексте настоящего описания относится к агентам, пригодным для предотвращения «ухода» раковых клеток от иммунной системы пациента. Один из основных механизмов дестабилизации иммунной системы против опухоли известен как «Т-клеточное истощение», которое происходит вследствие хронического воздействия антигенов, что приводит к положительной регуляции ингибирующих рецепторов. Данные ингибирующие рецепторы служат контрольными точками иммунного ответа для предотвращения неконтролируемых иммунных реакций.

[00402] PD-1 и коингибирующие рецепторы, такие как антиген 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4, B- и Т-лимфоцитарный аттенюатор (BTLA; CD272), белок 3, содержащий домены Т-клеточного иммуноглобулина и муцина (Tim-3), ген активации лимфоцитов 3 (Lag-3; CD223) и другие часто называют регуляторами контрольных точек. Они действуют как молекулярные «привратники», которые разрешают внеклеточной информации диктовать, следует ли проходить далее прогрессии клеточного цикла и иным внутриклеточным процессам передачи сигнала.

[00403] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой антитело к PD-1. PD-1 связывается с рецептором программируемой смерти клеток 1 (PD-1), чтобы предотвратить связывание указанного рецептора с ингибирующим лигандом PDL-1, таким образом, преодолевая способность опухолей подавлять противоопухолевый иммунный ответ хозяина.

[00404] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой биологическое терапевтическое средство или малую молекулу. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой моноклональное антитело, гуманизированное антитело, полностью человеческое антитело, слитый белок или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек ингибирует белок контрольной точки, выбранный из CTLA-4, PDL1, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов семейства B-7 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек взаимодействует с лигандом белка контрольной точки, выбранного из CTLA-4, PDL1, PDL2, PDl, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD160, CGEN-15049, CHK 1, CHK2, A2aR, лигандов

семейства B-7 или их комбинации. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой иммуностимулирующий агент, фактор роста Т-клеток, интерлейкин, антитело, вакцину или их комбинацию. В некоторых вариантах реализации указанный интерлейкин представляет собой IL-7 или IL-15. В некоторых вариантах реализации указанный интерлейкин представляет собой гликозилированный IL-7. В дополнительном аспекте указанная вакцина представляет собой вакцину на основе дендритных клеток (ДК).

[00405] Ингибиторы контрольных точек включают любой агент, который статистически значимым образом блокирует или ингибирует ингибирующие пути иммунной системы. Такие ингибиторы могут включать низкомолекулярные ингибиторы или могут включать антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, которые связываются с рецепторами иммунных контрольных точек и блокируют или ингибируют их, или антитела, которые связываются с лигандами рецепторов иммунных контрольных точек и блокируют или ингибируют их. Иллюстративные молекулы контрольных точек, которые могут быть мишенями для блокирования или ингибирования, включают, но не ограничиваются ими, CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, B7-H3, B7-H4, BTLA, HVEM, GAL9, LAG3, TIM3, VISTA, KIR, 2B4 (принадлежит к семейству молекул CD2 и экспрессируется на всех NK-клетках, γδ Т-клетках и $CD8^+$ (αβ) Т-клетках памяти), CD160 (также называемая BY55), CGEN-15049, киназы CHK 1 и CHK2, A2aR и различные лиганды семейства B-7. Лиганды семейства B7 включают, но не ограничиваются ими, B7-1, B7-2, B7-DC, B7-H1, B7-H2, B7-H3, B7-H4, B7-H5, B7-H6 и B7-H7. Ингибиторы контрольных точек включают антитела или их антигенсвязывающие фрагменты, другие связывающие белки, биологические терапевтические средства или малые молекулы, которые связываются с и блокируют или ингибируют активность одного или более из CTLA-4, PDL1, PDL2, PD1, BTLA, HVEM, TIM3, GAL9, LAG3, VISTA, KIR, 2B4, CD 160 и CGEN-15049. Иллюстративные ингибиторы иммунных контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, тремелимумаб (антитело, блокирующее CTLA-4), анти-OX40, моноклональное антитело к PD-L1 (анти-B7-H1; MEDI4736), MK-3475 (блокатор PD-1), ниволумаб (анти-PD1 антитело), CT-011 (анти-PD1 антитело), моноклональное антитело к BY55, AMP224 (анти-PDL1 антитело), BMS-936559 (анти-PDL1 антитело), MPLDL3280A (анти-PDL1 антитело), MSB0010718C (анти-PDL1 антитело) и ипилимумаб (анти-CTLA-4

ингибитор контрольных точек). Лиганды белков контрольных точек включают, но не ограничиваются ими, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CD28, CD86 и TIM-3.

[00406] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из антагониста PD-1, антагониста PD-L1 и антагониста CTLA-4. В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из ниволумаба (OPDIVO®), ипилимумаба (YERVOY®) и пембролизумаба (KEYTRUDA®). В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из ниволумаба (анти-PD-1 антитела, OPDIVO®, Bristol-Myers Squibb), пембролизумаба (анти-PD-1 антитела, KEYTRUDA®, Merck), ипилимумаба (анти-CTLA-4 антитела, YERVOY®, Bristol-Myers Squibb), дурвалумаба (анти-PD-L1 антитела, IMFINZI®, AstraZeneca) и атезолизумаба (анти-PD-L1 антитела, TECENTRIQ®, Genentech).

[00407] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек выбран из группы, состоящей из ламбролизумаба (MK-3475), ниволумаба (BMS-936558), пидилизумаба (CT-011), AMP-224, MDX-1105, MEDI4736, MPDL3280A, BMS-936559, ипилимумаба, лирилумаба, IPH2101, пембролизумаба (KEYTRUDA®) и тремелимумаба.

[00408] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек представляет собой REGN2810 (Regeneron), анти-PD-1 антитело, испытанное на пациентах с базальноклеточной карциномой (NCT03132636); НМРЛ (NCT03088540); плоскоклеточной карциномой кожи (NCT02760498); лимфомой (NCT02651662) и меланомой (NCT03002376); пидилизумаб (CureTech), также известный как CT-011, антитело, которое связывается с PD-1, испытанный в клинических исследованиях при диффузной B-крупноклеточной лимфоме и множественной миеломе; авелумаб (BAVENCIO®, Pfizer/Merck KGaA), также известный как MSB0010718C, полностью человеческое анти-PD-L1 антитело IgG1, испытанный в клинических исследованиях при немелкоклеточном раке легкого, карциноме из клеток Меркеля, мезотелиоме, солидных опухолях, раке почки, раке яичников, раке мочевого пузыря, раке головы и шеи и раке желудка; или PDR001 (Novartis), ингибирующее антитело, которое связывается с PD-1, испытанный в клинических исследованиях при немелкоклеточном раке легкого, меланоме, трижды негативном раке груди и распространенных или метастатических солидных опухолях. Тремелимумаб (CP-675206; Astrazeneca) представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело против CTLA-4, которое было

исследовано в клинических исследованиях при ряде показаний, включая: мезотелиому, колоректальный рак, рак почки, рак груди, рак легкого и немелкоклеточной рак легкого, протоковую аденокарциному поджелудочной железы, рак поджелудочной железы, герминогенный рак, плоскоклеточный рак головы и шеи, гепатоцеллюлярную карциному, рак предстательной железы, рак эндометрия, метастатический рак печени, рак печени, В-крупноклеточную лимфому, рак яичников, рак шейки матки, метастатический анапластический рак щитовидной железы, уротелиальный рак, рак фаллопиевых труб, множественную миелому, рак мочевого пузыря, саркому мягких тканей и меланому. AGEN-1884 (Agenus) представляет собой анти-CTLA4 антитело, которое исследуют в клинических исследованиях фазы I при распространенных солидных опухолях (NCT02694822).

[00409] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор белка 3, содержащего Т-клеточный иммуноглобулин и муцин (TIM-3). Ингибиторы TIM-3, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают TSR-022, LY3321367 и MBG453. TSR-022 (Tesaro) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при солидных опухолях (NCT02817633). LY3321367 (Eli Lilly) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при солидных опухолях (NCT03099109). MBG453 (Novartis) представляет собой анти-TIM-3 антитело, которое исследуют при злокачественных образованиях поздней стадии (NCT02608268).

[00410] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор Т-клеточный иммунорецептор с доменами Ig и ITIM, или TIGIT, иммунный рецептор на некоторых Т-клетках и клетках НК. Ингибиторы TIGIT, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb), анти-TIGIT моноклональное антитело (NCT02913313), OMP-313M32 (Oncomed) и анти -TIGIT моноклональное антитело (NCT03119428).

[00411] В некоторых вариантах реализации ингибитор контрольных точек представляет собой ингибитор гена активации лимфоцитов-3 (LAG-3). Ингибиторы LAG-3, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают BMS-986016, и REGN3767, и IMP321. BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb), анти-LAG-3 антитело, исследуют при глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981). REGN3767 (Regeneron), представляет собой также анти-LAG-3 антитело, и исследуют при злокачественных образованиях

(NCT03005782). IMP321 (Immutep S.A.) представляет собой слитый белок LAG-3-Ig, который исследуют при меланоме (NCT02676869), аденокарциноме (NCT02614833) и метастатическом раке груди (NCT00349934).

[00412] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают агонисты OX40. Агонисты OX40, которые исследуют в клинических исследованиях, включают PF-04518600/PF-8600 (Pfizer), антитело-агонист OX40, при метастатическом раке почки (NCT03092856) и распространенных раковых заболеваниях и новообразованиях (NCT02554812; NCT05082566); GSK3174998 (Merck), антитело-агонист OX40, в исследованиях рака фазы I (NCT02528357); MEDI0562 (Medimmune/AstraZeneca), антитело-агонист OX40, при распространенных солидных опухолях (NCT02318394 и NCT02705482); MEDI6469, антитело-агонист OX40 (Medimmune/AstraZeneca), у пациентов с колоректальным раком (NCT02559024), раком груди (NCT01862900), раком головы и шеи (NCT02274155) и метастатическим раком предстательной железы (NCT01303705) и BMS-986178 (Bristol-Myers Squibb), антитело-агонист OX40, при распространенных раковых заболеваниях (NCT02737475).

[00413] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают агонисты CD137 (также называемого 4-1BB). Агонисты CD137, которые исследуют в клинических исследованиях, включают утомилумаб (PF-05082566, Pfizer), антитело-агонист CD137, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме (NCT02951156) и при распространенных раковых заболеваниях и новообразованиях (NCT02554812 и NCT05082566); урелумаб (BMS-663513, Bristol-Myers Squibb), антитело-агонист CD137, при меланоме и раке кожи (NCT02652455) и глиобластоме и глиосаркоме (NCT02658981) и CTX-471 (Compass Therapeutics), антитело-агонист CD137, при метастатических или местно-распространенных злокачественных новообразованиях (NCT03881488).

[00414] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают агонисты CD27. Агонисты CD27, которые исследуют в клинических исследованиях, включают варлилумаб (CDX-1127, Celldex Therapeutics), антитело-агонист CD27, при плоскоклеточном раке головы и шеи, карциноме яичников, колоректальном раке, почечно-клеточном раке и глиобластоме (NCT02335918), лимфомах (NCT01460134) и глиоме и астроцитоме (NCT02924038).

[00415] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают агонисты глюкокортикоид-индуцированного рецептора фактора некроза опухоли (GITR). Агонисты GITR, которые исследуют в клинических исследованиях, включают TRX518 (Leap Therapeutics), антитело-агонист GITR, при злокачественной меланоме и других злокачественных солидных опухолях (NCT01239134 и NCT02628574); GWN323 (Novartis), антитело-агонист GITR, при солидных опухолях и лимфоме (NCT 02740270); INCAGN01876 (Incyte/Agenus), антитело-агонист GITR, при распространенных раковых заболеваниях (NCT02697591 и NCT03126110); MK-4166 (Merck), антитело-агонист GITR, при солидных опухолях (NCT02132754) и MEDI1873 (Medimmune/AstraZeneca), агонистическую гексамерную молекулу GITR-лиганда с Fc-доменом IgG1 человека, при распространенных солидных опухолях (NCT02583165).

[00416] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают агонисты индуцируемого Т-клеточного костимулятора (ICOS, также известного как CD278). Агонисты ICOS, которые исследуют в клинических исследованиях, включают MEDI-570 (Medimmune), антитело-агонист ICOS, при лимфомах (NCT02520791); GSK3359609 (Merck), антитело-агонист ICOS, в фазе I (NCT02723955); JTX-2011 (Jounce Therapeutics), антитело-агонист ICOS, в фазе I (NCT02904226).

[00417] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают ингибиторы IgG-подобного рецептора клеток-киллеров (KIR). Ингибиторы KIR, которые исследуют в клинических исследованиях, включают лирилумаб (IPH2102/BMS-986015, Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb), анти-KIR антитело, при лейкозах (NCT01687387, NCT02399917, NCT02481297, NCT02599649), множественной миеломе (NCT02252263) и лимфоме (NCT01592370); IPH2101 (1-7F9, Innate Pharma) при миеломе (NCT01222286 и NCT01217203) и IPH4102 (Innate Pharma), анти-KIR антитело, которое связывается с тремя доменами длинного цитоплазматического хвоста (KIR3DL2), при лимфоме (NCT02593045).

[00418] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD47 взаимодействия между CD47 и сигнальным регуляторным белком альфа (SIRPa). Ингибиторы CD47/SIRPa, которые исследуют в клинических исследованиях, включают ALX-148 (Alexo Therapeutics), антагонистический

вариант (SIRPa), который связывается с CD47 и предотвращает CD47/SIRPa-опосредованную передачу сигналов, в фазе I (NCT03013218); TTI-621 (SIRPa-Fc, Trillium Therapeutics), растворимый рекомбинантный слитый белок, созданный путем сшивания N-концевого CD47-связывающего домена SIRPa с Fc-доменом IgG1 человека, действует путем связывания CD47 человека и предотвращения доставки его сигнала «не есть» к макрофагам, проходит клинические исследования фазы I (NCT02890368 и NCT02663518); CC-90002 (Celgene), анти-CD47 антитело, при лейкозах (NCT02641002) и Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.) при колоректальных новообразованиях и солидных опухолях (NCT02953782), остром миелоидном лейкозе (NCT02678338) и лимфоме (NCT02953509).

[00419] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают ингибиторы CD73. Ингибиторы CD73, которые исследуют в клинических исследованиях, включают MEDI9447 (Medimmune), анти-CD73 антитело, при солидных опухолях (NCT02503774) и BMS-986179 (Bristol-Myers Squibb), анти-CD73 антитело, при солидных опухолях (NCT02754141).

[00420] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают агонисты белка-стимулятора генов интерферона (STING, также известного как трансмембранный белок 173 или TMEM173). Агонисты STING, которые исследуют в клинических исследованиях, включают MK-1454 (Merck), агонистический синтетический циклический динуклеотид, при лимфоме (NCT03010176) и ADU-S100 (MIW815, Aduro Biotech/Novartis), агонистический синтетический циклический динуклеотид, в фазе I (NCT02675439 и NCT03172936).

[00421] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают ингибиторы CSF1R. Ингибиторы CSF1R, которые исследуют в клинических исследованиях, включают пексидартиниб (PLX3397, Plexxikon), низкомолекулярный ингибитор CSF1R, при колоректальном раке, раке поджелудочной железы, метастатических и распространенных раковых заболеваниях (NCT02777710) и меланоме, немелкоклеточном раке легкого, плоскоклеточном раке головы и шеи, стромальной опухоли желудочно-кишечного тракта (GIST) и раке яичников (NCT02452424); и IMC-CS4 (LY3022855, Lilly), анти-CSF-1R антитело, при раке поджелудочной железы (NCT03153410), меланоме (NCT03101254) и солидных опухолях (NCT02718911); и BLZ945 (метиламид 4-[2((1R,2R)-2-

гидроксициклогексиламино)бензотиазол-6-илоксил]пиридин-2-карбоновой кислоты, Novartis), перорально доступный ингибитор CSF1R, при распространенных солидных опухолях (NCT02829723).

[00422] Ингибиторы контрольных точек, которые могут быть применены в настоящем изобретении, включают ингибиторы рецептора NKG2A. Ингибиторы рецептора NKG2A, которые исследуют в клинических исследованиях, включают монализумаб (IPH2201, Innate Pharma), анти-NKG2A антитело, при новообразованиях головы и шеи (NCT02643550) и хроническом лимфоцитарном лейкозе (NCT02557516).

[00423] В некоторых вариантах реализации ингибитор иммунных контрольных точек выбран из ниволумаба, пембролизумаба, ипилимумаба, авелумаба, дурвалумаба, атезолизумаба или пидилизумаба.

[00424] Соединение согласно настоящему изобретению также может быть применено в комбинации с известными терапевтическими методами, например введением гормонов или облучением. В некоторых вариантах реализации предложенное соединение применяют в качестве радиосенсибилизатора, в частности для лечения опухолей, которые проявляют плохую чувствительность к радиотерапии.

[00425] Соединение согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более другими терапевтическими соединениями, при этом возможная комбинированная терапия принимает форму фиксированных комбинаций, или введения соединения согласно настоящему изобретению и одного или более других терапевтических соединений с чередованием или независимо друг от друга, или комбинированного введения фиксированных комбинаций и одного или более других терапевтических соединений. Соединение согласно настоящему изобретению можно, помимо или в дополнение, вводить, в частности, для лечения опухолей в комбинации с химиотерапией, радиотерапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительная терапия также возможна, как и адъювантная терапия в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другими возможными способами лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

[00426] Указанные дополнительные агенты могут быть введены отдельно от предложенной композиции, содержащей соединение согласно настоящему изобретению, в виде части схемы с многократным дозированием. В качестве альтернативы, эти агенты могут представлять собой часть единой лекарственной формы, будучи смешанными с соединением согласно настоящему изобретению в единую композицию. При введении в виде части схемы с многократным дозированием эти два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или в течение промежутка времени друг относительно друга, обычно в течение пяти часов друг относительно друга.

[00427] В настоящем документе термины «комбинация», «комбинированный» и родственные им термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с настоящим изобретением. Например, комбинация согласно настоящему изобретению может быть введена с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в отдельных единичных лекарственных формах или вместе в единой лекарственной форме. Соответственно, в настоящем изобретении предложена единая единичная лекарственная форма, содержащая соединение согласно настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или среду.

[00428] Количество как соединения согласно настоящему изобретению, так и дополнительного терапевтического агента (в тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которые можно комбинировать с материалами носителя для получения единой лекарственной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, подвергаемого лечению, и конкретного пути введения. Предпочтительно композиции согласно настоящему изобретению должны быть приготовлены таким образом, чтобы доза соединения согласно настоящему изобретению составляла от 0,01 до 100 мг/кг массы тела/сутки.

[00429] В тех композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, этот дополнительный терапевтический агент и соединение согласно настоящему изобретению могут действовать синергически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем требуется при монотерапии, при которой используют только этот терапевтический агент.

В таких композициях может быть введена доза дополнительного терапевтического агента, составляющая от 0,01 до 1000 μг/кг массы тела/сутки.

[00430] Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях согласно настоящему изобретению, не будет превышать количество, которое обычно вводят в композиции, содержащей указанный терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в композициях, раскрытых в настоящем документе, будет составлять от примерно 50% до 100% от количества, которое обычно присутствует в композиции, содержащей указанный агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

[00431] Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтические композиции также могут быть включены в композиции для покрытия имплантируемого медицинского устройства, такого как протезы, искусственные клапаны, сосудистые трансплантаты, стенты и катетеры. Сосудистые стенты, например, используют для преодоления рестеноза (повторного сужения стенки сосуда после повреждения). Однако для пациентов со стентами или другими имплантируемыми устройствами существует риск образования тромбов или активации тромбоцитов. Указанные нежелательные эффекты могут быть предотвращены или смягчены путем предварительного покрытия указанного устройства фармацевтически приемлемой композицией, содержащей ингибитор киназы. Имплантируемые устройства, покрытые соединением согласно настоящему изобретению, являются еще одним вариантом реализации настоящего изобретения.

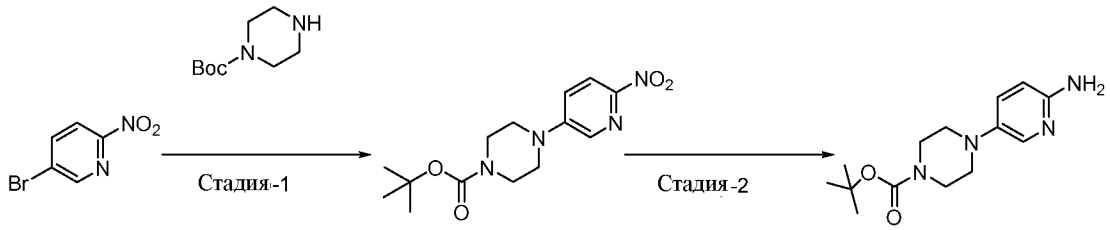
ПРИМЕРЫ

[00432] Как описано в примерах ниже, в некоторых отдельных вариантах реализации соединения получали в соответствии с следующими общими методиками. Очевидно, что несмотря на то, что в указанных способах описан синтез отдельных соединений согласно настоящему изобретению, для получения всех соединений и подклассов и видов каждого из таких соединений, описанных в настоящем документе, могут быть применены следующие общие способы и другие способы, известные специалисту в данной области техники. Дополнительные соединения согласно настоящему изобретению получали

способами, по существу аналогичными описанным в настоящем документе в разделе «Примеры», и способами, известными специалисту в данной области техники.

Синтез промежуточных соединений

Синтез трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA1).



Пр. соед. AA1-1 Пр. соед. AA1-2 Пр. соед. AA1

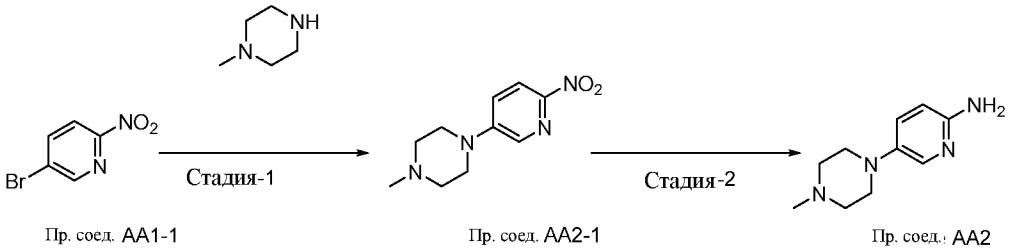
Стадия-1 Синтез трет-бутил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение AA1-1)

[00433] К раствору 5-бром-2-нитропиридина (3,0 г 14,76 ммоль, 1,0 экв.) и трет-бутил-пиперазин-1-карбоксилата (4,2 г 22,58 ммоль, 1,5 экв.) в сухом ДМСО (10,0 мл) добавляли триэтиламин (2,25 г, 22,27 ммоль, 1,5 экв.) и хлорид лития (0,63 г,14,76 ммоль,1,0 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь нагревали при 70°C в течение 20 ч. После завершения реакции реакционную смесь вливали в ледяную воду и твердый продукт собирали путем фильтрации. Твердое вещество растирали н-пентаном, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA1-1** (3,0 г, 65,84%) МС (ЭР) *m/z* 309,33$(M+H)^+$.

Стадия-2 Синтез трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. (Промежуточное соединение AA1).

К суспензии 10% Pd/C (2,2г) в метаноле (50 мл) добавляли раствор **Промежуточного соединения AA1-1** (4,0 г, 12,98 ммоль) в метаноле (10 мл) в атмосфере азота. H_2 (газ) барботировали в реакционную смесь в течение 3 ч. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA1** (2,4 г, 55,39%). МС (ЭР): *m/z* 279,24 $[M+H]^+$.

Синтез 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA2).

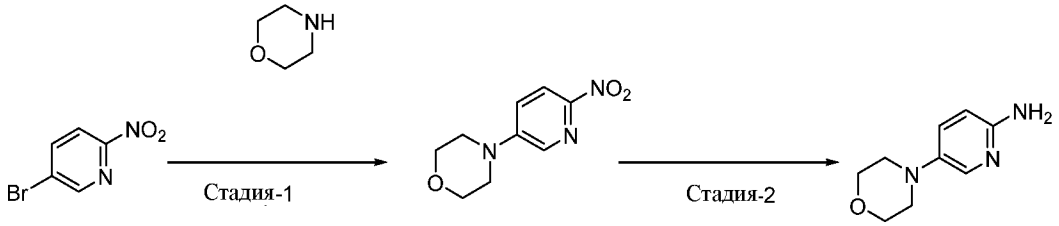


Пр. соед. AA1-1 Пр. соед. AA2-1 Пр. соед.: AA2

Стадия-1 Синтез 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA2).

[00434] 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA2)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA1-1) и** 1-метилпиперазина способом, аналогичным описанному для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для Промежуточного соединения AA1)** (1,0 г, 70,84%) МС (ЭР) *m/z* 193,2(M+H)$^+$.

Синтез 5-морфолинопиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA3).

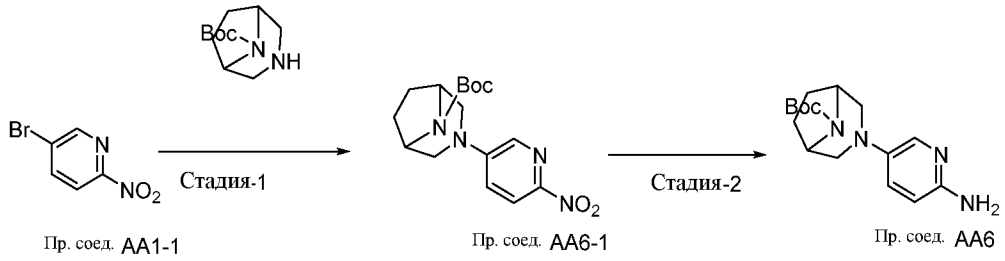


Пр. соед. AA1-1 Пр. соед.: AA3-2 Пр. соед.: AA3

Стадия-1 Синтез 5-морфолинопиридин-2-амин (Промежуточное соединение AA3).

[00435] 5-морфолинопиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA3)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA3-1) и** морфолин способом, аналогичным описанному для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил) пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для Промежуточного соединения AA1).** (1,0 г, 64,84%) МС (ЭР) *m/z* 180,33(M+H)$^+$.

Синтез трет-бутил-3-(6-аминопиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-8-карбоксилата (Промежуточное соединение AA6).



Пр. соед. AA1-1 Пр. соед. AA6-1 Пр. соед. AA6

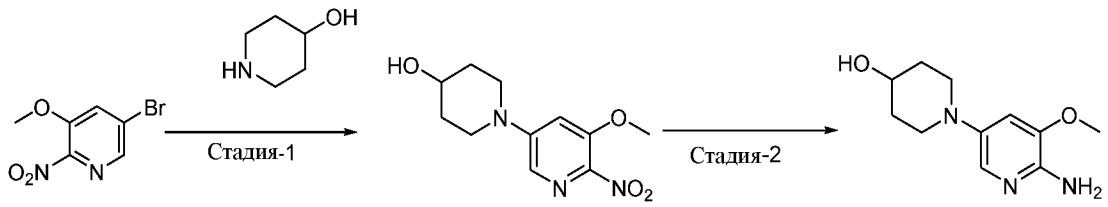
Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-(6-нитропиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-8-карбоксилата. (Промежуточное соединение AA6-1).

[00436] К раствору 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA1-1)** (1,0 г 4,9 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (13,0 мл) добавляли трет-бутил-3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-8-карбоксилат (1,05 г, 4,9 ммоль, 1,0 экв.) и трикалий фосфат (2,03 г, 14,7 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования посредством аргона в течение 20 мин, к реакционной смеси добавляли Pd_2dba_3 (0,45 г, 0,49 ммоль, 0,1 экв.) и xantphos (0,57 г, .98 ммоль, 0,2 экв.). После нагревания при 120 ^{0}C в течение 3 ч реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (0-40% градиент элюирования EtOAc в гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AA6-1)** (0,500 г, 30,35%). МС (ЭР): *m/z* 334,3 $(M+H)^+$.

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-(6-аминопиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-8-карбоксилата (Промежуточное соединение AA6).

[00437] трет-бутил-3-(6-аминопиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-8-карбоксилат **(Промежуточное соединение AA6)** тем же способом, который описан для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для Промежуточного соединения AA1)** (0,430 г, 94,4%). МС (ЭР): *m/z* 304 $(M+H)^+$.

Синтез 1-(6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA7).



Пр. соед. AA7-1 Пр. соед. AA7-2 Пр. соед. AA7

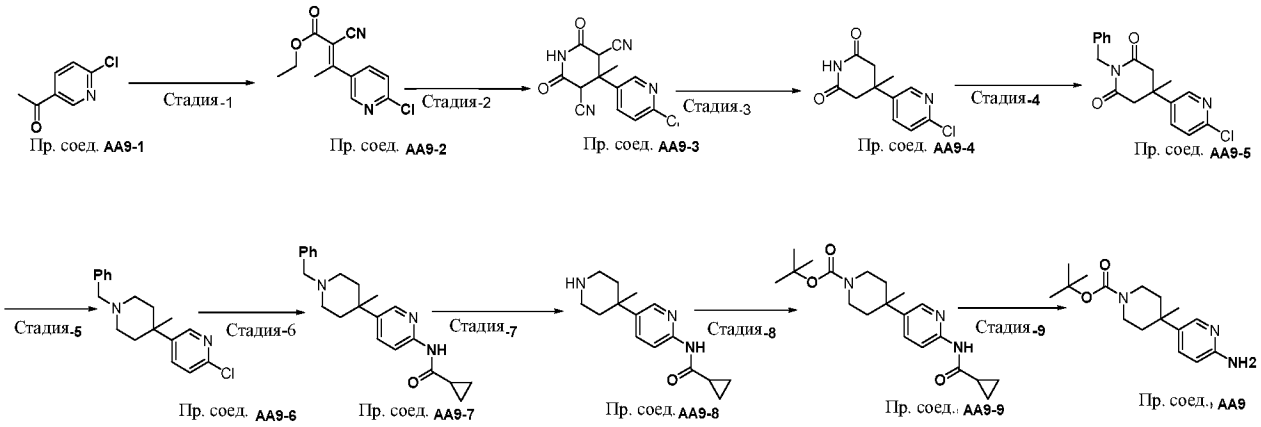
Стадия-1 Синтез 1-(5-метокси-6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA7-2)

[00438] К раствору 5-бром-3-метокси-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA7-1)** (0,5 г 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в сухом ДМСО (6 мл) добавляли пиперидин-4-ол (0,35 г, 2,6 ммоль, 1,2 экв.), карбонат калия (1,7 г, 12,0 ммоль, 6,0 экв.) и иодид тетрабутиламмония (0,22 г, 0,6 ммоль, 0,3 экв.) при комнатной температуре. После нагревания при 90 ^{0}C в течение 2 ч реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 X 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (0-40% градиент элюирования EtOAc в гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AA7-1)** (0,3 г, 56,24%). МС (ЭР): *m/z* 254,2 $(M+H)^+$.

Стадия-2 Синтез 1-(6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA7)

[00439] 1-(6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ол **(Промежуточное соединение AA7)** получали тем же способом, который описан для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для Промежуточного соединения AA1)**. (0,2 г, 74,73%). МС (ЭР): *m/z* 224,2 $(M+H)^+$.

Синтез трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA9)



Стадия-1 Синтез этил-(E)-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-2-цианобут-2-еноата (Промежуточное соединение AA9-2).

[00440] К раствору 1-(6-хлорпиридин-3-ил)этан-1-она (10,0 г 64,51 ммоль, 1,0 экв.) и этил-2-цианоацетата (7,2 г 64,51 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (35 мл) добавляли ацетат аммония (1,0 г, 12,90 ммоль, 0,2 экв.) и уксусную кислоту (4 мл). После перемешивания при 140°C в течение 6 ч в установке Дина-Старка реакционную смесь разбавляли раствором бикарбоната натрия (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Данный материал использовали на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение AA9-2** (15,0 г, 96,09%) МС (ЭР) *m/z* 251,05 $(M+H)^+$

Стадия-2 Синтез 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метил-2,6-диоксопиперидин-3,5-дикарбонитрила (Промежуточное соединение AA9-3).

[00441] К раствору **Промежуточного соединения AA9-2** (14,9 г, 59,6 ммоль) и 2-цианоацетамида (6,0 г, 71,52 ммоль, 1,2 экв.) в этаноле (130 мл) добавляли гидроксид натрия (2,86 г, 71,52 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 1M раствора бисульфата калия. После перемешивания при 10°C, твёрдое вещество выпадало в осадок из раствора. Твердое вещество фильтровали и сушили под высоким вакуумом, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA9-3,** которое применяли на следующей стадии без очистки. (20,0 г, 98,12%). МС (ЭР): *m/z* 289,04 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-2,6-диона (Промежуточное соединение AA9-4).

[00442] К раствору **Промежуточного соединения AA9-3** (20,0 г, 69,44 ммоль) в воде (12 мл) по каплям добавляли серную кислоту (12 мл) при 10^0C. После перемешивания при 110°C в течение 7 ч, добавляли твердый гидроксид натрия при 0°C. Реакционную смесь фильтровали и промывали 10% метанолом в ДХМ. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали жидкий материал. К этому неочищенному материалу добавляли мочевину (40г) и перемешивали при 140°C в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (1 л) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (500 мл). Органический слой собирали, промывали солевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA9-4**, которое применяли на следующей стадии без очистки. (2,2 г, 13,31%). МС (ЭР): *m/z* 239,05 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 1-бензил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-2,6-диона (Промежуточное соединение AA9-5).

[00443] К раствору **Промежуточного соединения AA9-4** (1,2 г, 5,02 ммоль) в ацетоне (50 мл) добавляли карбонат калия (1,38 г, 10,04 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали при 0°C. В реакционную смесь добавляли бензилбромид (0,94 г, 5,52 ммоль, 1,1 экв.) и затем перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь отгоняли для удаления ацетона. Остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (70 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA9-5**. (1,5 г, 90,74%). МС (ЭР): *m/z* 329,10 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 5-(1-бензил-4-метилпиперидин-4-ил)-2-хлорпиридина (Промежуточное соединение AA9-6).

[00444] К раствору **Промежуточного соединения AA9-5** (1,2 г, 3,65 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) добавляли литийалюминийгидрид (1,0М в ТГФ) (14 мл, 14,06 ммоль, 4,0 экв.) при -5°C. После перемешивания при 70°C в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Данный материал очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 1,2% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA9-6**. (0,4 г, 36,43%). МС (ЭР): *m/z* 301,2 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез N-(5-(1-бензил-4-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA9-7).

[00445] Раствор **Промежуточного соединения AA9-6**. (1,6 г, 5,33 ммоль) циклопропанкарбоксамид (0,679 г, 7,99 ммоль, 1,5 экв.), и карбонат цезия (5,1 г, 15,99 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали в потоке N_2. После 15 мин добавляли Xantphos (0,308 г, 0,53 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,487 г, 0,53 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 2,5% градиента метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA9-7** (1,6 г, 69,94%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 350,2 $[M+H]^+$

Стадия-7 Синтез N-(5-(4-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (Промежуточное соединение AA9-8).

[00446] К раствору **Промежуточного соединения AA9-7** (0,5 г, 1,43 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0,250 г гидрировали при атмосферном давлении в течение 6 ч при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение AA9-8** (0,450 г, 94,32%). МС (ЭР): *m/z* 260,1 $[M+H]^+$,

Стадия-8 Синтез трет-бутил-4-(6-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение AA9-9).

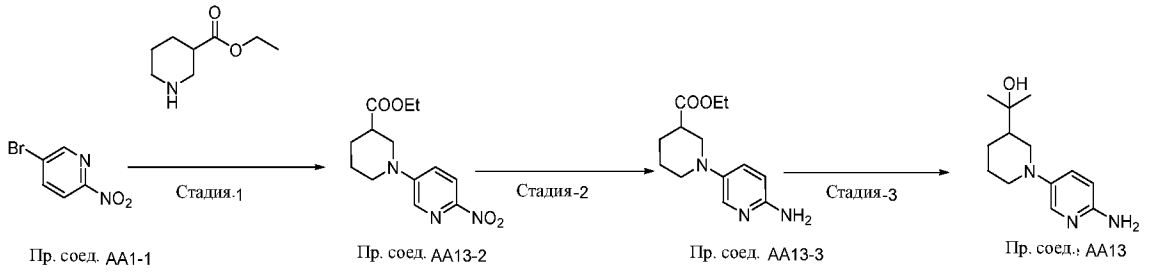
[00447] К раствору **Промежуточного соединения AA9-8** (0,450 г, 1,73 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли триметиламин (0,524, 5,19 ммоль, 3,0 экв.) и DMAP (0,021 г, 0,173 ммоль, 0,1 экв.). Затем к реакционной смеси по каплям добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,754, 3,46

ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 2,5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение АА9-9**. (0,450 г, 72,15%). МС (ЭР): *m/z* 360,2 $[M+H]^+$

Стадия-9 Синтез трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-АА9).

[00448] К раствору **Промежуточного соединения АА9-9** (0,450 г, 1,25 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли гидроксид натрия (0,5 г, 12,5 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 50°С в течение 16 ч реакционную смесь вливали в воду (70 мл) и экстрагировали ДХМ (40 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 4,0% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-АА9** (0,210 г, 57,57%). МС (ЭР): *m/z* 292,2 $[M+H]^+$

Синтез 2-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение АА13).



Пр. соед. АА1-1 Пр. соед. АА13-2 Пр. соед. АА13-3 Пр. соед.: АА13

Стадия-1 Синтез этил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилата (Промежуточное соединение АА13-2)

[00449] Этил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат **(Промежуточное соединение АА13-2)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение АА2-1) и** 1-этил пиперидин-3-карбоксилата тем же способом, который описан для *трет*-

бутил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата **(Общая методика для Промежуточного соединения AA1)**. (1,5 г, 36,34%) МС (ЭР): *m/z* 280,14 $[M+H]^+$

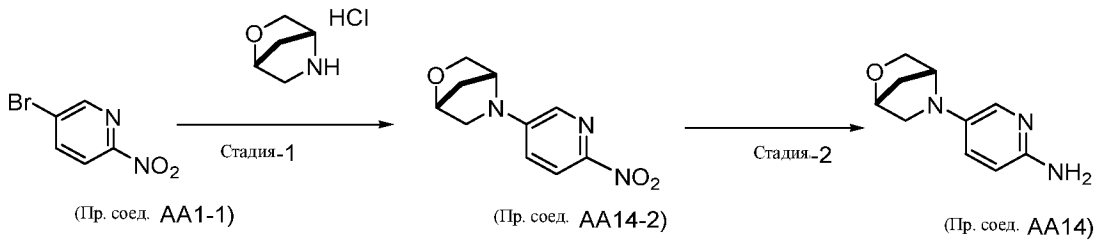
Стадия-2 Синтез этил-1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилата (Промежуточное соединение AA13-3).

[00450] Этил-1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилат **(Промежуточное соединение AA13-3)** получали из этил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилата **(Промежуточное соединение AA13-2)** тем же способом, который описан для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для Промежуточного соединения AA1)** (1,2 г, 89,62%). МС (ЭР): *m/z* 250,15 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 2-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA13).

[00451] К раствору этил-1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-карбоксилата **(Промежуточное соединение AA13-3)** (2,0 г, 8,03 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли 3 н. раствора метилмагнийбромида (3 н. в ТГФ) (20 мл) при 0^0C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (100 мл) и фильтровали на целитовом слое. Фильтрат подвергали экстракции этилацетатом (100 мл X 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (0-80% градиент элюирования EtOAc в гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AA13)** (0,200 г, 10,60%). МС (ЭР): *m/z* 236,17 $[M+H]^+$

Синтез 5-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA14).

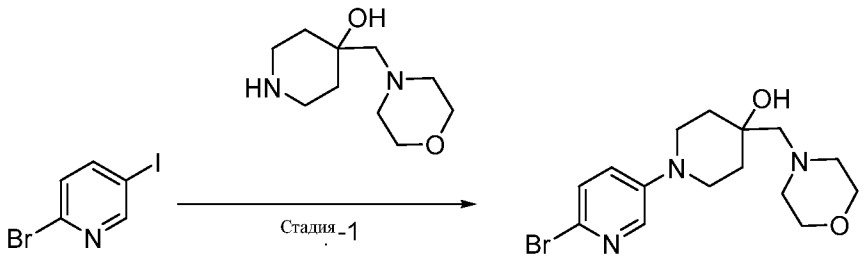


(Пр. соед. AA1-1) (Пр. соед. AA14-2) (Пр. соед. AA14)

Стадия-1 Синтез 5-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA14).

[00452] 5-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA14)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA1-1) и** (1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептана тем же способом, который описан для *трет*-бутил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата **(Общая методика для Промежуточного соединения AA1)**. (0,330 г, Количественный выход). МС (ЭР): *m/z* 192,5 $[M+H]^+$.

Синтез 1-(6-бромпиридин-3-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA15).

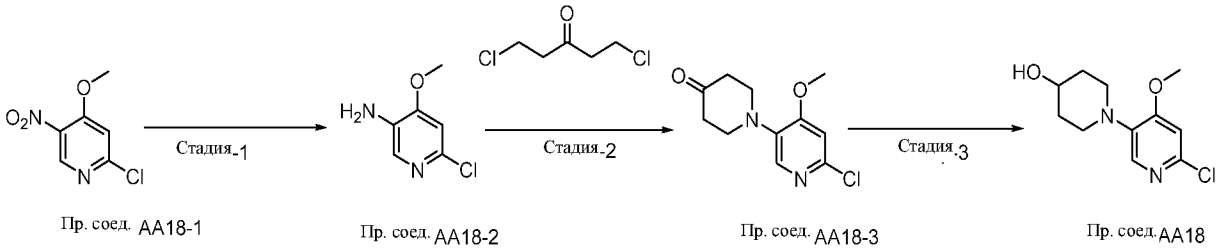


Пр. соед. AA15-1 Пр. соед. AA15

Стадия-1 Синтез 1-(6-бромпиридин-3-ил)-4-(морфолинометил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA15).

[00453] К раствору 2-бром-5-иодпиридина (0,6 г, 2,0 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли 4-(морфолинометил)пиперидин-4-ол (0,64 г, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) и карбонат цезия (2,1, 6,0 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством газообразного азота в течение 10 мин добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,125 г, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,2 г, 0,2 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере газообразного азота. Реакционную смесь нагревали до 120°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл X 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который очищали с использованием combi-flash, элюируя с использованием 4% метанола/ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA15** (0,2 г, 26,56%) МС (ЭР): *m/z* 357,26 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA18).



Стадия-1 Синтез 6-хлор-4-метоксипиридин-3-амина (Промежуточное соединение AA18-2).

[00454] К раствору 2-хлор-4-метокси-5-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA18-1)** (2,0 г, 10,6 ммоль) в этаноле (8 мл),) добавляли $SnCl_2,2H_2O$ (9,6 г, 63,8 ммоль, 6,0 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 30 мин реакционную смесь гасили 3М раствора NaOH (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 15-20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA18-2.** ЖХМС чистота 100%, МС (ЭР): *m/z* 159,03 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 1-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-она (Промежуточное соединение AA18-3)

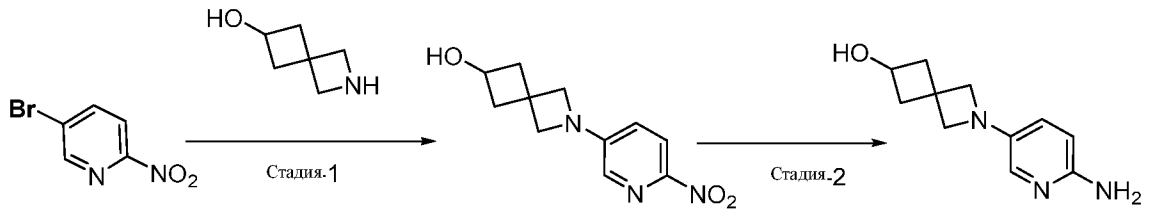
[00455] К кипящей суспензии карбоната натрий (1,51 г, 14 ммоль, 1,5 экв.) в MeOH (8 мл) добавляли раствор **Промежуточного соединения AA18-2** (1,5 г, 9,5 ммоль) в MeOH (2 мл) и 1,5-дихлорпентан-3-он (1,6 г, 9,5 ммоль ,1,0 экв.). После перемешивания при 50°C в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный материал, который очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 20-25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA18-3.** (1,2 г, 80,01 %) МС (ЭР): 241,07 m/z $[M+H]^+$.

Стадия-3 Синтез 1-(6-хлор-4-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ол (Промежуточное соединение AA18)

[00456] К раствору **Промежуточного соединения AA18-3** (1,2 г, 5 ммоль) в MeOH (12 мл) добавляли $NaBH_4$ (0,228 г, 6 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин

реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл X 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который очищали с использованием combi-flash, элюируя с использованием 15-20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA18.** МС (ЭР): 243 m/z [M+H]+.

Синтез 2-(6-аминопиридин-3-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ола (Промежуточное соединение AA19).

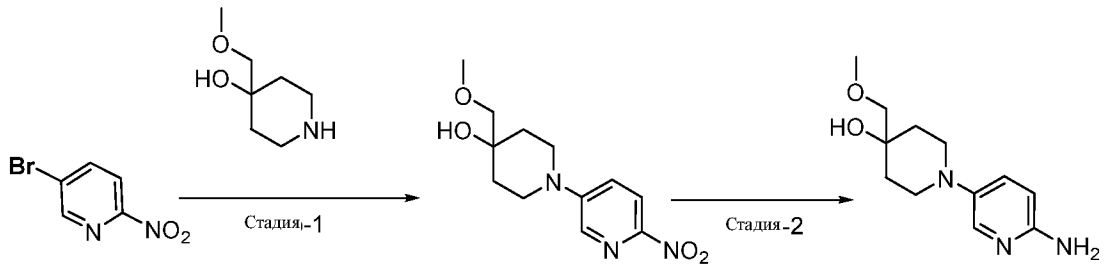


Пр. соед. AA1-1 Пр. соед. AA19-1 Пр. соед. AA19

Стадия-1 Синтез 2-(6-аминопиридин-3-ил)-2-азаспиро[3,3]гептан-6-ола (Промежуточное соединение AA19)

[00457] 2-(6-аминопиридин-3-ил)- 2-азаспиро[3,3]гептан-6-ол **(Промежуточное соединение AA19)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA1-1) и** 2-азаспиро[3,3]гептан-6-ола тем же способом, который описан для *трет*-бутил-4-(6-нитропиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата **(Общая методика для промежуточного соединения AA1)**. 0,600 г, 98,23%). МС (ЭР): *m/z* 206,12 $[M+H]^{+}$.

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA20).

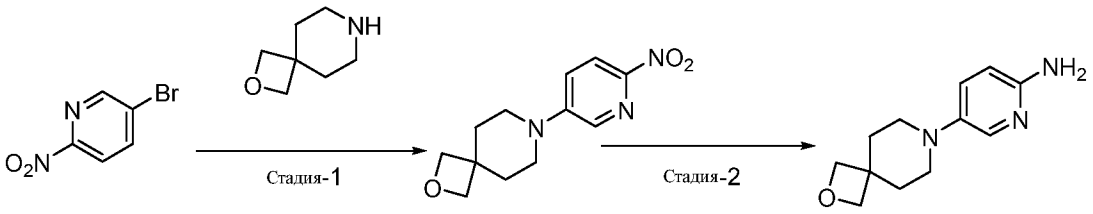


Пр. соед. AA1-1 Пр. соед. AA20-1 Пр. соед. AA20

Стадия-1 Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA20).

[00458] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ол **(Промежуточное соединение AA20)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA1-1) и** 4-(метоксиметил)пиперидин-4-ола тем же способом, который описан для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для промежуточного соединения AA1)**. (0.600 г, 96,54%). МС (ЭР): *m/z* 238,12 $[M+H]^+$

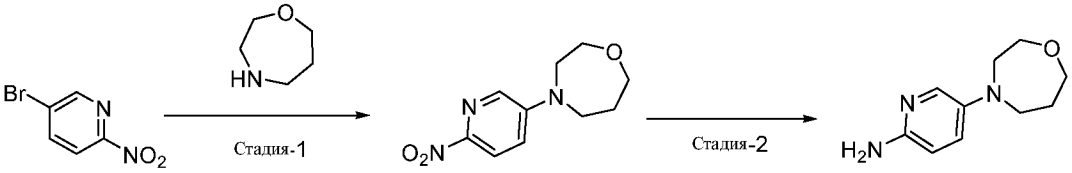
Синтез 5-(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA21).



Пр. соед. **AA1-1** Пр. соед. **AA21-1** Пр. соед. **AA21**

[00459] 5-(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA21)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA1-1) и** 2-окса-7-азаспиро[3,5] нонана тем же способом, который описан для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для промежуточного соединения AA1)**. (0,3 г, 75,76%). МС (ЭР): *m/z* 220,2 $(M+H)^+$.

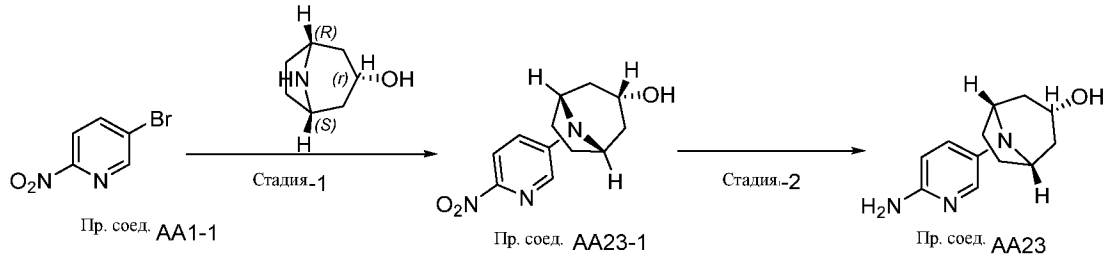
Синтез 5-(1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA22).



Пр. соед. AA1-1 Пр. соед. AA22-1 Пр. соед. AA22

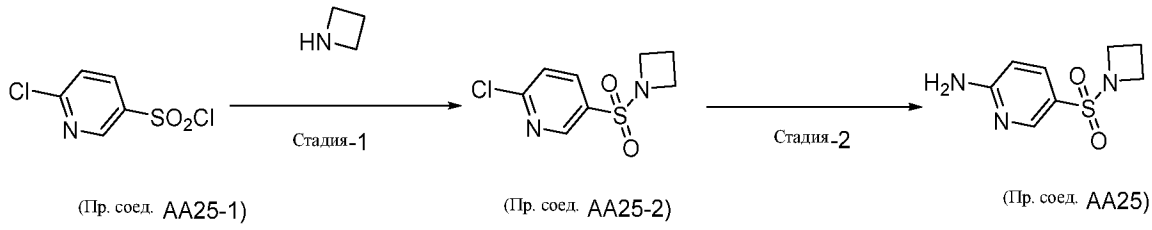
[00460] 5-(1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA22)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA1-1) и** 1,4-оксазепана тем же способом, который описан для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для промежуточного соединения AA1)**. (0,300 г, 57,76%). МС (ЭР): *m/z* 194,15 $[M+H]^+$

Синтез (1R,3r,5S)-8-(6-аминопиридин-3-ил)-8-азабицикло[3,2.1]октан-3-ола (Промежуточное соединение AA23).



[00461] (1R,3r,5S)-8-(6-аминопиридин-3-ил)-8-азабицикло[3,2.1]октан-3-ол **(Промежуточное соединение AA23)** получали из 5-бром-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA1-1) и** (1R,3r,5S)-8-азабицикло[3,2.1]октан-3-ола тем же способом, который описан для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для промежуточного соединения AA1)** (1,8 г, 94,7%). МС (ЭР): *m/z* 219,2 $(M+H)^+$.

Синтез 5-(азетидин-1-илсульфонил)-2-хлорпиридина (Промежуточное соединение AA25).



(Пр. соед. AA25-1) (Пр. соед. AA25-2) (Пр. соед. AA25)

Стадия-1 Синтез Промежуточного соединения AA25-2

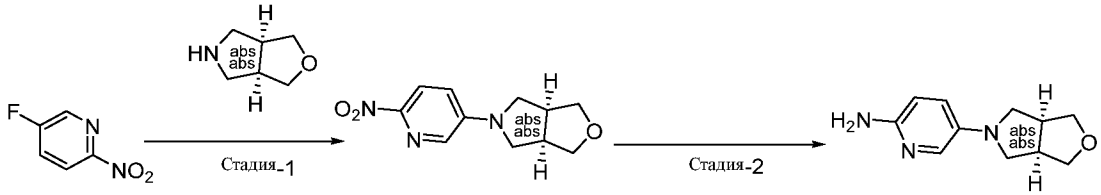
[00462] Получали так же, как описано в WO**2020/89026**.

Стадия-2 Синтез 5-(азетидин-1-илсульфонил)-2-хлорпиридина (Промежуточное соединение AA25).

[00463] Раствор 5-(азетидин-1-илсульфонил)-2-хлорпиридина **(Промежуточное соединение AA25-2)** (400мг, 1,51 моль) в растворе аммиака в воде (3000 мл) давали возможность перемешиваться 80°C в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную

смесь концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета **(Промежуточное соединение AA25)** (200 мг, 78,74%). МС (ЭР): *m/z* 214,59[M+H]$^+$

Синтез 5-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA30).



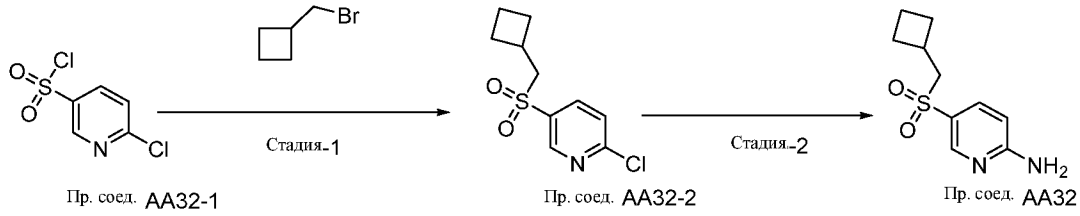
Стадия-1: Синтез (3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола (Промежуточное соединение AA30-2).

[00464] К раствору 5-фтор-2-нитропиридина (1,0 г 7,04 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (13,0 мл) добавляли (3aR, 6aS)-rel-гексагидро-1H-фуро [3, 4-c]пирролгидрохлорид (1,05 г, 7,04 ммоль,1,0 экв.) и N,N-диизопропилэтиламин(10 экв, 70,4 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 120 ^{0}C в течение 1 ч реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (100 мл x 3). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении при 45°C, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA30-2** (2 г, 172,5%). МС (ЭР): *m/z* 236,33 (M+H)$^+$.

Стадия-2 Синтез 5-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA30).

[00465] Синтез 5-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA30)** получали из (3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Промежуточное соединение AA30-2)** тем же способом, который описан для трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата. **(Общая методика для промежуточного соединения AA1)**. (0.600 г, 96,54%). МС (ЭР): *m/z* 238,12 [M+H]$^+$

Синтез 5-((циклобутилметил)сульфонил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA32).



Пр. соед. AA32-1 Пр. соед. AA32-2 Пр. соед. AA32

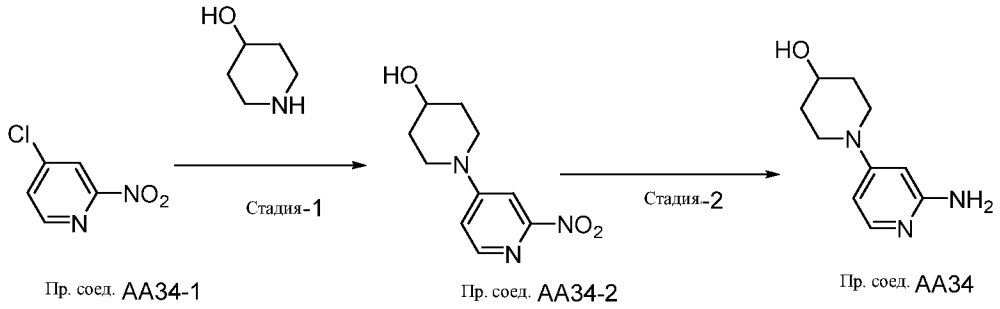
Стадия-1 Синтез 2-хлор-5-((циклобутилметил)сульфонил)пиридин (Промежуточное соединение AA32-2).

[00466] К раствору 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (2,0 г, 9,43 ммоль) в воде (40 мл) добавляли бикарбонат натрия (1,73 г, 9,43 ммоль) и сульфит натрия (1,18 г, 9,43 ммоль). После перемешивания при 40°C в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали под высоким вакуумом, в результате чего получали твёрдое вещество. К раствору твердого вещества в N'N-ДМФА (20 мл) добавляли (бромметил)циклобутан (1,68 г, 11,3 ммоль, 1,2 экв.) и пиридин (0,679 г, 11,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который очищали с использованием колоночной хроматографии, элюируя с использованием 15% этилацетата/гексана, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA32-2** (0,900 г, 27,29%) МС (ЭР): *m/z* 246,03 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 5-((циклобутилметил)сульфонил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA32).

[00467] К раствору метанольного раствора аммиака (5 мл) добавляли 2-хлор-5-((циклобутилметил)сульфонил)пиридин (0,900 г, 3,65 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли в воде и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA32** (0,100 г, 12,06%). МС (ЭР): m/z 227,12$[M+H]^+$.

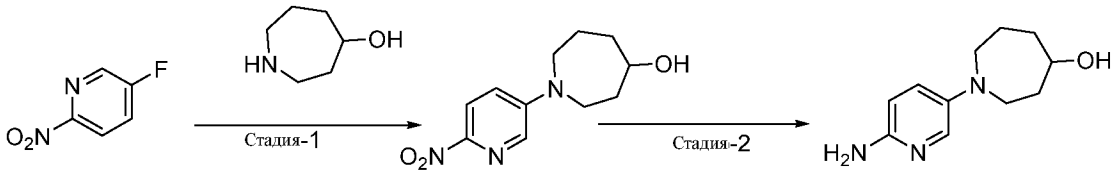
Синтез 1-(2-аминопиридин-4-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA34).



Пр. соед. AA34-1 Пр. соед. AA34-2 Пр. соед. AA34

[00468] **1-(2-аминопиридин-4-ил)пиперидин-4-ол (Промежуточное соединение AA34)** получали из 4-хлор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA34-1) и** пиперидин-4-ола тем же способом, который описан для 1-(6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)пиперидин-4-ола **(Общая методика для Промежуточного соединения AA7)**. 1,37 г, 83,29%). МС (ЭР): *m/z* 194,12 $[M+H]^+$

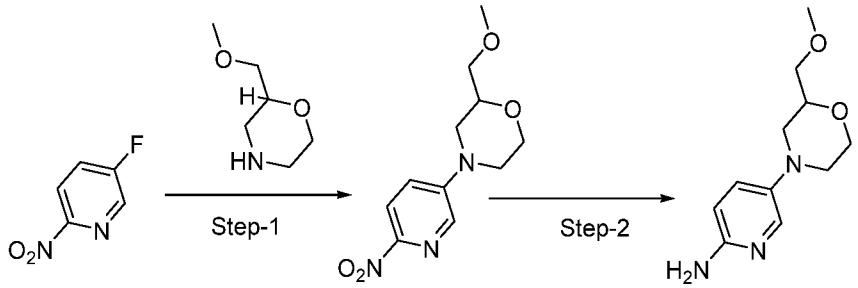
Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)азепан-4-ола (Промежуточное соединение AA37).



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA37-1 Пр. соед.: AA37

[00469] 1-(6-аминопиридин-3-ил)азепан-4-ол **(Промежуточное соединение AA37)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** азепан-4-ола способом, аналогичным описанному для 5-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)пиридин-2-амина **(Общая методика для Промежуточного соединения AA30)** (0,500 г, 81,76%). МС (ЭР): *m/z* 208,14$[M+H]^+$

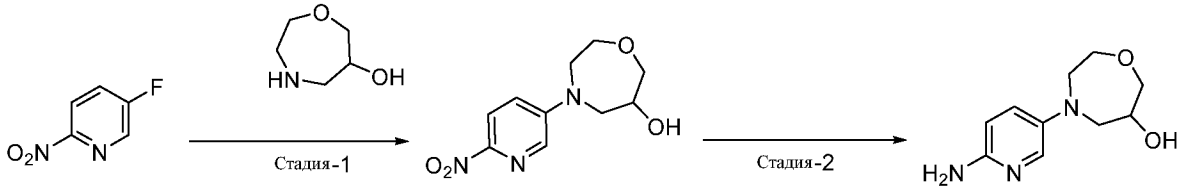
Синтез 5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA39).



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA39-1 Пр. соед. AA39

[00470] 5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA37)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 2-(метоксиметил)морфолина способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для Промежуточного соединения AA30).** (0,700 г, 79,4%). МС (ЭР): *m/z* 224,14[M+H]$^+$

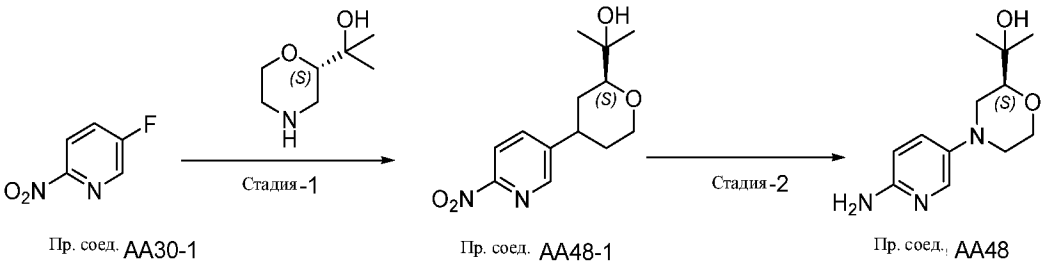
Синтез 4-(6-аминопиридин-3-ил)-1,4-оксазепан-6-ола (Промежуточное соединение AA43).



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA43-1 Пр. соед. AA43

[00471] 4-(6-аминопиридин-3-ил)-1,4-оксазепан-6-ол **(Промежуточное соединение AA43)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 1,4-оксазепан-6-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для Промежуточного соединения AA30)**. (0,7 г, 61,56%). МС (ЭР): *m/z* 210,26 [M+H]$^+$

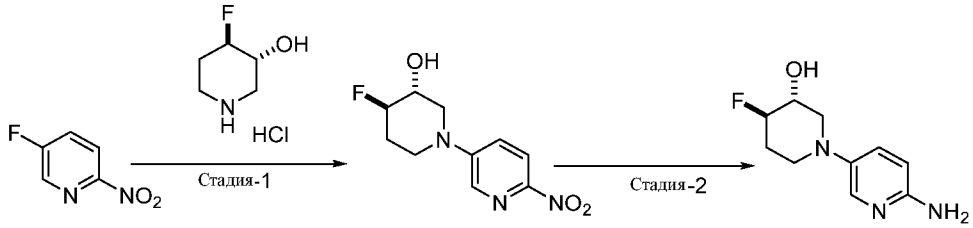
Синтез (S)-2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA48)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA48-1 Пр. соед. AA48

[00472] (S)-2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ол **(Промежуточное соединение AA43)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** (S)-2-(морфолин-2-ил)пропан-2-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,7 г, 61,56%). (4 г, 75%). МС (ЭР): *m/z* 237,15 $[M+H]^+$

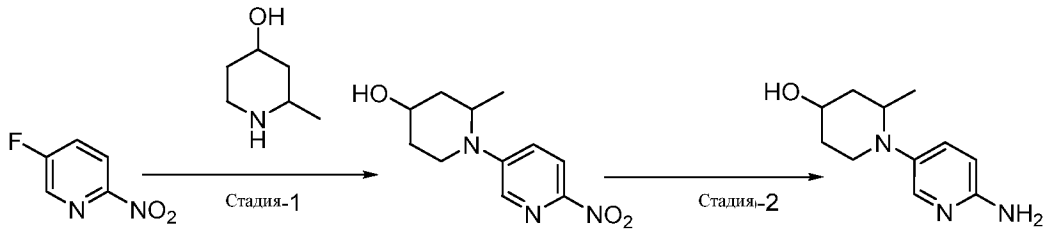
Синтез ((3R,4R)-1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-фторпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA49)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA49-1 Пр. соед. AA49

[00473] ((3R,4R)-1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-фторпиперидин-3-ол **(Промежуточное соединение AA49)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** (3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,500 г, 63,44%). МС (ЭР): *m/z* 212,11 $[M+H]^+$

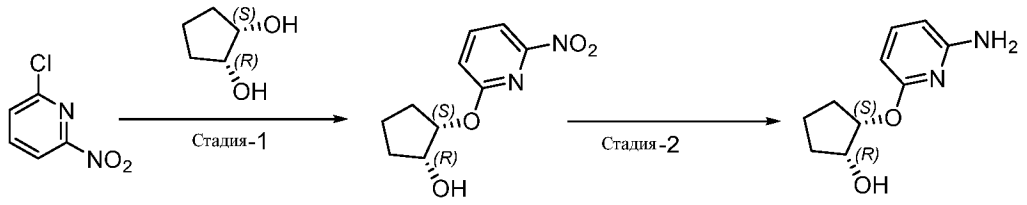
Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-2-метилпиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA50)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA50-1 Пр. соед. AA50

[00474] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-2-метилпиперидин-4-ола **(Промежуточное соединение AA50)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 2-метилпиперидин-4-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,900 г, 93,75 %) МС (ЭР): *m/z* 207 $[M+H]^+$

Синтез (1R,2S)-2-((6-аминопиридин-2-ил)окси)циклопентан-1-ола (Промежуточное соединение AA51)



Пр. соед. AA51-1 Пр. соед. AA51-2 Пр. соед. AA51

Стадия-1 Синтез (1R,2S)-2-((6-нитропиридин-2-ил)окси)циклопентан-1-ола (Промежуточное соединение AA51-2)

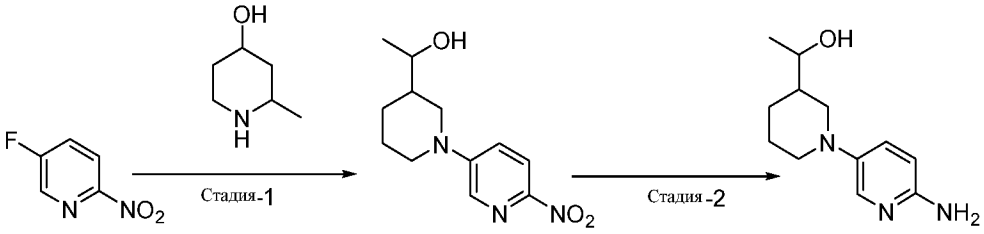
[00475] К раствору 2-хлор-6-нитропиридина (3,0 г 18,98 ммоль, 1,0 экв.) и (1R,2S)-циклопентан-1,2-диола (2,3 г 22,77 ммоль, 1,2 экв.) в сухом ДМФА (36 мл) добавляли карбонат калия (7,8 г, 56,94 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при 120°C в течение 16 ч реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (2 × 120 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с

использованием градиента 3,0% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA51-2** (0,330 г, 8,0%) МС (ЭР) *m/z* 225,08 $(M+H)^+$.

Стадия-2 Синтез (1R,2S)-2-((6-аминопиридин-2-ил)окси)циклопентан-1-ола (Промежуточное соединение AA51)

[00476] К суспензии **Промежуточного соединения AA51-2** (0,3 г, 1,33 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% Pd/C (0,250г) гидрировали при атмосферном давлении в течение 6ч при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение AA51** (0,268 г, 98,12%). МС (ЭР): *m/z* 195,1 $[M+H]^+$,

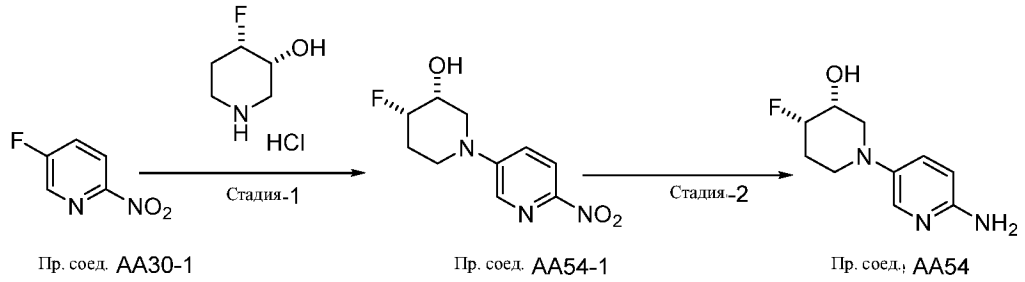
Синтез 1-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ола (Промежуточное соединение AA52)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA52-1 Пр. соед. AA52

[00477] 1-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)этан-1-ол **(Промежуточное соединение AA52)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 2-метилпиперидин-4-ола тем же способом, который описан для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (1,1 г, 78,6 %) МС (ЭР): *m/z* 222,1 $[M+H]^+$

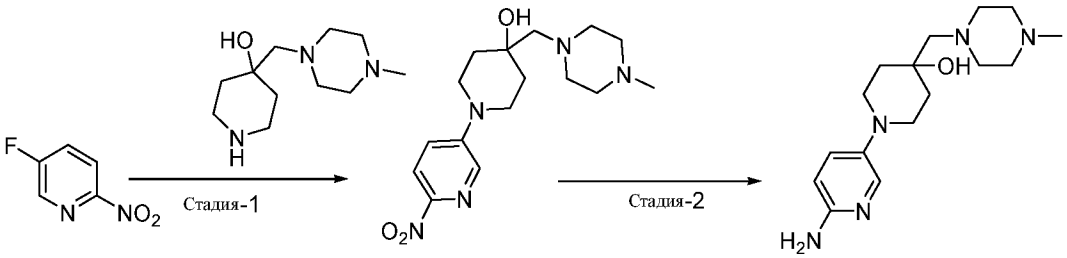
Синтез (3R,4S)-1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-фторпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA54)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA54-1 Пр. соед., AA54

[00478] ((3R,4S)-1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-фторпиперидин-3-ол **(Промежуточное соединение AA54)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** (3R,4S)-4-фторпиперидин-3-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (1,0 г, 76,13%). МС (ЭР): *m/z* 212,11 $[M+H]^+$

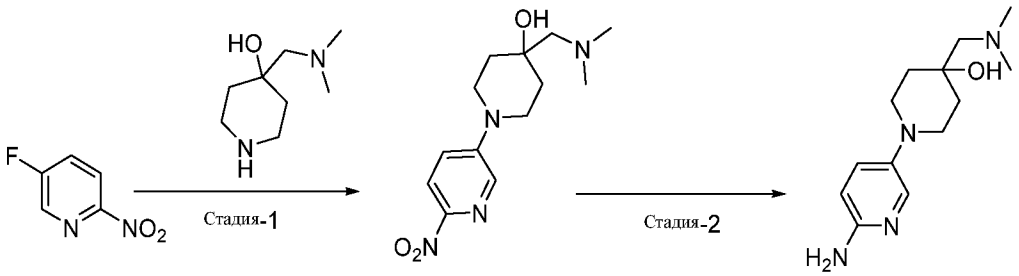
Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA55)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA55-1 Пр. соед. AA55

[00479] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ол **(Промежуточное соединение AA55)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-4-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,8 г, 87,75%). МС (ЭР): *m/z* 306,2 $[M+H]^+$

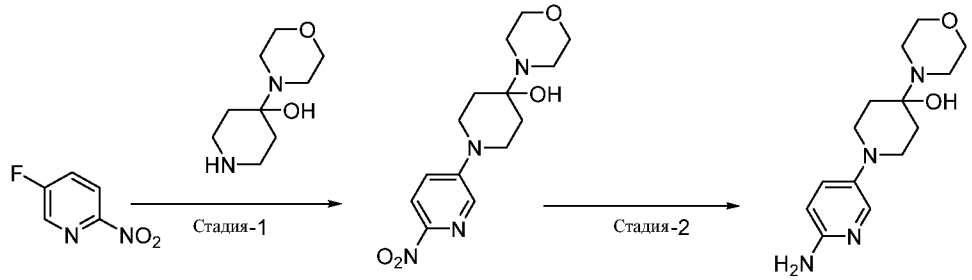
Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA56)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA56-1 Пр. соед. AA56

[00480] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-((диметиламино) метил)пиперидин-4-ол **(Промежуточное соединение AA56)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 4-((диметиламино)метил)пиперидин-4-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,85 г, 86,53%). МС (ЭР): *m/z* 251,4 $[M+H]^+$

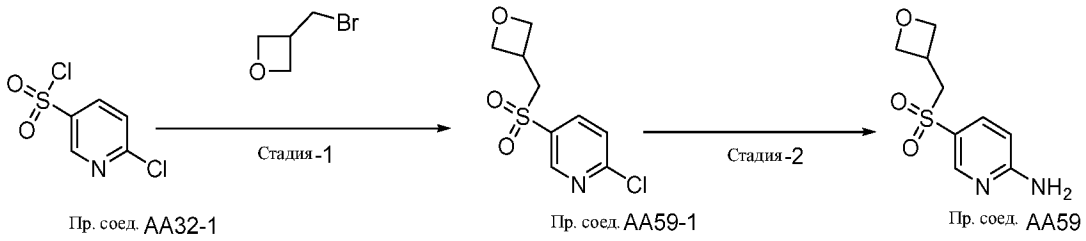
Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-морфолинопиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA58)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA58-1 Пр. соед. AA58

[00481] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-морфолинопиперидин-4-ол **(Промежуточное соединение AA58)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 4-морфолинопиперидин-4-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,40 г, 44,34%). МС (ЭР): *m/z* 277,4 $[M+H]^+$

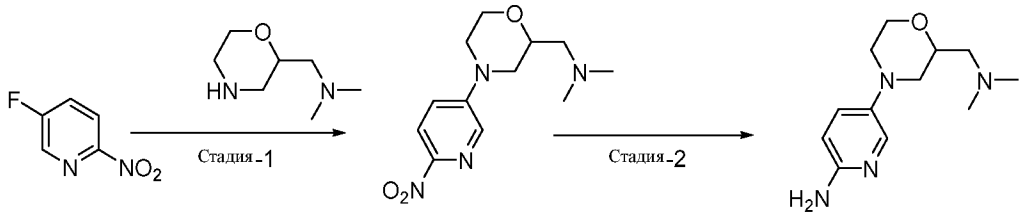
Синтез 5-((оксетан-3-илметил)сульфонил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA59)



Пр. соед. AA32-1 Пр. соед. AA59-1 Пр. соед. AA59

[00482] 5-((оксетан-3-илметил)сульфонил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA59)** получали из 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида **(Промежуточное соединение AA32-1) и** 3-(бромметил)оксетана способом, аналогичным описанному для **5-((циклобутилметил)сульфонил)пиридин-2-амина (Общая методика для промежуточного соединения AA32)**. (0,19 г, 89,94%). МС (ЭР): *m/z* 277,4 $[M+H]^+$

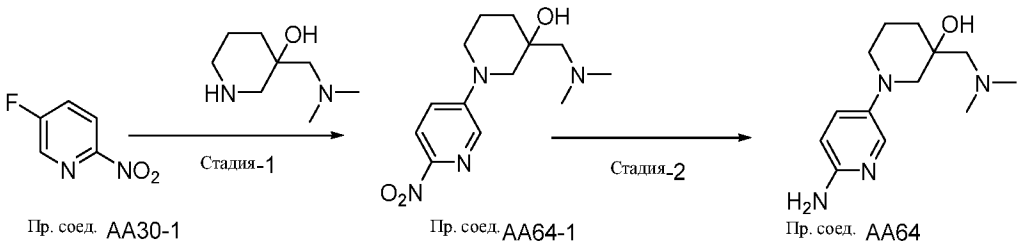
Синтез 5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA63)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA63-1 Пр. соед.: AA63

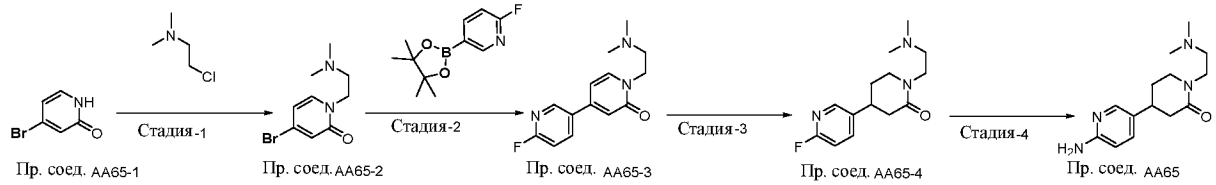
[00483] 5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA63)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** N,N-диметил-1-(морфолин-2-ил)метанамина способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,60 г, 74,34%). МС (ЭР): *m/z* 237,4 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-((диметиламино)метил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA64)



[00484] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-((диметиламино)метил)пиперидин-3-ол **(Промежуточное соединение AA64)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 3-((диметиламино)метил)пиперидин-3-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,60 г, 78%). МС (ЭР): *m/z* 251,4 $[M+H]^+$

Синтез 4-(6-аминопиридин-3-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-2-она (Промежуточное соединение AA65)



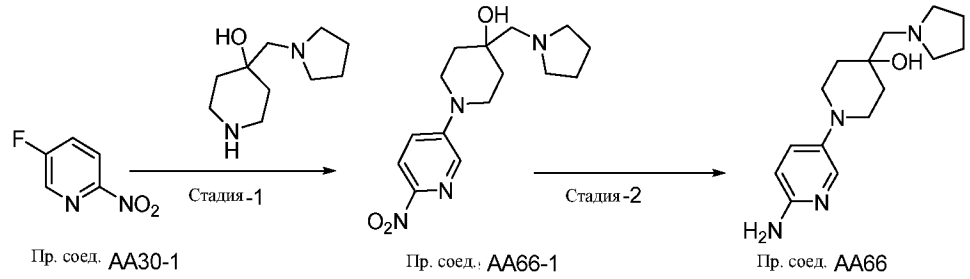
Стадия-1 Синтез 4-бром-1-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-он (Промежуточное соединение AA65-1)

[00485] Получали так же, как описано в **WO2009/74812 A1.**

Стадия-2, 3, 4 Синтез 4-(6-аминопиридин-3-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-2-он (Промежуточное соединение AA65)

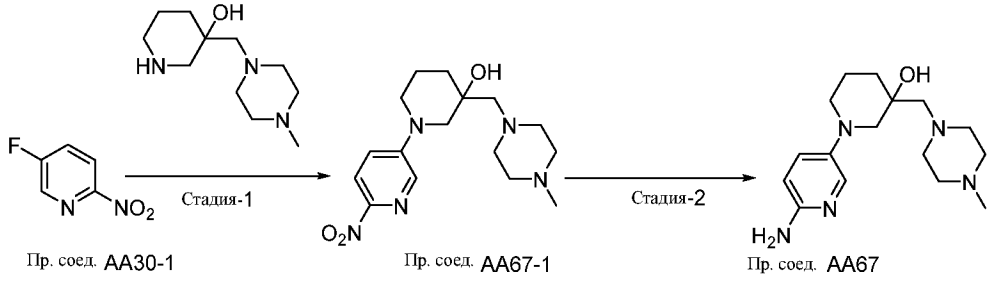
[00486] 4-(6-аминопиридин-3-ил)-1-(2-(диметиламино)этил)пиперидин-2-он **(Промежуточное соединение AA65)** получали из 4-бром-1-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2(1H)-она **(Промежуточное соединение AA65-1) и** 2-фтор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридина способом, аналогичным описанному для **4-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метилпиперидин-2-она (Промежуточное соединение AA8)** (1 г, 65,65%). МС (ЭР): *m/z* 266,4 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA66).



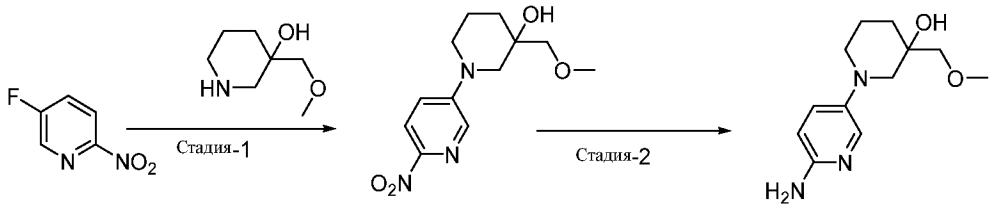
[00487] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-4-ол **(Промежуточное соединение AA66)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1)** 4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-4-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS) -5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (1,5 г, 90,90 %) МС (ЭР): *m/z* 277,3 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA67).



[00488] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-3-ол **(Промежуточное соединение AA67)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-3-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,80 г, 79%). МС (ЭР): *m/z* 306,4 $[M+H]^+$

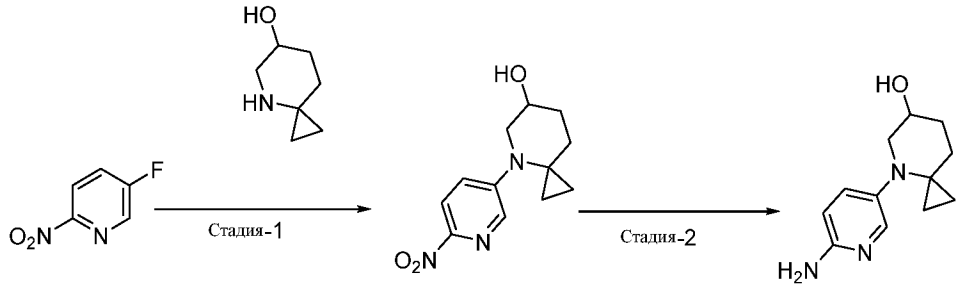
Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(метоксиметил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA69)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA69-1 Пр. соед. AA69

[00489] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(метоксиметил)пиперидин-3-ол **(Промежуточное соединение AA69)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 3-(метоксиметил)пиперидин-3-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,9 г, 84%). МС (ЭР): *m/z* 238,4 $[M+H]^+$

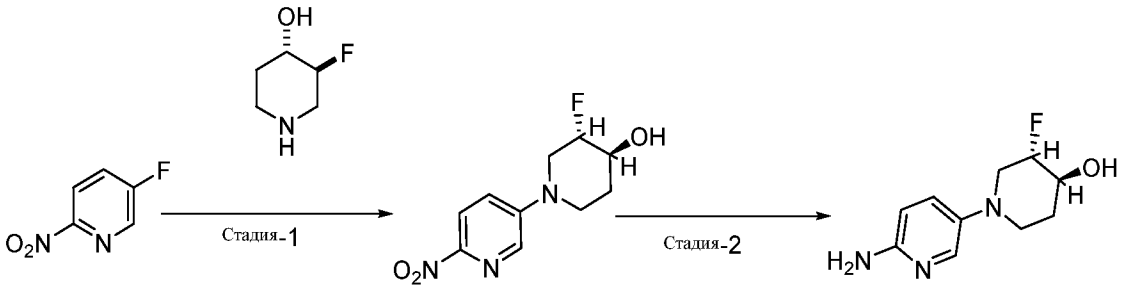
Синтез 4-(6-аминопиридин-3-ил)-4-азаспиро[2,5]октан-6-ола (Промежуточное соединение AA70)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA70-1 Пр. соед. AA70

[00490] 4-(6-аминопиридин-3-ил)-4-азаспиро[2,5]октан-6-ол **(Промежуточное соединение AA70)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 4-азаспиро[2,5]октан-6-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,17 г, 94%). МС (ЭР): *m/z* 220,4 $[M+H]^+$

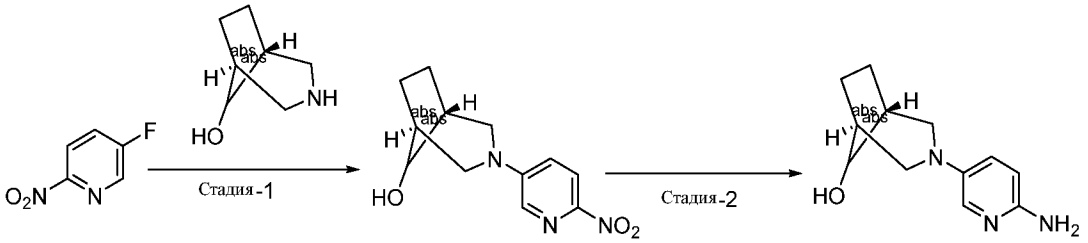
Синтез (3S,4S)-1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA72)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA72-1 Пр. соед. AA72

[00491] (3S,4S)-1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-фторпиперидин-4-ол **(Промежуточное соединение AA72)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** (3S,4S)-3-фторпиперидин-4-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (2,5 г, 52%). МС (ЭР): *m/z* 212,2 $[M+H]^+$

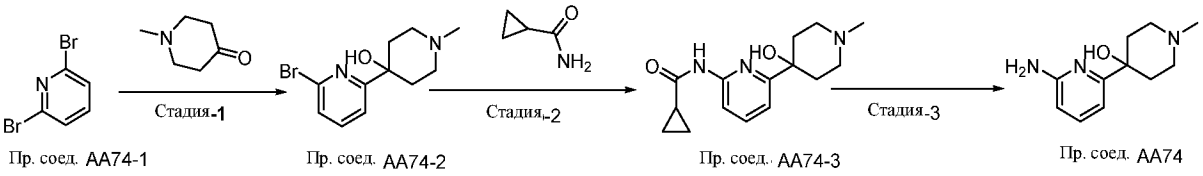
Синтез ((1R,5S)-3-(6-аминопиридин-3-ил)-3-азабицикло[3,2.1]октан-8-ола (Промежуточное соединение AA73)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA73-1 Пр. соед.: AA73

[00492] (1R,5S)-3-(6-аминопиридин-3-ил)-3-азабицикло[3,2.1]октан-8-ол **(Промежуточное соединение AA73)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1)** (1R,5S)-3-азабицикло[3,2.1]октан-8-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,9 г, 93%). МС (ЭР): *m/z* 220,2 $[M+H]^+$

Синтез 4-(6-аминопиридин-2-ил)-1-метилпиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA74)



Пр. соед. AA74-1 Пр. соед. AA74-2 Пр. соед. AA74-3 Пр. соед. AA74

Стадия-1 Синтез 4-(6-бромпиридин-2-ил)-1-метилпиперидин-4-ол (Промежуточное соединение AA74-2).

[00493] **Промежуточное соединение AA74-1** (7,5 г 31,77 ммоль) растворяли в ТГФ (25 мл) добавляли при -78°C раствор н-бутиллития (19 мл, 1,59 ммоль, 1,5 экв.) в диэтиловом эфире (35 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 1-метилпиперидин-4-он (3,6 г 31,77 ммоль). После перемешивания в течение 45мин при -78°C реакционную смесь разбавляли раствором бикарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA74-2** (3 г, 34,91%) МС (ЭР) *m/z* 272,2 $(M+H)^+$

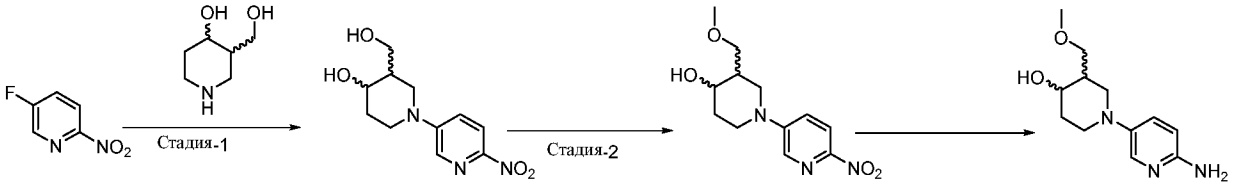
Стадия-2 Синтез N-(6-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA74-3).

[00494] К раствору **Промежуточного соединения AA74-2** (1,7 г, 6,29 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли циклопропанкарбоксамид (0,641 г, 7,54 ммоль, 1,2 экв.) и CS_2CO_3 (6,1 г, 18,87 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин, добавляли Xantphos (0,363 г, 0,62 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,567 г, 0,62 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (90 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 2,0% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA74-3** (1,7 г, 98,48%), МС (ЭР):m/z = 276,2 $(M+H)^+$

Стадия-3 Синтез 4-(6-аминопиридин-2-ил)-1-метилпиперидин-4-ол (Промежуточное соединение AA74).

[00495] К раствору **Промежуточного соединения AA74-3** (1,7 г, 6,18 ммоль) в метаноле:воде (30 мл:5 мл) добавляли гидроксид натрия (2,47 г, 61,8 ммоль, 10 экв.). После перемешивания в течение 16 ч при 80°С. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) при 10°С и подкисляли с помощью 1 н. соляной кислоты, доводя pH до~6-6,5. Раствор подвергали экстракции ДХМ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение AA74** (0,750 г, 58,61%) МС (ЭР): m/z = 208,2 $(M+H)^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(метоксиметил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA77)



Стадия-1 Синтез 3-(гидроксиметил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ол (Промежуточное соединение AA77-1)

[00496] 3-(гидроксиметил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ол **(Промежуточное соединение AA77-1)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 3-(гидроксиметил)пиперидин-4-ола способом, аналогичным описанному для (3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Промежуточное соединение AA30-2)**. (2,1 г, 59%). МС (ЭР): *m/z* 254,2 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 3-(метоксиметил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA77-2)

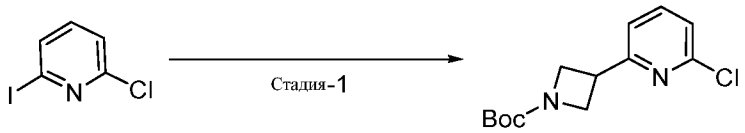
[00497] К раствору 3-(гидроксиметил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ола **(Промежуточное соединение AA77-1)** (1,0 г, 3,9 ммоль) в ТГФ (25 мл), и гидрида натрия (60%)(0,189 г, 7,9 ммоль, 2 экв.) добавляли MeI (0,2 мл, 4,6 ммоль, 1,2 экв.) при 0°С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (100 мл X 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом

натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с использованием колоночной хроматографии, элюируя с использованием 50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA77-2** (0,600 г, 55%) МС (ЭР): *m/z* 267,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(метоксиметил)пиперидин-4-ол (Промежуточное соединение AA77)

[00498] 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(метоксиметил)пиперидин-4-ол (**Промежуточное соединение AA77**) получали из 3-(метоксиметил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (**Промежуточное соединение AA77-2**) тем же способом, который описан для (3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола (Промежуточное соединение AA30-2). (0,9 г, 92%). МС (ЭР): *m/z* 238,2 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-3-(6-хлорпиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA78).



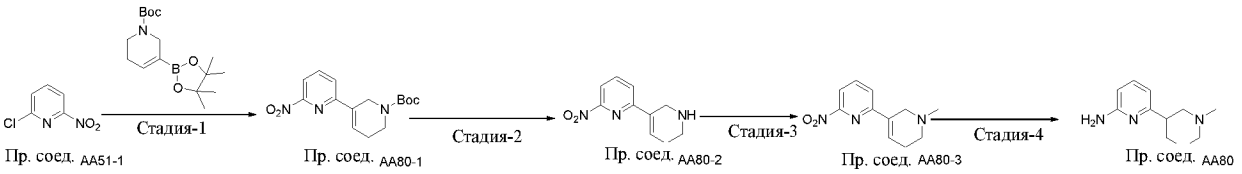
Пр. соед. AA78-1 Пр. соед. AA78

Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-(6-хлорпиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение AA78)

[00499] К раствору Zn-пыли (0,830 г 12,72 ммоль, 1,2 экв.) в сухом ТГФ (25 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (0,298 г, 1,59 ммоль, 0,15 экв.) при комнатной температуре в атмосфере N_2. После перемешивания при 80°C в течение 10 мин реакционную смесь охлаждали и добавляли триметилсилилхлорид (0,16 г 1,48 ммоль, 0,14 экв.), растворенный в ТГФ. После перемешивания в течение 45 мин при комнатной температуре, добавляли раствор трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилата (3,0 г 10,60 ммоль) в ТГФ. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, добавляли раствор трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,096 г 0,106 ммоль, 0,01 экв.), три(2-фурил)фосфин (0,123 г 0,53 ммоль, 0,05 экв.) и **Промежуточное соединение AA78-1** (2,76 г 11,55 ммоль, 1,09 экв.) в ТГФ. После перемешивания при 60°C в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные

органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA78** (1,2 г, 42,14%) МС (ЭР) *m/z* 269,2 $(M+H)^+$

Синтез 6-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA80)



Стадия-1 Синтез трет-бутил 6-нитро-5',6'-дигидро-[2,3'-бипиридин]-1'(2'H)-карбоксилат (Промежуточное соединение AA80-1)

[00500] В плотно запечатанную пробирку объемом 100 мл загружали 2-хлор-6-нитропиридин **(Промежуточное соединение AA51-1)** (2 г, 12,61 ммоль,1,0 экв.), трет-бутил5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (4,67 г, 15,13 ммоль,1,2 экв.), K_2CO_3 (5,26 г, 37,8 ммоль), 1,4-диоксан (32 мл) и воду (8 мл). Смесь дегазировали и продували аргоном в течение 10 мин. Реакционную смесь обрабатывали посредством Pdcl2(dppf)ДХМ (0,51 г,0,635 ммоль 0,05 экв.), продували аргоном в течение 5 мин, и нагревали при 100°C в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой собирали и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (200 мл X 2), объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который очищали с использованием колоночной хроматографии, элюируя с использованием 50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA80-1)** (2,4 г, 62%) МС (ЭР): *m/z* 306,2 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 6-нитро-1',2',5',6'-тетрагидро-2,3'-бипиридин (Промежуточное соединение AA80-2)

[00501] К раствору трет-бутил-6-нитро-5,6-дигидро-[2,3-бипиридин]-1'(2H)'-карбоксилата (**AA80-1**) (2,4 г, 7,86 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0°C по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (8 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбонатом натрия (200 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (100 мл X 3). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал который очищали с использованием колоночной хроматографии, элюируя с использованием 50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA80-2)** (1,6 г, 99%). МС (ЭР): m/z 206,10 $[M+H]^+$

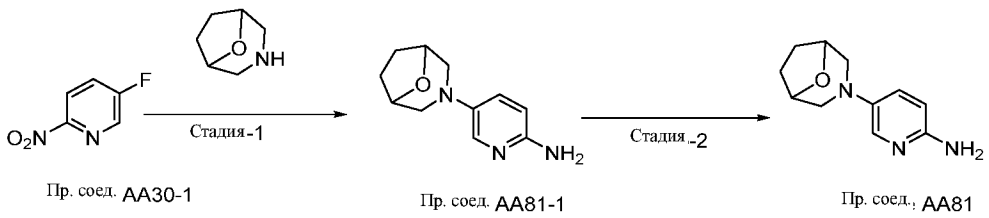
Стадия-3 Синтез 1'-метил-6-нитро-1',2',5',6'-тетрагидро-2,3'-бипиридина (Промежуточное соединение AA80-3)

[00502] Раствор 6-нитро-1',2',5',6'-тетрагидро-2',3'-бипиридина (**Промежуточное соединение AA80-2**) (1,6 г,7,84 ммоль,1,0 экв.), в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (3,24 г, 23,52 ммоль 3,0 экв.) и метилиодид (3,3 г, 23,52 ммоль 3,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (200 мл X 2). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который очищали с использованием колоночной хроматографии, элюируя с использованием 40% этилацетат в гексане, в результате чего получали материал **(Промежуточное соединение AA80-3)** (1,4 г, 81%). МС (ЭР): m/z 220,19[M+H]+

Стадия-4 Синтез 6-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение AA80).

[00503] 6-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA80)** получали из 1'-метил-6-нитро-1',2',5',6'-тетрагидро-2,3'-бипиридина **(Промежуточное соединение AA80-3)** способом, аналогичным описанному для (3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для Промежуточного соединения AA30-2)**. (1 г, 90%). МС (ЭР): *m/z* 192,2 $[M+H]^+$

Синтез 5-(8-окса-3-азабицикло[3,2.1]октан-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA81)

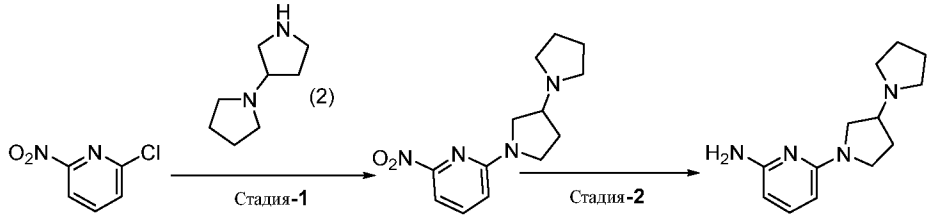


Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA81-1 Пр. соед., AA81

Стадия-1 Синтез 5-(8-окса-3-азабицикло[3,2.1]октан-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA81)

[00504] 5-(8-окса-3-азабицикло[3, 2.1]октан-3-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA81)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 8-окса-3-азабицикло[3,2.1]октана способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,9 г, 93%). МС (ЭР): *m/z* 206,2 $[M+H]^+$

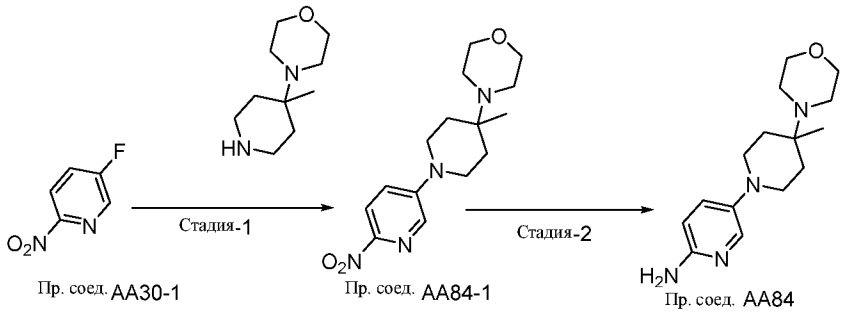
Синтез 6-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA83).



Пр. соед. AA51-1 Пр. соед. AA83-1 Пр. соед. AA83

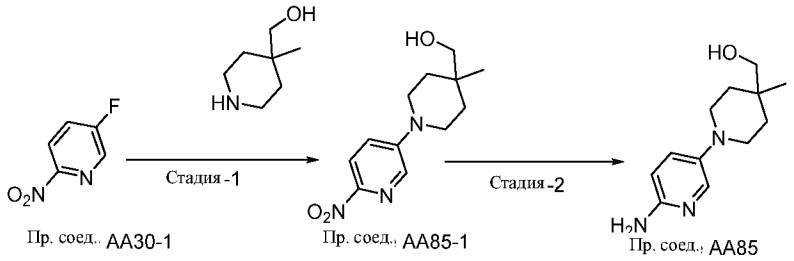
[00505] 5-(8-окса-3-азабицикло[3,2.1]октан-3-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA83)** получали из 2-хлор-6-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA51-1) и** 1,3'-бипирролидина способом, аналогичным описанному для трет-бутил-3-(6-аминопиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-8-карбоксилата **(Общая методика для промежуточного соединения AA6)**. (0,6 г, 93%). МС (ЭР): *m/z* 233,2 $[M+H]^+$

Синтез 5-(4-метил-4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA84)



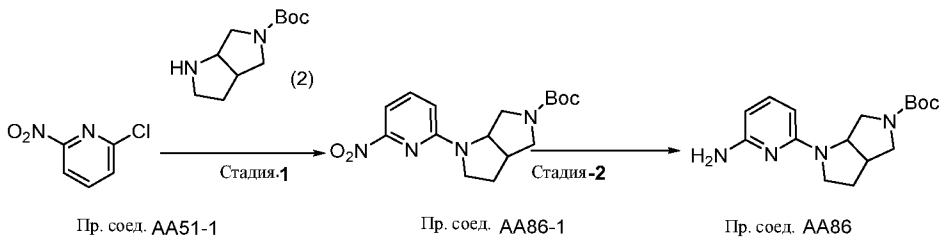
[00506] 5-(4-метил-4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA84)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 4-(4-метилпиперидин-4-ил)морфолина способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3, 4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,7 г, 91%). МС (ЭР): *m/z* 277,3 $[M+H]^+$

Синтез (1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанол (Промежуточное соединение AA85).



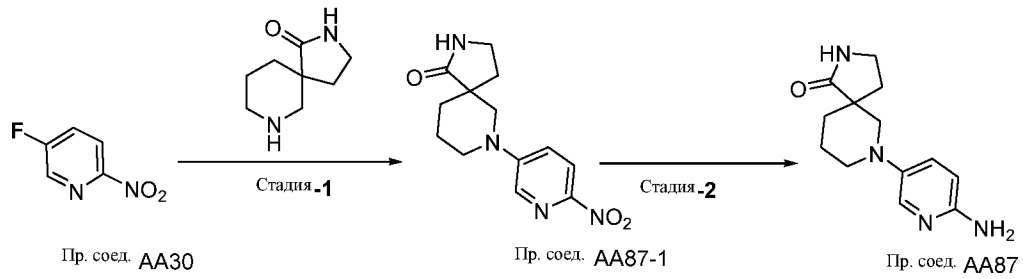
[00507] (1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метанол **(Промежуточное соединение AA85)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 4-(4-метилпиперидин-4-ил)морфолина способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,5 г, 92%). МС (ЭР): *m/z* 222,3 $[M+H]^{+\cdot}$

Синтез трет-бутил-1-(6-аминопиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение AA86).



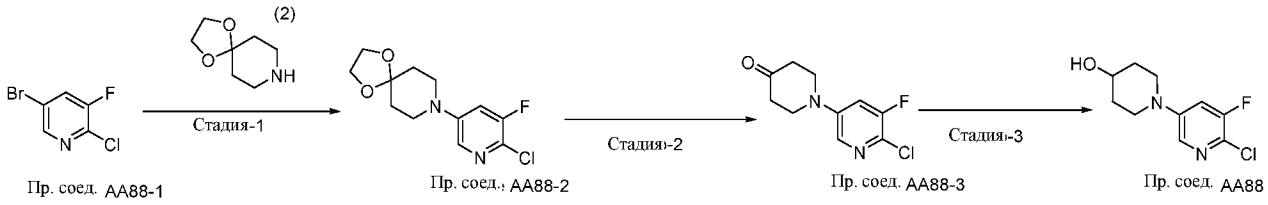
[00508] трет-бутил-1-(6-аминопиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилат **(Промежуточное соединение AA86)** получали из 2-хлор-6-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA51-1)** и трет-бутилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата способом, аналогичным описанному для трет-бутил-3-(6-аминопиридин-3-ил)-3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-8-карбоксилата **(Общая методика для промежуточного соединения AA6)**. (1,1 г, 89%). МС (ЭР): *m/z* 305,2 $[M+H]^+$

Синтез 7-(6-аминопиридин-3-ил)-2,7-диазаспиро[4,5]декан-1-она (Промежуточное соединение AA86)



[00509] 7-(6-нитропиридин-3-ил)-2,7-диазаспиро[4,5]декан-1-он **(Промежуточное соединение AA87-1)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 2,7-диазаспиро[4,5]декан-1-она способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (1,0 г, 89%). МС (ЭР): *m/z* 347,3 $[M+H]^+$**.**

Синтез 1-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA88)



Стадия-1 Синтез 8-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)-1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декана (Промежуточное соединение AA88-2).

[00510] Раствор **Промежуточного соединения AA88-1** (1,0 г, 4,80 ммоль), 1,4-диокса-8-азаспиро[4,5]декане (0,755 г, 5,28 ммоль, 1,1 экв.) и K_2CO_3 (2,0 г, 14,4 ммоль, 3,0 экв.) в

толуоле (10 мл) дегазировали в атмосфере N_2. После 15 мин добавляли Xantphos (0,552 г, 0,96 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,439 г, 0,48 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 15% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA88-2** (0,7 г, 54,01%) МС (ЭР): m/z = 273,2 $(M+H)^+$

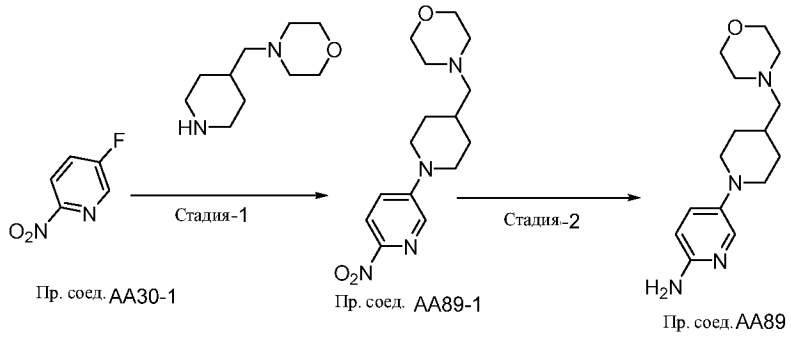
Стадия-2 Синтез 1-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-она (Промежуточное соединение AA88-3).

[00511] Раствор **Промежуточного соединения AA88-2** (0,7 г, 2,57 ммоль) в 50% HCl (35 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение AA88-3** (0,6 г, 95,41%). МС (ЭР): m/z = 229,05 $(M+H)^+$

Стадия-3 Синтез 1-(6-хлор-5-фторпиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA88)

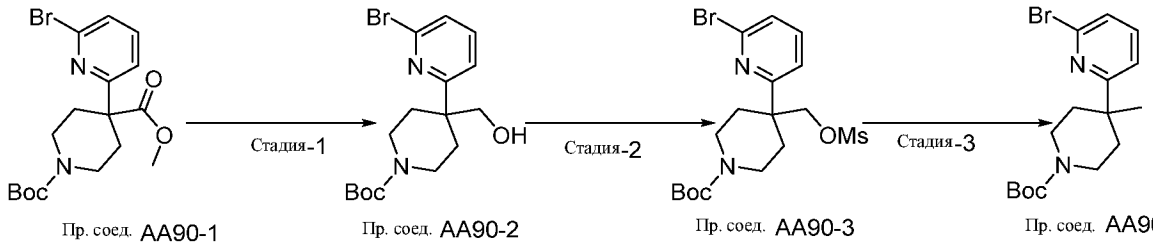
[00512] К раствору **Промежуточного соединения AA88-3** (0,6 г, 2,63 ммоль) в ТГФ (15 мл) порциями добавляли борогидрид натрия (0,150 г, 3,94 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре и в течение 30 мин реакционную смесь гасили в воде (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 40% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA88** (0,5 г, 82,61%) МС (ЭР): m/z = 231,2 $(M+H)^+$

Синтез 5-(4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA89)



[00513] 5-(4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-амин **(Промежуточное соединение AA89)** получали из 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** 4-(пиперидин-4-илметил)морфолина способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,5 г, 92%). МС (ЭР): *m/z* 277,3 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA90)



[00514] 1-(трет-бутил) 4-метил-4-(6-бромпиридин-2-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилат (Промежуточное соединение AA90-1) синтезировали как описано в **CA 2988721 A1**

Стадия-1 Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение AA90-2)

[00515] К раствору **Промежуточного соединения AA90-1** (1,2 г, 3,00 ммоль) в ТГФ (15 мл) по каплям добавляли литийалюминийгидрид (2M в ТГФ) (4,5 мл, 9,0 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. После перемешивания при 70°C в течение 1 ч реакционную смесь гасили в воде (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

хроматографии на силикагеле, используя 10% этилацетат в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA90-2** (1,0 г, 89,62%) МС (ЭР): m/z = 371,2 $(M+H)^+$

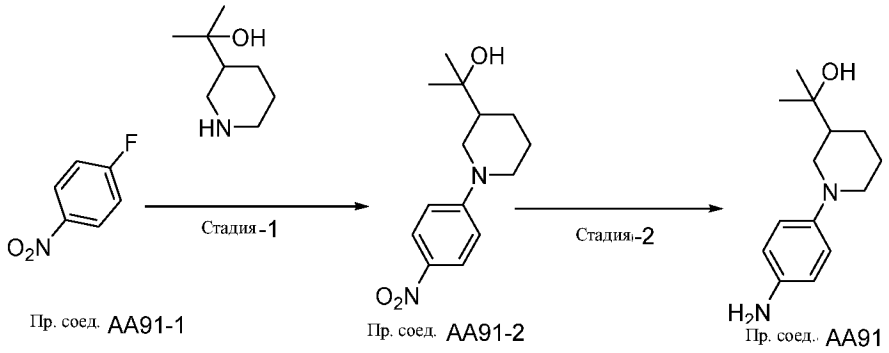
Стадия-2 Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA90-3).

[00516] К раствору **Промежуточного соединения** AA90-2 (1,0 г, 2,70 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли триметиламин (0,5 мл, 4,05 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (10 мг). Метансульфонилхлорид (0,22 мл, 2,97 ммоль, 1,1 экв.) по каплям добавляли в реакционную смесь при 0°C и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь гасили в воде (90 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение AA90-6** (1,0 г, 82,62%) МС (ЭР): m/z = 450,2 $(M+H)^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA90).

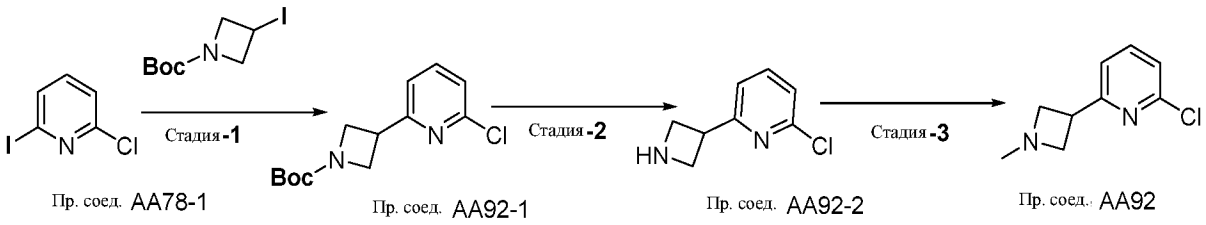
[00517] К раствору **Промежуточного соединения AA90-3** (1,0 г, 2,22 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли иодид натрия (0,661 г, 4,44 ммоль, 2,0 экв.) и порошок цинка (0,725 г, 11,1 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 40 ч реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенный органический раствор сушили, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя 10% этилацетат в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA90** (0,2 г, 25,30%) МС (ЭР): m/z = 355,2 $(M+H)^+$

Синтез 2-(1-(4-аминофенил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA91).



[00518] 2-(1-(4-аминофенил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ол **(Промежуточное соединение AA91)** получали из 1-фтор-4-нитробензола **(Промежуточное соединение AA91-1) и** 2-(пиперидин-3-ил)пропан-2-ола способом, аналогичным описанному для 5-(3aR,6aS)-5-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррола **(Общая методика для промежуточного соединения AA30)**. (0,6 г, 92%). МС (ЭР): *m/z* 2235,3 $[M+H]^+$

Синтез 2-хлор-6-(1-метилазетидин-3-ил)пиридина (Промежуточное соединение AA92).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-(6-хлорпиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA92-1)

[00519] К раствору Zn-пыли (407мг, 6,2 ммоль, 1,2 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли 1,2-дибромэтан (146мг, 0,78 ммоль, 0,15 экв.) в атмосфере N_2. После перемешивания при 80°C в течение 10 мин, реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и добавляли TMS-Cl (79мг, 0,72, 0,14 экв.) и трет-бутил-3-иодазетидин-1-карбоксилат (1,38 г, 5,7 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, добавляли **Промежуточное соединение-AA78-1** (1,5 г, 5,2 ммоль, 1 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (47мг, 0,052 ммоль, 0,01 экв.) и три(2-фурил)фосфин (60мг, 0,26 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 55°C в течение 16 ч реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты

промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 10% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA92-1 (**390мг, 29,62%) МС (ЭР): m/z = 269,26 $(M+H)^+$

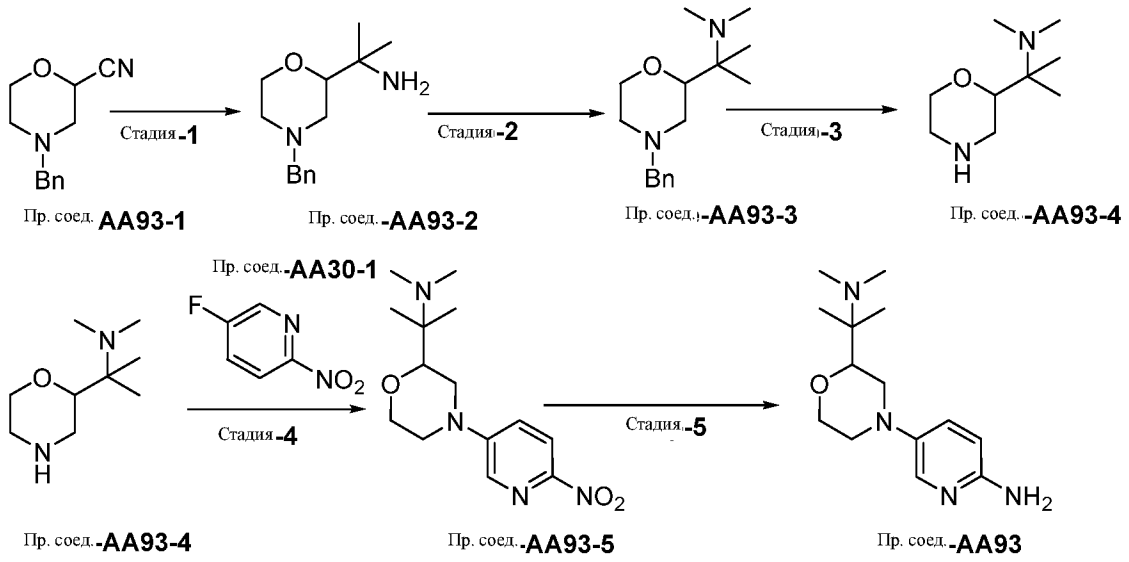
Стадия-2 Синтез 2-(азетидин-3-ил)-6-хлорпиридина (Промежуточное соединение AA92-2)

[00520] 2-(азетидин-3-ил)-6-хлорпиридин **(Промежуточное соединение AA92-2)** получали из трет-бутил-3-(6-хлорпиридин-2-ил)азетидин-1-карбоксилата **(Промежуточное соединение AA92-1)** способом, аналогичным описанному для стадии-2 **Промежуточного соединения AA80-2** (155 г, 88%). МС (ЭР): *m/z* 169,7 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 2-хлор-6-(1-метилазетидин-3-ил)пиридина (Промежуточное соединение AA92)

[00521] 2-хлор-6-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин **(Промежуточное соединение AA92)** получали из 2-(азетидин-3-ил)-6-хлорпиридина **(Промежуточное соединение AA92-1)** способом, аналогичным описанному для стадии 3 **Промежуточного соединения AA80-3** (120мг, 78%). МС (ЭР): *m/z* 184,5 $[M+H]^+$.

Синтез 5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA93)



Стадия-1 Синтез 2-(4-бензилморфолин-2-ил)пропан-2-амина (Промежуточное соединение-AA93-2)

[00522] Раствор Ce(VI)Cl (36,6 г, 148,51 ммоль, 2,0 экв.) в сухом ТГФ (150 мл) перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли **Промежуточное соединение-AA93-1** (15,0, 74,25 ммоль). Реакционную смесь затем охлаждали до -10°C и добавляли метиллитий (3M) (61,0 мл, 185,62 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь фильтровали через слой целита, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. **(Промежуточное соединение-AA93-2)** (10,0 г, 57,54%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 235,18$[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 2-(4-бензилморфолин-2-ил)-N,N-диметилпропан-2-амина (Промежуточное соединение-AA93-3)

[00523] К раствору **Промежуточного соединения-AA93-2** (10,0 г, 42,73 ммоль) и формальдегида (2,56 г, 85,46 ммоль, 2,0 экв.) в дихлорэтане (100 мл) добавляли триметиламин (12 мл, 85,46 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч. порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (18,1 г, 85,46 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 16ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3,2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA93-3** (4,0 г, 35,72%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 263,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез N,N-диметил-2-(морфолин-2-ил)пропан-2-амина (Промежуточное соединение-AA93-4)

[00524] К суспензии 20% гидроксида палладия на угле (2,0г) в метаноле (20 мл), добавляли **Промежуточное соединение-AA93-3** (4,0 г, 15,26 ммоль). После гидрирования

при атмосферном давлении при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA93-4** (1,8 г, количественный). МС (ЭР): *m/z* 173,16 $[M+H]^+$

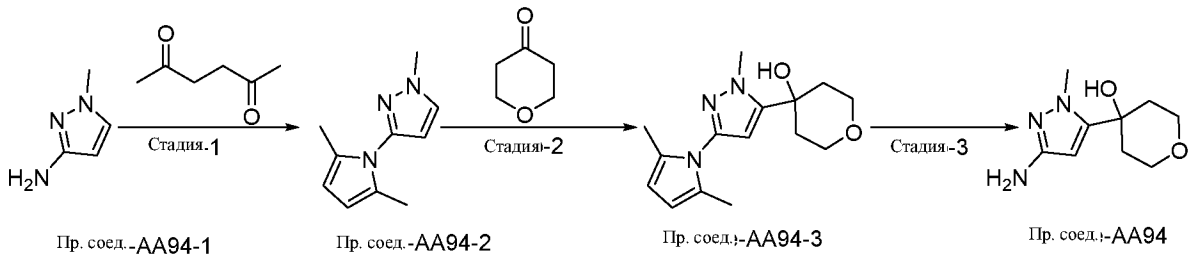
Стадия-4 Синтез N, N-диметил-2-(4-(6-нитропиридин-3-ил) морфолин-2-ил) пропан-2-амина (Промежуточное соединение-AA93-5)

[00525] К раствору **Промежуточного соединения-AA93-4** (1,8 г, 10,46 ммоль) и **Промежуточного соединения-AA30-1** (0,890 г, 6,27 ммоль, 0,6 экв.) в ДМСО (20 мл) по каплям добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,1 мл, 41,84 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 2,3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA93-5** (1,4 г, 45,52%). МС (ЭР): m/z = 295,17 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез N,N-диметил-2-(морфолин-2-ил)пропан-2-амина (Промежуточное соединение-AA93)

[00526] К суспензии 10% палладия на угле (0,7г) в метаноле (15 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA93-5** (1,4 г, 4,76 ммоль). После гидрирования при атмосферном давлении при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки **(Промежуточное соединение-AA93)** (1,2 г, количественный). МС (ЭР): *m/z* 265,2 $[M+H]^+$

Синтез 3-((диметиламино) метил)-1-(6-нитропиридин-3-ил) пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA94)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-1-окса-5-азаспиро[2,5]октан-5-карбоксилата (AA95-2)

[00527] К раствору **Промежуточного соединения-AA94-1** (1 г, 10,3 ммоль, 1 экв.) в толуоле (25 мл) добавляли гексан-2,5-дион (1,17 г, 10,3 ммоль, 1 экв.) и уксусную кислоту (0,7 мл, 3,0 ммоль, 0,3 экв.). После перемешивания при 125°C в течение 12 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 90 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл), концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA94-2** (1г). МС (ЭР): m/z 175,11 $[M+H]^+$

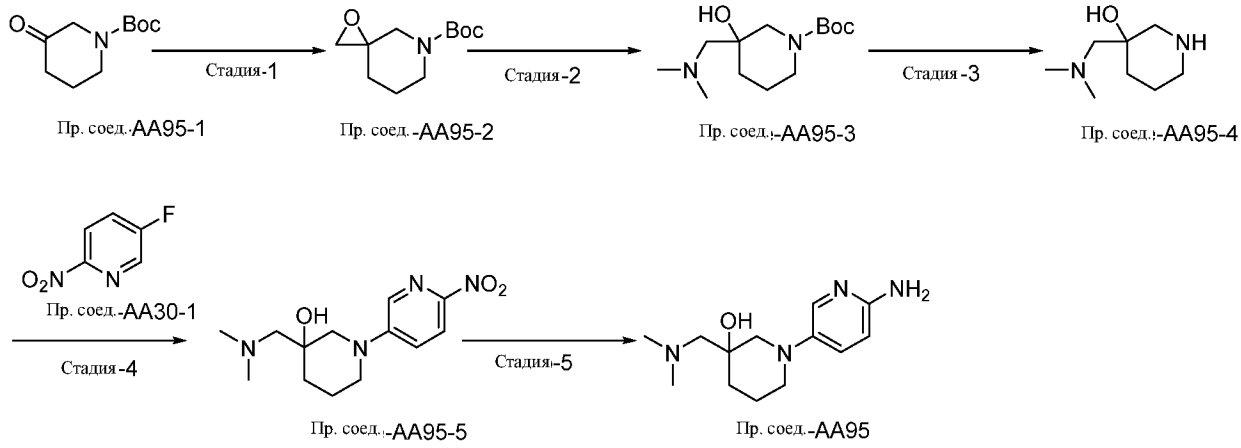
Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-((диметиламино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA94-3)

[00528] К раствору **Промежуточного соединения-AA94-2** (5 г, 28,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) при -78°C добавляли n-BuLi (34 мл, 85,7 ммоль, 3 экв.). После перемешивания в течение 30 мин. добавляли тетрагидро-4H-пиран-4-он (5,71 г, 57,1 ммоль, 1 экв.). После перемешивания при -78°C в течение 20 мин и затем в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (35 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA94-3** (420мг, 44%). МС (ЭР): m/z 275,16 $[M+H]^+$.

Стадия-3 Синтез 4-(3-амино-1-метил-1H-пиразол-5-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (Промежуточное соединение AA94)

[00529] К перемешиваемому раствору **Промежуточного соединения-AA94-3** (2 г, 7,2 ммоль, 1 экв.) в этаноле (30 мл) и воде (15 мл) добавляли NH_2OH HCl (2,4 г, 33,4 ммоль, 4,6 экв.) и KOH (1,2 г, 21,2, 3 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA94** (2 г, количественный). МС (ЭР): m/z 197,12 $[M+H]^+$

Синтез 3-((диметиламино)метил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ол (Промежуточное соединение-AA95)



Стадия-1 трет-бутил-1-окса-5-азаспиро[2,5]октан-5-карбоксилат (Промежуточное соединение-AA95-2)

[00530] К суспензии третбутоксида калия (7, 2 г, 65,4 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (70 мл), по каплям добавляли иодид триметилсульфония (14,4 г, 65,4 ммоль, 1 экв.). После перемешивания в течение 1,5 ч добавляли **Промежуточное соединение-AA95-1** (9,1 г, 45,8 ммоль, 1 экв.) и DME (15 мл) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 X 90 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA95-2** (7,4 г, 75%). МС (ЭР): m/z 213,14 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-((диметиламино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA95-3)

[00531] К суспензии **Промежуточного соединения-AA95-2** (7,5 г, 35,2 ммоль, 1 экв.) добавляли диметиламин (75 мл, 10V). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенный органический раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA95-3** (7 г, 77%). МС (ЭР): m/z 258,19 $[M+H]^+$.

Стадия-3 Синтез 3-((диметиламино)метил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA95-4)

[00532] К перемешиваемому раствору **Промежуточного соединения-AA95-4** (5 г, 19,3 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (50 мл) добавляли ТФУ (12 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA95-4** (2,9г). МС (ЭР): m/z 158,25 $[M+H]^+$

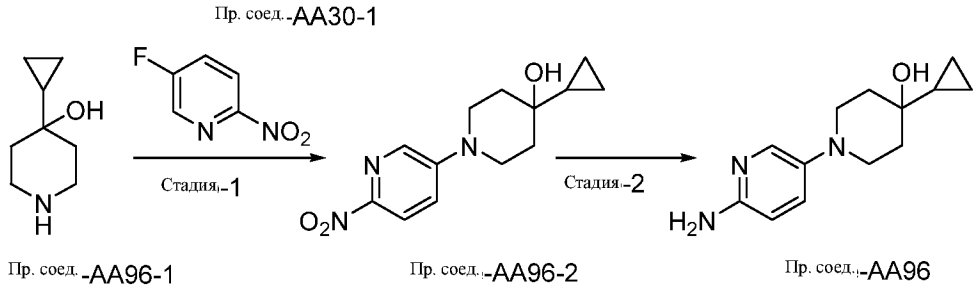
Стадия-4 Синтез 3-((диметиламино)метил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA95-5)

[00533] К перемешиваемому раствору **Промежуточного соединения-AA95-4** (2,8 г, 17,7 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (21 мл) добавляли DIPEA (21,1 мл, 123 ммоль, 7 экв.) и 5-фтор-2-нитропиридин (2 г, 14,1 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 X 70 мл). Объединенный органический слой ч солевым раствором (100 мл), концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA95-5** (1,5 г, 40%). МС (ЭР): m/z 159,31 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 5-(2-(2-метоксипропан-2-ил) морфолино) пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA95)

[00534] К суспензии 10% Pd/C (1,0г) в метаноле добавляли **Промежуточное соединение-AA95-5** (2г). После гидрирования при атмосферном давлении в течение 2 ч, реакционную смесь фильтровали через целитовый слой и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA95** (1,6 г, 89,58%). МС (ЭР): m/z 250,35 $[M+H]^+$.

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-циклопропилпиперидин-4-ола(Промежуточное соединение-AA96)



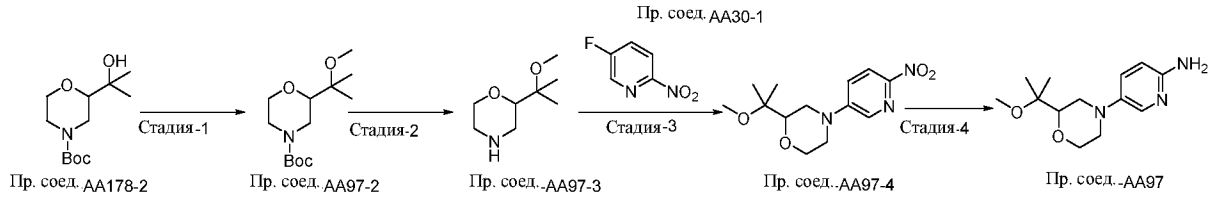
Стадия-1 Синтез 4-циклопропил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ола(Промежуточное соединение-AA96-2)

[00535] К перемешиваемому раствору **Промежуточного соединения-AA96-1** (500мг, 3,5 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (7 мл), добавляли K_2CO_3 (1,46 г, 10,5 ммоль, 3 экв.), **Промежуточное соединение-AA30-1** (500мг, 3,5 ммоль, 1 экв.) и TBAI (260мг, 0,7 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA96-2** (0,600 г, 64,36%). МС (ЭР): m/z 263,30 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-циклопропилпиперидин-4-ол (Промежуточное соединение-AA96)

[00536] К суспензии 10% Pd/C (0,440г) в метаноле (10 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA96-**) (0,9 г, 9,4 ммоль, 1 экв.). После гидрирования при атмосферном давлении в течение 2 ч, реакционную смесь фильтровали через целитовый слой и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA96** (600мг, 75,23%). МС (ЭР): m/z 233,32 $[M+H]^+$

Синтез 5-(2-(2-метоксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA97)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-2-(2-метоксипропан-2-ил)морфолин-4-карбоксилата. Промежуточное соединение (Промежуточное соединение-AA97-2)

[00537] К перемешиваемому раствору **Промежуточного соединения-AA178-2** (1 г, 4,08 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (423мг, 4,2 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 15 мин. добавляли CH_3I (1,76 г, 12,24 ммоль, 3 экв.). После перемешивания в течение 2 ч.при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 X 70 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием при 2 - 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA97-2** (0,600мг, 56,75%). МС (ЭР): m/z 259,12 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 2-(2-метоксипропан-2-ил) морфолин (Промежуточное соединение AA97-3)

[00538] К перемешиваемому раствору **Промежуточного соединения-AA97-2** (3 г, 11,53 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA57-3** (2,5г). МС (ЭР): m/z 159,31 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 2-(2-метоксипропан-2-ил)-4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолина (Промежуточное соединение-AA97-4)

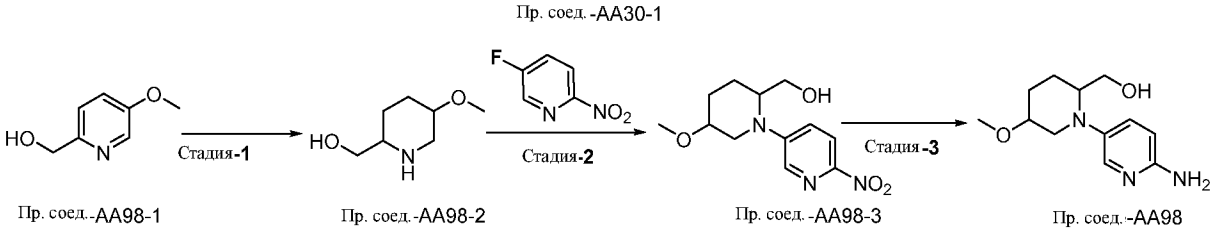
[00539] К перемешиваемому раствору **Промежуточного соединения-AA97-3** (2,1 г, 13,18 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (21 мл) добавляли DIPEA (20,2 мл, 118,2 ммоль, 8 экв.) и 5-фтор-2-нитропиридин (3,5 г, 19,78 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 3 реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 X 70 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA97-4** (1,5 г, 40%). МС (ЭР): m/z 159,31 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 5-(2-(2-метоксипропан-2-ил) морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA97)

[00540] К суспензии 10% Pd/C (0,8 г) в метаноле добавляли **Промежуточное соединение-AA97-4** (0,8г). После гидрирования при атмосферном давлении в течение 2 ч реакционную смесь фильтровали через целитовый слой и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA97** (1,5 г, 40%). МС (ЭР): m/z 159,31 $[M+H]^+$

Синтез (1-(6-аминопиридин-3-ил)-5-метоксипиперидин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение-AA98)



Стадия-1 Синтез (5-метоксипиперидин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение-AA98-2)

[00541] К раствору **Промежуточного соединения-AA98-1** (1,5 г, 1,79 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли Rh/Al2O3 (2 г, 1,29 ммоль, 0,12 экв.). После гидрирования при 50 psi при комнатной температуре в течение 24 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% метанола в ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки **(Промежуточное соединение-AA98-2).** (1 г, 63%). МС (ЭР): m/z = 145,6 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез (5-метокси-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение-AA98-3)

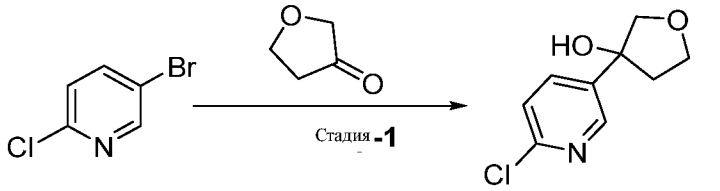
[00542] К раствору **Промежуточного соединения-AA98-2** (1 г, 7,04 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (10 мл) добавляли DIPEA (4,54 г, 35,21 ммоль, 5 экв.) и 5-фтор-2-нитропиридин (1,22 г, 8,45 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 4 ч реакционную

смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-АА98-3.** (1,5 г, 81,49%) МС (ЭР): m/z = 268,1 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез (1-(6-аминопиридин-3-ил)-5-метоксипиперидин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение-АА98)

[00543] К суспензии 10% палладия на угле (0,800г) в метаноле (20 мл) добавляли **Промежуточное соединение-АА98-3** (1,4г). После гидрирования при атмосферном давлении в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали продукт, который применяли на следующей стадии без дополнительной очистки **(Промежуточное соединение-АА98).** (0,900 г, 72,6%). МС (ЭР): m/z = 237 $[M+H]^+$

Синтез 3-(6-хлорпиридин-3-ил)ТГФ-3-ол (Промежуточное соединение-АА99)



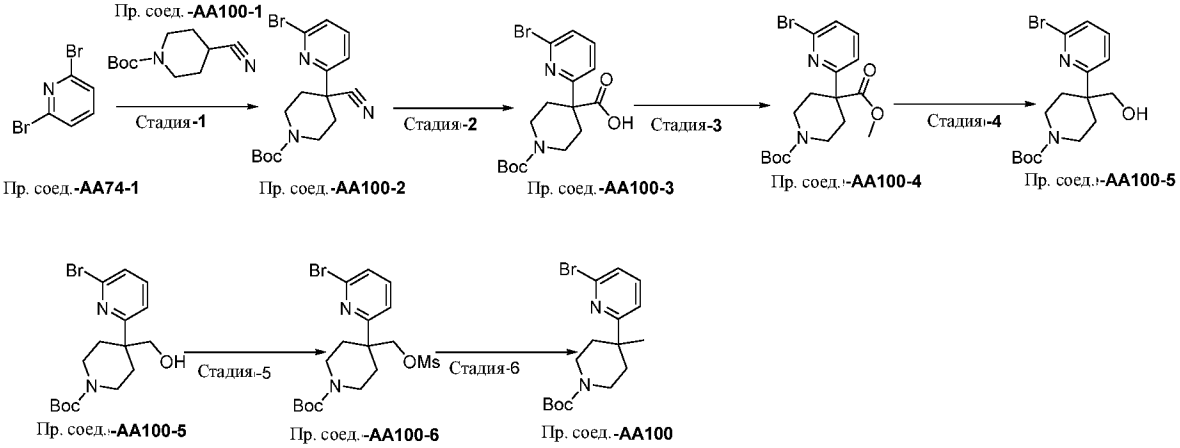
Пр. соед.,**АА99-1** Пр. соед.-**АА99**

Стадия-1 Синтез 3-(6-хлорпиридин-3-ил)ТГФ-3-ола (Промежуточное соединение-АА99)

[00544] К раствору **Промежуточного соединения-АА99-1** (10 г, 52,63 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (100 мл) при -78°С добавляли n-BuLi (1,6М) (65 мл, 105,2 ммоль, 2 экв.). После перемешивания в течение 1 ч добавляли **Промежуточное соединение АА99-2** (6,78 г, 105,26 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-15% градиент элюирования EtOAc в

гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA99** (7 г, 67,40%). МС (ЭР): m/z = 304 [M+1]+.

Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA100).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (AA100-2)

[00545] К раствору трет-бутил-4-цианопиперидин-1-карбоксилата (5,38 г, 25,05 ммоль, 2 экв.) в толуоле (30 мл) добавляли LiHMDS (3,07 г, 19,02 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Затем добавляли **Промежуточное соединение-AA74-1** (3 г, 12,8 ммоль, 1 экв.) и $Pd_2(dba)3$ (0,117 г, 0,12 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили водным раствором NaHCO3 (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 0-50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA100-2.** (4,2 г, 90%) МС (ЭР): m/z = 366 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 4-(6-бромпиридин-2-ил)-1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение-AA100-3)

[00546] К раствору **Промежуточного соединения-AA100-2** (4 г, 10,95, 1 экв.), в EtOH (40 мл) при 0°C добавляли NaOH (2,191 г, 54,79 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 16 ч реакционную смесь промывали водой (50 мл) и экстрагировали

этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 0-50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA100-2.** (2,5 г, 69,42%) МС (ЭР): m/z = 385,3 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 1-(трет-бутил) 4-метил-4-(6-бромпиридин-2-ил)пиперидин-1,4-дикарбоксилата (Промежуточное соединение-AA100-4)

[00547] К раствору **Промежуточного соединения-AA100-3** (2 г, 10,95, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,43 г, 10,38 ммоль, 2 экв.) и MeI (0,878 г, 6,22 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 10-40% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA100-4.** (1,8 г, 86,84%) МС (ЭР): m/z = 399,3 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(гидроксиметил) пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA100-5)

[00548] К раствору **Промежуточного соединения-AA100-4** (1,5 г, 3,759, 1 экв.) в EtOH (20 мл) при 0°C добавляли NaBH4 (0,278 г, 7,51 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл).Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA100-5.** (1,1 г, 91%) МС (ЭР): m/z = 371,28 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-(((метилсульфонил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA100-6)

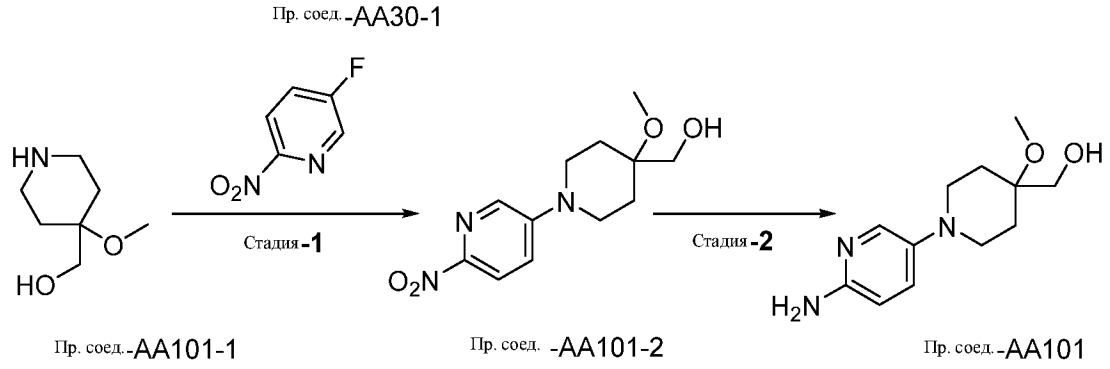
[00549] К раствору **Промежуточного соединения-AA100-5** (1 г, 3,759, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли DIPEA (12,145 г, 9,41 ммоль, 3,5 экв.) и добавляли

метансульфонилхлорид (0,460 г, 4,04 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл).Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA100-6.** (1,2 г, 99%) МС (ЭР): m/z = 449,5 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез трет-бутил-4-(6-бромпиридин-2-ил)-4-метилпиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA100)

[00550] К раствору **Промежуточного соединения AA100-6** (0,500 г, 1,1 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли NaI (0,829 г, 5,56 ммоль, 2 экв.) и Zn-пыли (0,144, 2,22 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 24 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента элюирования 0-10% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA100.** (0,140 г, 35,41%) МС (ЭР): m/z = 355 $[M+H]^+$

Синтез (1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)метанола (Промежуточное соединение-AA101)



Стадия-1 Синтез (4-метокси-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)метанола (Промежуточное соединение-AA101-2)

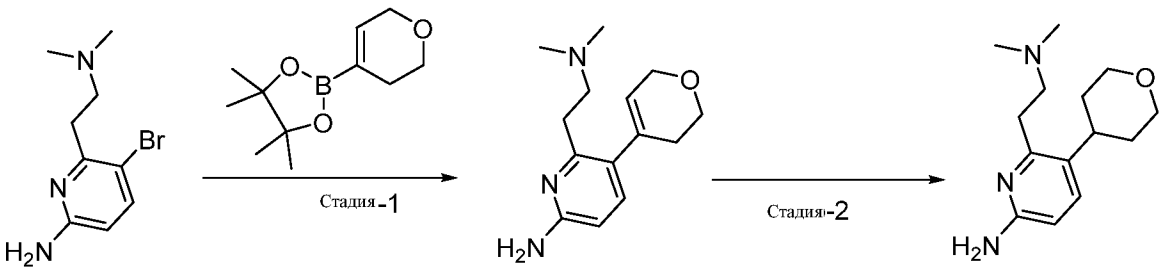
[00551] К раствору **Промежуточного соединения AA101-1** (3 г, 1,93 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (30 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA30-1** (2,7 г, 1,93 ммоль, 1 экв.) **и** DIPEA (16 мл, 9,6 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 3 ч

реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 0-10% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA101-2.** (3,1 г, 54%), МС (ЭР): m/z = 267,1 $[M+H]^+$

Стадия-2 (1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)метанол (Промежуточное соединение-AA101)

[00552] К суспензии 10% палладия на угле (1,5г) в метаноле (30 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA54-5** (3 г). После гидрирования при атмосферном давлении в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки **(Промежуточное соединение-AA101).** (2,2 г, 82%). МС (ЭР): m/z = 237 $[M+H]^+$

Синтез 6-(2-(диметиламино)этил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA102)



Пр. соед. AA156-5 Пр. соед. AA102-1 Пр. соед., AA102

Стадия-1 Синтез 5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-6-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA102-1)

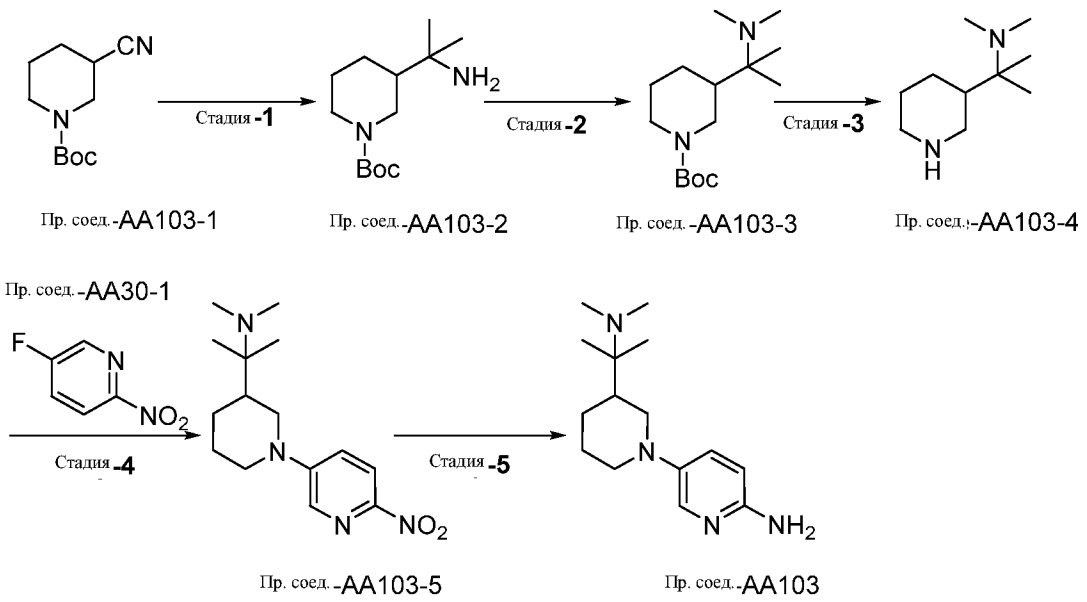
[00553] Раствор **Промежуточного соединения AA156-5** (1,5, 6,14 ммоль), 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,5 г, 12,28 ммоль, 2,0 экв.), трехосновный фосфат калия (3,9 г, 18,42 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане:воде (15 мл:4 мл) дегазировали и продували N_2 в течение 15 мин. Затем добавляли X-Phos Pd G3 (0,519 г, 0,61 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 20 мин

реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3,7% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA102-1** (2,0 г, 98,70%), МС (ЭР): m/z 248,17 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 6-(2-(диметиламино)этил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA102)

[00554] К раствору **Промежуточного соединения AA102-1** (2,0 г, 8,09 ммоль) в метаноле (20 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли формиат аммония (2,0 г, 32,36 ммоль, 4,0 экв.), уксусную кислоту (1,4 мл, 0,7 В) и 20% влажный гидроксид палладия на угле (1г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода в течение 24 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через целитовый слой. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, разбавляли нас. раствором $NaHCO_3$ и подвергали экстракции посредством ДХМ. Органический раствор концентрировали, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA102** (1,3 г, 64,47%). МС (ЭР): m/z 250,1 $[M+H]^+$

Синтез 5-(3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA103)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-(2-аминопропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA103-2)

[00555] К раствору $CeCl_3$(12, 2 г, 47,6 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (50 мл), перемешиваемом при 45°C в течение 2 ч, добавляли **Промежуточное соединение AA103-1** (5 г, 23,8 ммоль) при комнатной температуре. После охлаждения до -10°C по каплям добавляли CH_3Li (20 мл, 60 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли ДХМ (300 мл) и водой (500 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции ДХМ (2 × 300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA103-2** (3,5 г, 60%) МС (ЭР): *m/z* =243,36$[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA103-3)

[00556] К раствору **Промежуточного соединения-AA103-2** (8,0 г, 32,8 ммоль) и формальдегида (1,5 г, 49,2 ммоль, 1,5 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли уксусную кислоту (0,4 г, 8,2 ммоль, 0,25 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч порциями добавляли цианоборогидрид натрия (2,0 г, 39,36 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 45 мин при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали. Остаток разбавляли водой (100 мл) и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации. Твердое вещество очищали с помощью колоночной

хроматографии, элюируя с использованием градиента 5,0% этилацетата в гексанах, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA103-3)** (2,6 г, 29,74%). МС (ЭР): m/z = 271,1 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез N,N-диметил-2-(пиперидин-3-ил)пропан-2-амина (Промежуточное соединение-AA103-4).

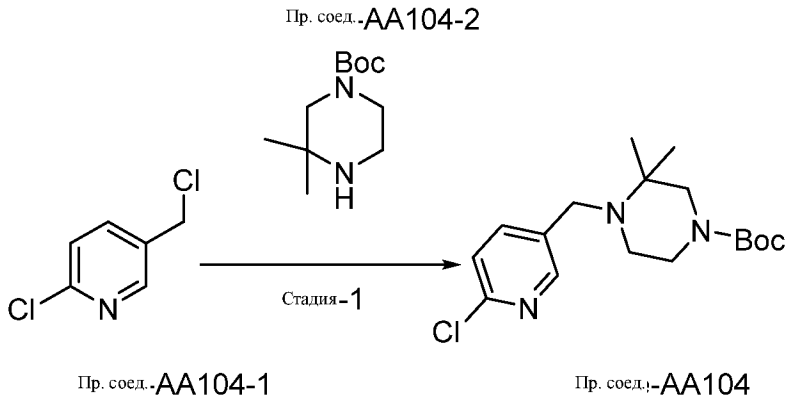
[00557] К раствору **(Промежуточного соединения-AA103-3)** (3г) в ДХМ (30 мл) добавляли ТФУ (12 мл) при 0 °С. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение- AA103-4** (1,5 г, 79,8%). МС (ЭР): m/z=171,3(M+H).

Стадия-4 Синтез N,N-диметил-2-(1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-амина (AA103-5)

[00558] К раствору **(Промежуточного соединения-AA103-4)** (1,4 г, 8,2 ммоль, 1 экв.) и 5-фтор-2-нитропиридина (0,8 г, 9,84 ммоль, 1,2 экв.), добавляли DIPEA (5,2 мл, 41 ммоль, 5 экв.) в ДМСО (15 мл) и реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и затем разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение-AA103-5)** (1,5 г, 62,19%). МС (ЭР): m/z = 293,38 [M+1]+

Стадия-5 Синтез 5-(3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA103). К суспензии 10%Pd/c (500 мг) в MeOH (20 мл), добавляли (**AA111-3)** (1г) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч промывали при заданном атмосферном давлении газа H2. Реакционную смесь фильтровали через целитовый слой и органический слой упаривали в вакууме, в результате чего получали неочищенное **(Промежуточное соединение-AA103)** (600мг, 66%), использовали на следующей стадии без очистки МС (ЭР): *m/z* =263,40 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-4-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (AA104)

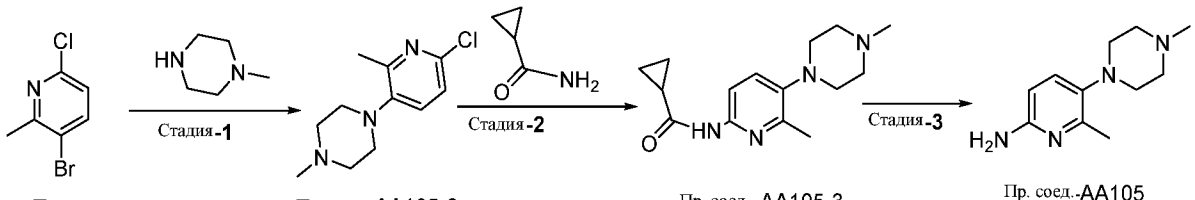


Пр. соед.-AA104-1 Пр. соед.-AA104

Стадия-1 трет-бутил-4-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-3,3-диметилпиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA104)

[00559] К раствору **Промежуточного соединения-AA104-1**(1,0 г, 6017 ммоль, 1,0 экв.) в ацетонитриле (10 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA104-2** (1,58 г, 7,4 ммоль,1,2 экв.) и K2CO3 (2,55 г, 18,5 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. **(Промежуточное соединение-AA104)** (1,5 г, 71,50%), МС (ЭР): m/z = 340,17$[M+H]^+$

Синтез 6-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA105)



Пр. соед.-AA105-1 Пр. соед.-AA105-2 Пр. соед.-AA105-3 Пр. соед.-AA105

Стадия-1 Синтез трет-бутил-(5-бром-4-цианопиридин-2-ил)карбамата

(Промежуточное соединение-AA105-2)

[00560] Раствор **(Промежуточного соединения-AA105-1)** (4,0 г, 19,41 ммоль) и 1-метилпиперазина (1,7 г, 17,08 ммоль, 0,88 экв.), трет-бутоксид натрия (3,7 г, 38,82 ммоль, 2,0 экв.) в толуоле (40 мл) дегазировали в потоке N_2. После 15 мин добавляли Xantphos (2,2 г, 3,88 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (1,7 г, 1,94 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 0-50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA105-2** (2,0 г, 45,74%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 226,1 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез N-(6-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение-AA105-3)

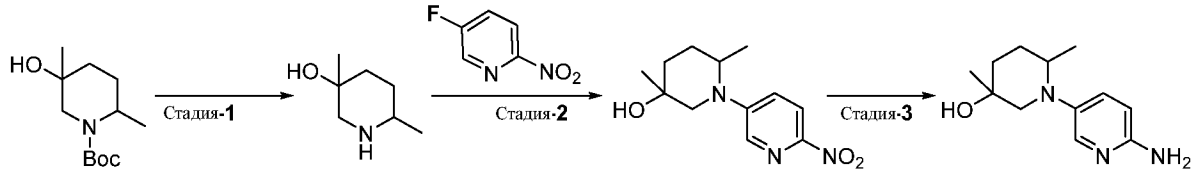
[00561] Раствор **Промежуточного соединения-AA105-2** (2,0 г, 8,88 ммоль), 1-циклопропанкарбоксамид (1,5 г, 17,76 ммоль, 2,0 экв.) и CS_2CO_3 (8,6 г, 26,64 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали в потоке N_2. После 15 мин добавляли Xantphos (0,5 г, 0,88 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,8 г, 0,88 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 2,5-3,0% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA105-3** (1,3 г, 53,47%) МС (ЭР): m/z = 275,18 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 6-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA105)

[00562] К раствору **Промежуточного соединения-AA105-3** (1,2 г, 4,37 ммоль) в метаноле (20 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (1,7 г, 43,7 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 70-80° в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подвергали экстракции 10% метанола в ДХМ (3 × 70 мл).

Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки **(Промежуточное соединение-AA105)** (8,0 г, количественный %), МС (ЭР): m/z 207,16 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3,6-диметилпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение – AA106):



Пр. соед.-**AA106-1** Пр. соед.-**AA106-2** Пр. соед.-**AA106-3** Пр. соед.-**AA106**

Стадия-1 Синтез 3,6-диметилпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA106-2)

[00563] К раствору **Промежуточного соединения-AA106-1** (2г) в ДХМ (20 мл) добавляли ТФУ (6 мл) при 0 °C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение-AA106-2** (1 г, 88,74%). МС (ЭР): m/z=130,2(M+1)+

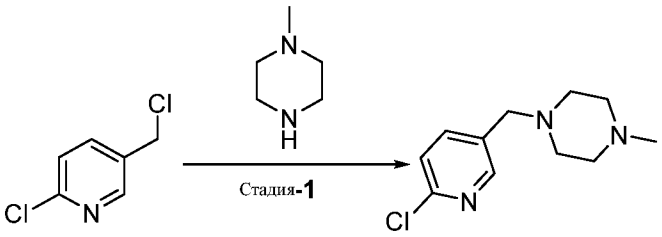
Стадия-2 Синтез 3,6-диметил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ола (AA106-3)

[00564] К раствору **Промежуточного соединения-AA106-2** (1,4 г, 10,7 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (15 мл) добавляли 5-фтор-2-нитропиридин (1 г, 12,84 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (6 мл, 53,5 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при 90 °C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение-AA106-2)** (1,4 г, 55%). МС (ЭР): m/z = 252,29 [M+1]+

Стадия-3 Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3,6-диметилпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA106) К суспензии 10% Pd/c (2,5г) в MeOH (20 мл)

добавляли **Промежуточное соединение AA156-3** (5г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч промывали газообразным H_2 при атмосферном давлении, реакционную смесь фильтровали через целитовый слой и фильтрат упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA106** (4 г, 90,74%), которое применяли на следующей стадии без очистки МС (ЭР): *m/z* =221,30 $[M+H]^+$.

Синтез 1-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-4-метилпиперазина (Промежуточное соединение – AA108)

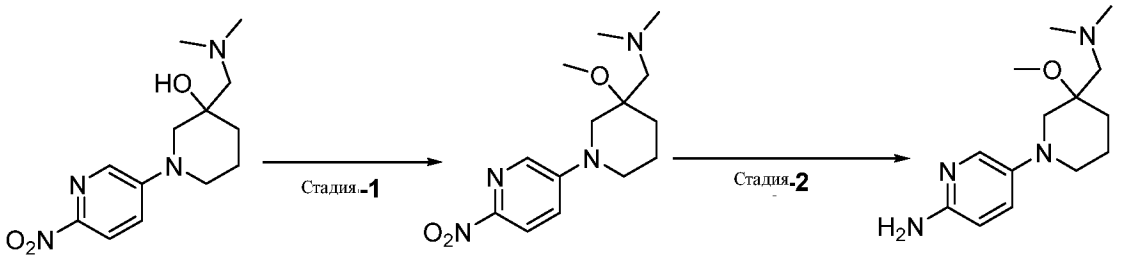


Пр. соед.-AA104-1 Пр. соед.-AA108

Стадия-1 Синтез 1-((6-хлорпиридин-3-ил)метил)-4-метилпиперазина (Промежуточное соединение –AA108)

[00565] К раствору **Промежуточного соединения-AA104-1** (2 г, 12,5 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли 1-метилпиперазин (1,5 г, 15 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (5,17 г, 37,5 ммоль, 3 экв.). После перемешивания при 90 °C в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колонки, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение-AA108)** (1,4 г, 50,24%). МС (ЭР): m/z = 226,72 [M+1]+.

Синтез 5-(3-((диметиламино)метил)-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA109)



Пр. соед.-AA102-5 Пр. соед.-AA109-1 Пр. соед.-AA109

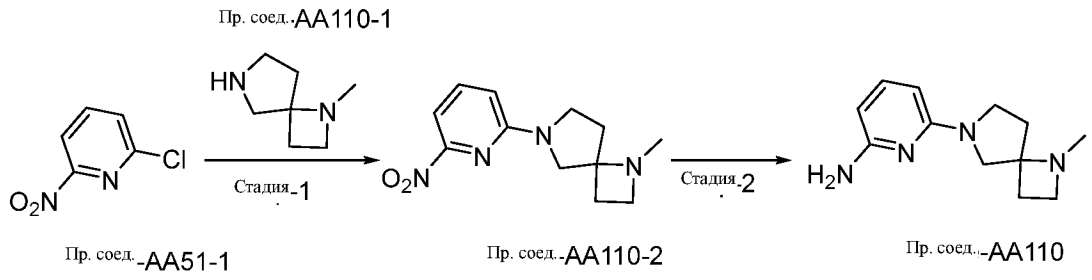
Стадия-1 Синтез 1-(3-метокси-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение-AA109-1)

[00566] К раствору **Промежуточного соединения-AA102-5** (1 г, 3,5 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NaH (0,257 г, 10,7 ммоль, 3 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин добавляли CH_3I (0,294 г, 7 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA109-1** (600мг, 57%). МС (ЭР): m/z = 294,17 [M+1]+

Стадия-2 Синтез 5-(3-((диметиламино)метил)-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-(Промежуточное соединение-AA109)

[00567] К суспензии 10% палладия на древесном угле (0,385г) в метаноле (10 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA109-1** (0,600 г, 2,04 ммоль). После гидрирования в течение 3ч при атмосферном давлении реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA109**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (500мг, 92%). МС (ЭР): *m/z* 264,37 $[M+H]^+$.

Синтез 6-(1-метил-1, 6-диазаспиро [3,4] октан-6-ил) пиридин-2-амин (Промежуточное соединение-AA110)



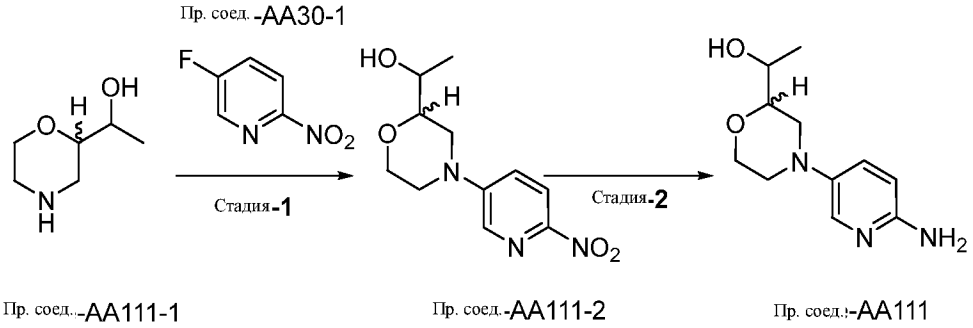
Стадия-1 Синтез 1-метил-6-(6-нитропиридин-2-ил)-1,6-диазаспиро[3,4]октан (Промежуточное соединение-AA110-2)

[00568] К раствору **Промежуточного соединения-AA110-1** (0,100 г, 0,793 ммоль), в диоксане добавляли 1-метил-1,6-диазаспиро[3,4]октан (0,150 г, 0,952 ммоль, 1,2 экв.) и K_3PO_4 (0,336 г, 1,58 ммоль, 2 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 20 мин, $Pd_2(dba)3$ (0,072 г, 0,079 ммоль, 0,1 экв.) и Xantphos (0,045 г, 0,079 ммоль, 0,1 экв.) добавляли После перемешивания при 100 °C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и фильтровали через целитовый слой. Фильтрат разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-2% элюирования MeOH в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA110-2** (0,130 г, 83%). МС (ЭР): m/z = 248,13 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 6-(1-метил-1,6-диазаспиро[3,4]октан-6-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA110)

[00569] К суспензии палладия на древесном угле (0,300г) в метаноле (5 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA110-2** (0,300г). После гидрирования в течение 2 ч, реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA110**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (0,210 г, 79%). МС (ЭР): m/z = 218,15 $[M+H]^+$.

Синтез 1-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)этан-1-ола (Промежуточное соединение-AA111)



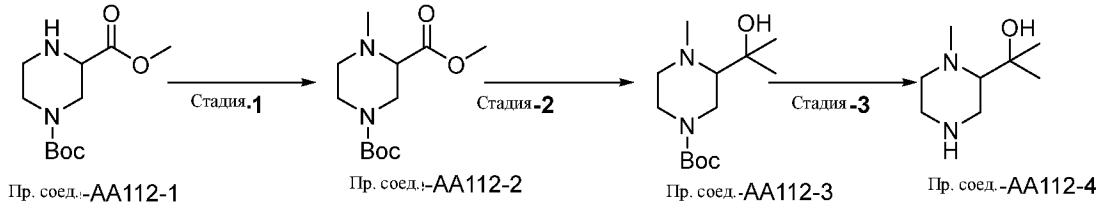
Стадия-1 Синтез 1-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)этан-1-ола (Промежуточное соединение AA111-2)

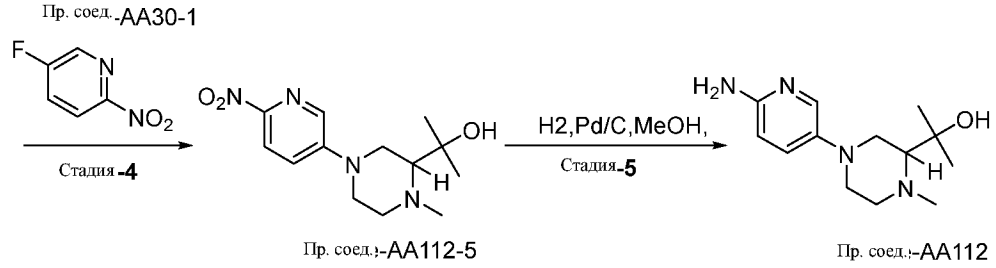
[00570] К раствору **Промежуточного соединения-AA111-1** (1,4 г, 11,1 ммоль, 2,0 экв.) в ДМСО (15 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA30-1** (0,8 г, 5,5 ммоль) и DIPEA (4,8 мл, 27,7 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при 90 °C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (100 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (1% градиент элюирования MeOH в ДХМ). Очищенное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение-AA111-2)** (1,8 г, 66,5%). МС (ЭР): m/z = 253,2 [M+H]+

Стадия-2 Синтез 1-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)этан-1-ола (Промежуточное соединение-AA111).

[00571] К суспензии 10%Pd/c (1,8г) в MeOH (20 мл) добавляли **Промежуточное соединение AA111-2** (1,8г). После гидрирования в течение 1 ч реакционную смесь фильтровали через целитовый слой и органический слой упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA111** (1,7 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки МС (ЭР): *m/z* =223,2$[M+H]^+$.

Синтез 2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метилпиперазин-2-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение-AA112)





Стадия-1 Синтез 1-(трет-бутил) 3-метил-4-метилпиперазин-1,3-дикарбоксилата (Промежуточное соединение-AA112-2)

[00572] К раствору **Промежуточного соединения-AA112-1** (5 г, 20,4 ммоль), в ТГФ (80 мл) добавляли DIPEA (3,2 г, 24,5 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли MeI (5,8 г, 41,0 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 4 ч, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 25 - 50 % этилацетата в гексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение-AA112-2** (2,5 г, 47,2%). МС (ЭР): m/z 258,3$[M+1]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилпиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA112-3)

[00573] К раствору **Промежуточного соединения-AA112-2** (9 г, 68 ммоль) в хлороформе (100 мл), при -78 °C добавляли MeMgBr (13,3 г, 74 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при -78°C до 0°C в течение 4 ч, реакционную смесь гасили HCl до ~pH-7, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные

органические слои промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 25 - 30 % этилацетата в гексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение-AA112-3** (1 г, 40%). МС (ЭР): m/z 258,3$[M+1]^+$

[00574] Стадия-3 Синтез 2-(1-метилпиперазин-2-ил) пропан-2-ола (Промежуточное соединение-AA112-4)

[00575] К раствору **Промежуточного соединения-AA112-3** (1 г, 3,9 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C добавляли HCl в диоксане (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение, которое применяли на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение-AA112-4** (0,500 г, 81,63%). МС (ЭР): m/z 158,2$[M+1]^+$

Стадия-4 Синтез 2-(1-метил-4-(6-нитропиридин-3-ил) пиперазин-2-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение-AA112-5)

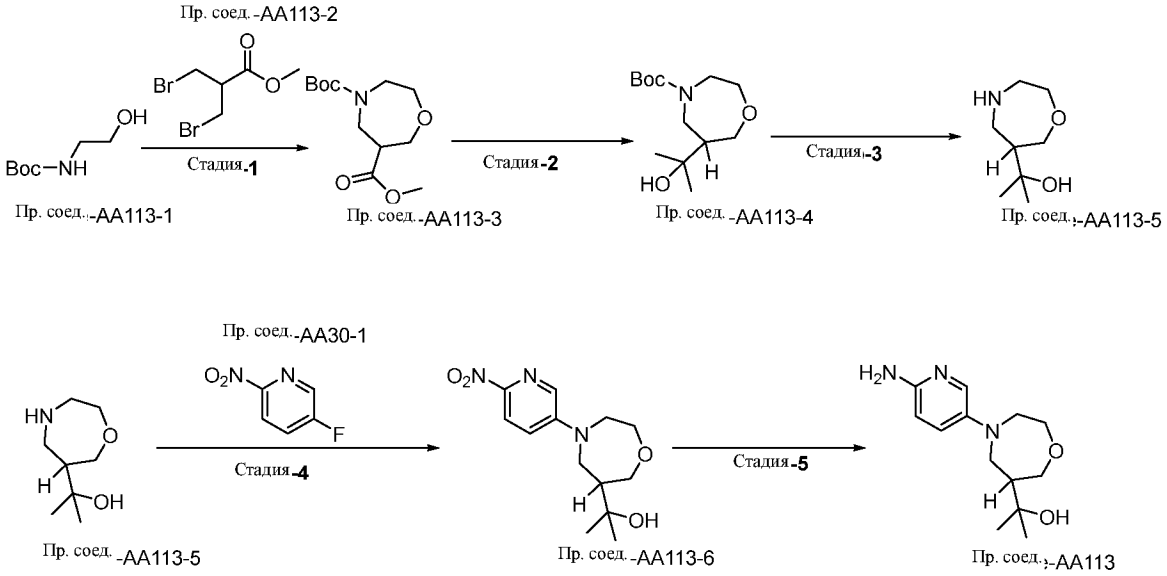
[00576] К раствору **Промежуточного соединения-AA112-4** (0,8 г, 5,6 ммоль) 5-фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1)** (1,0 г, 6,7 ммоль, 1,2 экв.) в ДМСО (8 мл) добавляли TBAI (0,21 г, 0,5 ммоль, 0,1 экв.) и K_2CO_3 (1,5 г, 11,6 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 3 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение-AA112-5** (0,8 г, 56,4%). МС (ЭР): m/z 283,3$[M+1]^+$

Стадия-5 Синтез 2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1-метилпиперазин-2-ил) пропан-2-ол (Промежуточное соединение-AA112)

[00577] К суспензии 10% Pd/C (0,6г) в метаноле (25 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA112** (0,8г). После гидрирования при атмосферном давлении в течение 2 ч реакционную смесь фильтровали через целитовый слой. Фильтрат упаривали в вакууме, в

результате чего получали **Промежуточное соединение-AA112** (0,8 г, количественный) который использовали на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): *m/z* 250[M+H]$^+$.

Синтез 2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение-AA113)



Стадия-1 Синтез 4-(трет-бутил) 6-метил-1,4-оксазепан-4,6-дикарбоксилата (Промежуточное соединение-AA113-3)

[00578] К раствору **Промежуточного соединения-AA113-1** (1 г, 6,2 ммоль) в ацетоне добавляли K_2CO_3 (2,57 г, 18,6 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин, по каплям добавляли **Промежуточное соединение-AA113-2** (1,6 мл, 6,2 ммоль). После перемешивания с обратным холодильником в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA113-3** (0,7 г, 43,52%), МС (ЭР): m/z =259[M+H]$^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил 6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,4-оксазепан-4-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA113-4)

[00579] К раствору **Промежуточного соединения-AA113-3** (0,5 г, 26,7 ммоль), в ТГФ (5 мл) при 0 °С по каплям добавляли MeMgCl (4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, реакционную смесь гасили вода (100 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA113-4** (0,5 г, 79,88%), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z=259[M +1]$^+$

Стадия-3 Синтез 2-(1,4-оксазепан-6-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение-AA113-5)

[00580] К раствору **Промежуточного соединения-AA113-4** (0,5г) в ДХМ (5 мл) при 0 °С добавляли ТФУ (3,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение- AA113-5** (0,30 г, 97,73%). МС (ЭР): m/z=159(M+H).

Стадия-4 Синтез 2-(4-(6-нитропиридин-3-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)пропан-2-ола (AA113-6)

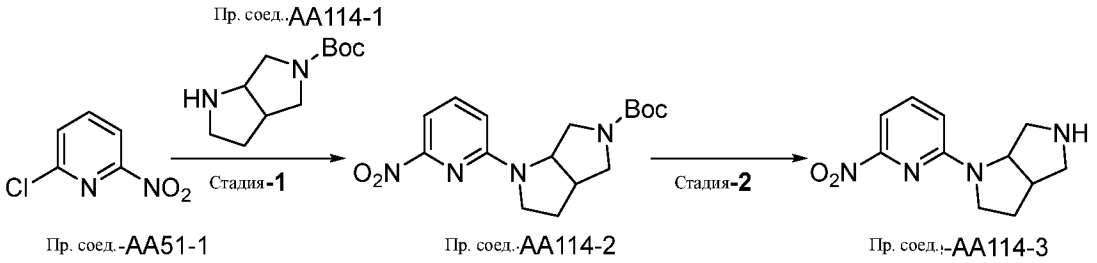
[00581] К раствору **Промежуточного соединения-AA113-5** (1,6 г, 5,6 ммоль) в ДМСО (40 мл) с DIPEA (1,4 г, 6,7 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре по каплям добавляли 5-фтор-2-нитропиридин (1,6 г, 5,6 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при 100°С реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (15 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 0,5% метанола в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение-AA113-6)** (0,3 г, 57%), МС (ЭР): m/z =281[M+H] $^+$

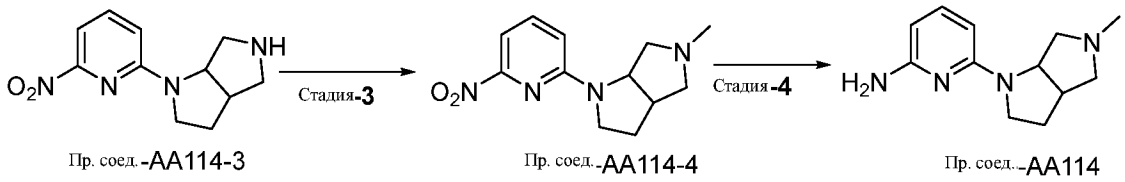
Стадия-5 Синтез 2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение-AA113)

[00582] К суспензии 10%Pd/c (0,150г) в MeOH (6 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA113-6** (0,3г). После перемешивания при комнатной температуре с

газообразным H_2 при атмосферном давлении реакционную смесь фильтровали через целитовый слой. Органический раствор упаривали в вакууме, в результате чего получали Промежуточное соединение-**AA113** (0,256 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z= 251[M +1]+

Синтез трет-бутил-1-(6-аминопиридин-2-ил) гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA114)





Стадия-1 Синтез трет-бутил-1-(6-аминопиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA114-2)

[00583] К раствору **Промежуточного соединения-AA114-1** (1 г, 6,3 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутилгексагидропирроло [3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилат (1,6 г, 7,5 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (1,7 г, 12,6 ммоль, 2 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 20 мин добавляли Pd2(dba)3 (0,57 г, 0,63 ммоль, 0,1 экв.) и Xantphos (0,36 г, 0,63 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100 °C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и фильтровали через целитовый слой. Фильтрат разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента

элюирования 0-15% EtOAc в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA114-2** (1,8 г, 93,85%). МС (ЭР): m/z = 304 [M+1]+

Стадия-2 Синтез 1-(6-нитропиридин-2-ил)октагидропирроло[3,4-b]пиррола (Промежуточное соединение-AA114-3)

[00584] К раствору **Промежуточного соединения-AA114-2** (1,3 г, 3,88 ммоль, 1 экв.) в ДХМ, добавляли ТФУ (6,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакцию нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия. Раствор подвергали экстракции ДХМ (3 × 40 мл) и объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA114-3** (0,750 г, 94,85%). МС (ЭР): m/z = 204 [M+1]+

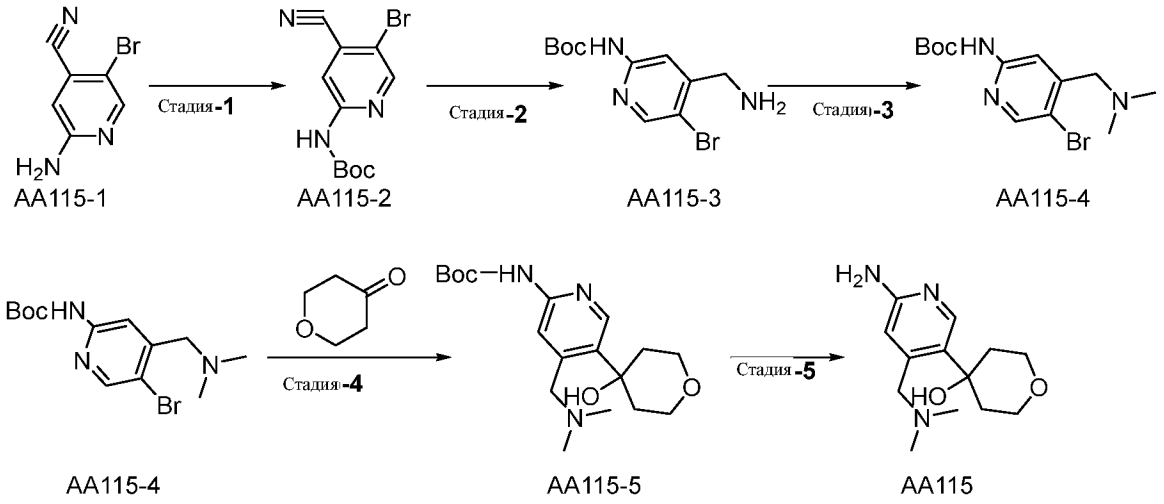
Стадия-3 Синтез 5-метил-1-(6-нитропиридин-2-ил)октагидропирроло[3,4-b]пиррола (Промежуточное соединение-AA114-4)

[00585] К раствору **Промежуточного соединения-AA114-3** (0,485 г, 2,07 ммоль, 1 экв.) в ТГФ при 0 °C добавляли NaH (0,033 г, 4,14 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли MeI (0,440 г, 3,10 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (200 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA114-4** (0,510 г, 86,52%). МС (ЭР): m/z = 248 [M+1]+.

Стадия-4 Синтез 6-(5-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA114)

К суспензии 10% палладия на древесном угле (0,385г) в метаноле (10 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA114-4** (0,770 г, 3,101 ммоль). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 3ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA114**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (0,250 г, 36%). МС (ЭР): *m/z* 218,2 $[M+H]^{+\cdot}$

Синтез 4-(6-амино-4-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (Промежуточное соединение – AA115)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-(5-бром-4-цианопиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA115-2)

[00586] К раствору **Промежуточного соединения-AA115-1** (25,0 г, 126,26 ммоль) в ДХМ (250 мл) добавляли DMAP (3,0 г, 25,25 ммоль, 0,2 экв.) и триэтиламин (53 мл, 378,78 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. После 20 мин по каплям добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (35 мл, 151,51 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч. реакционную смесь вливали в ледяную воду, при этом твердое вещество осаждалось. Твердое вещество собирали и очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 10% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA115-2** (15,0 г, 39,85%), МС (ЭР): m/z 298,01 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-(4-(аминометил)-5-бромпиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA115-3)

[00587] К суспензии никеля Ренея (предварительно промытого метанолом) (5 г) в метанольном растворе аммиака (13% масса/масса в метаноле) (100 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA115-2** (15,0 г, 50,33 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (50 мл). После перемешивания в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь фильтровали через целитовый слой и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA115-3** (10,0 г, 65,78%), МС (ЭР): m/z 303,04 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-(5-бром-4-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA115-4)

[00588] К раствору **Промежуточного соединения-AA115-3** (10,0 г, 33,11 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли формальдегид (1,8 мл, 49,66 ммоль, 1,5 экв.) и уксусную кислоту (0,4 мл, 8,27 ммоль, 0,25 экв.). После 30 мин порциями добавляли цианоборогидрид натрия (2,4 г, 39,73 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола с получением твердого осадка, который очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 10% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA115-4** (8,0 г, 73,20%), МС (ЭР): m/z 330,08 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(4-((диметиламино)метил)-5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA115-5)

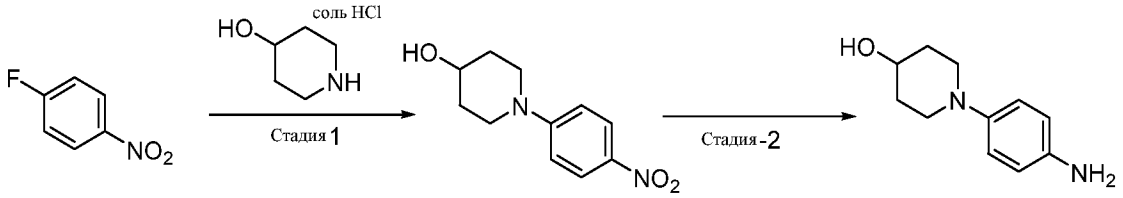
[00589] К раствору **Промежуточного соединения-AA115-4** (8,0 г, 24,24 ммоль) в сухом ТГФ (80 мл) при -76°C медленно по каплям добавляли н-бутиллитий 2,5M в гексане (24 мл г, 60,6 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 1 ч добавляли при -76°C, тетрагидро-4H-пиран-4-он (4,1 г, 41,20 ммоль, 1,7 экв.). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь помещали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 1% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA115-5** (0,8 г, 10,40%), МС (ЭР): m/z 352,2 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 4-(6-амино-4-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (Промежуточное соединение-AA115)

[00590] К раствору **Промежуточного соединения-AA115-4** (0,8 г, 2,27 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0 ^{0}C добавляли 4M HCl в диоксане (3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь нейтрализовали с помощью

насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанолом в ДХМ (3 × 30 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 100% ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA115** (0,450 г, 78,66%), МС (ЭР): m/z 252,17 $[M+H]^+$

Синтез 1-(4-аминофенил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение-AA116)



Пр. соед.**-AA116-1** Пр. соед.**-AA116-2** Пр. соед.**-AA116**

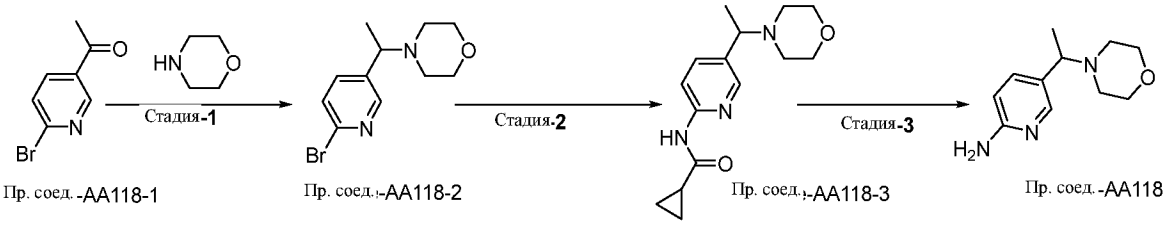
Стадия-1 Синтез 1-(4-нитрофенил) пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение-AA116-2)

[00591] К раствору соли пиперидин-4-ола-HCl (1,07 г, 10,63 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (15 мл) добавляли K_2CO_3 (2,93 г, 21,27 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 30 мин добавляли 1-фтор-4-нитробензол (1 г, 7,09 ммоль). После перемешивания при 80°C в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA116-2** (700мг, 44,44%). МС (ЭР): *m/z* 222 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 1-(4-аминофенил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение-AA116)

[00592] К суспензии Pd/C (350 мг) в метаноле (5 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA16-3** (700 мг). После гидрирования при атмосферном давлении при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA116** (450мг, 69,36%). МС (ЭР): m/z = 192 $[M+H]^+$

Синтез 5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA118)



Стадия-1 Синтез 4-(1-(6-бромпиридин-3-ил)этил)морфолина (Промежуточное соединение-AA118-2)

[00593] К раствору **Промежуточного соединения-AA118-1** (1,0 г, 5,0 ммоль), морфолина (0,783 г, 9,0 ммоль, 1,8 экв.) и триэтиламина (1,0 мл, 7,5 ммоль, 1,5 экв.) в дихлорэтане (10 мл) порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,6 г, 8,0 ммоль, 1,6 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA118-2** (0,7 г, 51,64%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 272,03 $[M+H]^+$

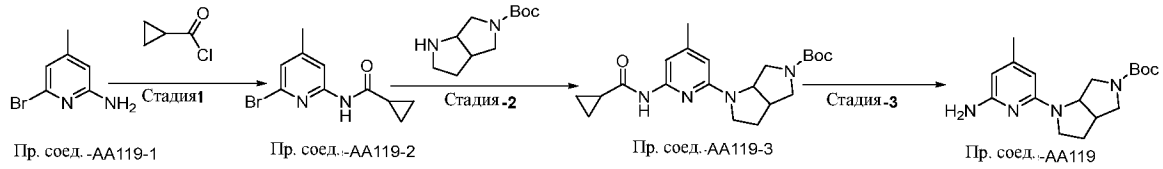
Стадия-2 Синтез N-(5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение-AA118-3)

[00594] К раствору **Промежуточного соединения-AA118-2** (0,7 г, 2,58 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли циклопропанкарбоксамид (0,263 г, 3,0 ммоль, 1,2 экв.) и Cs_2CO_3 (2,0 г, 6,45 ммоль, 2,5 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,149 г, 0,258 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,118 г, 0,129 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 4% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA118-3** (0,6 г, 84,81%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 276,17 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA118)

[00595] К раствору **Промежуточного соединения-AA118-3** (0,6 г, 2,17 ммоль) в 1:1 метанол:вода (8 мл) добавляли гидроксид натрия (0,868 г, 21,7 ммоль, 10 экв.). После перемешивания с обратным холодильником в течение 6 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA118** (0,280 г, 61,99%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 208,14 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-1-(6-амино-4-метилпиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA119)



Стадия-1 Синтез N-(6-бром-4-метилпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение-AA119-2)

[00596] К раствору **Промежуточного соединения AA119-1** (2 г, 10,8 ммоль) в ДХМ (40 мл) с триметиламином (3,27 г, 32,43 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C добавляли по каплям циклопропанкарбонилхлорид (3,67 г, 43,2 ммоль, 4 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA119-2** (1 г, 73%). МС (ЭР): m/z 255,2 $[M+H]^+$

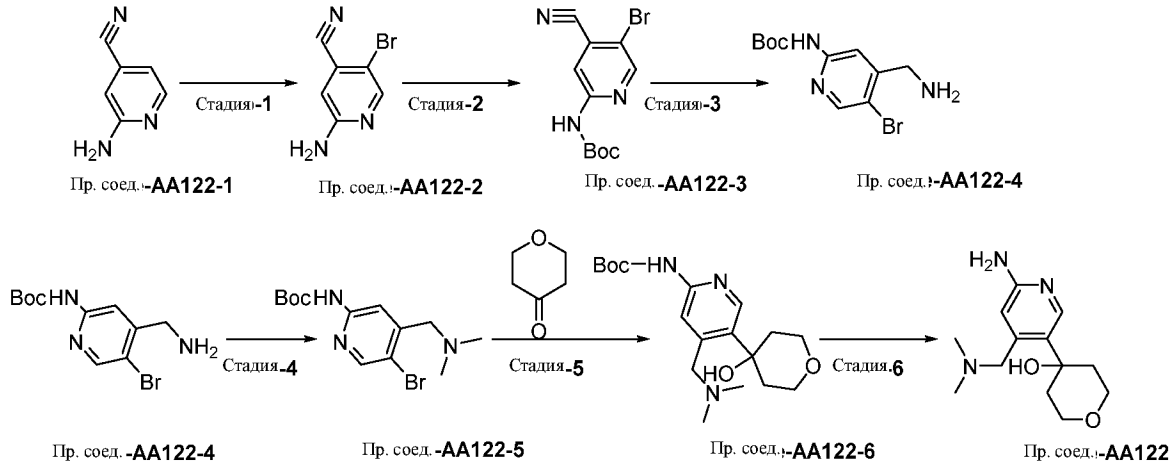
Стадия-2 Синтез трет-бутил-1-(6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-метилпиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение AA119-3)

[00597] К раствору **Промежуточного соединения-AA119-2** (1,5 г, 5,9 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли **Промежуточное соединение AA119-4** (1,5 г, 7,08 ммоль, 1,2 экв.) и карбонат калия (2,44 г, 17,7 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством азота в течение 20 мин, Pd2(dba)3 (538мг, 0,59 ммоль, 0,1 экв.) и добавляли Xantphos (341мг, 0,59 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA119-3** (1 г, 44%). МС (ЭР): m/z 387,23 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-1-(6-амино-4-метилпиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилат (Промежуточное соединение AA119)

[00598] К раствору **Промежуточного соединения-AA119-3** (0,850 г, 2,1 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид натрия (0,878 г, 21 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 60° в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 90 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA119,** которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки (0,6 г, 85%), МС (ЭР): m/z 318,20 $[M+H]^+$.

Синтез 4-(6-амино-4-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (Промежуточное соединение-AA122)



Стадия-1 Синтез 2-амино-5-бромизоникотинонитрила (Промежуточное соединение-AA122-2)

[00599] К раствору **Промежуточного соединения-AA122-1** (20,0 г, 167,8 ммоль) и N-бром сукцинимида (Кристаллической) (29,9 г, 167,8 ммоль) в ацетонитриле (400 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли раствором тиосульфата натрия (1,0 л) и экстрагировали этилацетатом (1 L X 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA122-2** (20,0 г, 60,16%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 196,96[M+H]$^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-(5-бром-4-цианопиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA122-3)

[00600] К раствору **Промежуточного соединения-AA122-2** (16,5 г, 82,9 ммоль) и DMAP (2,0 г, 16,0 ммоль, 0,2 экв.) в ТГФ (200 мл) и триэтиламине (33 мл, 248,0 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (21,6 г, 99,4 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 16ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении . Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 10% этилацетата в гексанах, в

результате чего получали **Промежуточное соединение-AA122-3** (10,0 г, 40,25%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): m/z = 297,1 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-(4-(аминометил)-5-бромпиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA122-4)

[00601] К суспензии никеля Ренея (4 мл) в ТГФ (150 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA122-3** (10,0 г, 33,55 ммоль), затем раствор аммиака (18 мл). После гидрирования при атмосферном давлении в течение 4 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA122-4** (8,0 г, 78,93%). МС (ЭР): *m/z* 303,04 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(5-бром-4-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA122-5)

[00602] К раствору **Промежуточного соединения-AA122-4** (8,0 г, 26,57 ммоль) и формальдегида (3,0 г, 99,0 ммоль, 1,5 экв.) в метаноле (100 мл) добавляли уксусную кислоту (0,398 г, 6,64 ммоль, 0,25 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч порциями добавляли цианоборогидрид натрия (2,0 г, 318,2 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 45 мин при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали, и остаток суспендировали в воде (100 мл). Полученное твердое вещество собирали путем фильтрации и дополнительно очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 5% этилацетата в гексанах, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA122-5** (2,6 г, 29,74%). МС (ЭР): m/z = 331,07 $[M+H]^+$

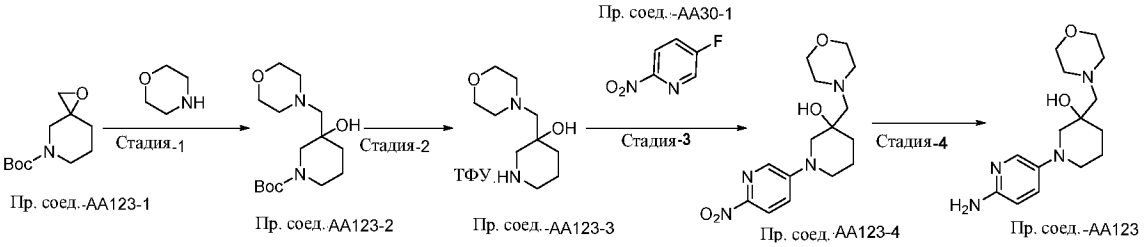
Стадия-5 Синтез трет-бутил-(4-((диметиламино)метил)-5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA122-6)

[00603] К суспензии **Промежуточного соединения-AA122-5** (0,5 г, 1,51 ммоль) в ТГФ (5 мл) при -78°C в атмосфере аргона добавляли н-бутиллитий (1,6M) (1,51 мл, 3,78 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания при -78°C в течение 1 ч добавляли тетрагидро-4H-пиран-4-он (0,257 г, 2,57 ммоль, 1,7 экв.). После перемешивания -78°C в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 1% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA129-6,** (0,15 г, 28,19%). МС (ЭР): *m/z* 352,22 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез 4-(6-амино-4-((диметиламино) метил) пиридин-3-ил) тетрагидро-2H-пиран-4-ола (Промежуточное соединение-AA122): К раствору **Промежуточного соединения-AA122-6** (0,3 г, 0,85 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (3,0 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл), нейтрализовали с помощью $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA122** (0,15 г, 69,92%): m/z = 252,17 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(морфолинометил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA123)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-гидрокси-3-(морфолинометил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA123-2)

[00604] К раствору **Промежуточного соединения-AA123-1** (1,7 г, 7098 ммоль,1,0 экв.) в этаноле (20 мл), добавляли морфолин (1,38 г, 15,9 ммоль,2,0 экв.). После перемешивания при 80° С в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA123-2** (1,7 г, 71,1%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z = 301,5$[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 2,2,2-трифтор-1-(3-гидрокси-3-(морфолинометил)-1l4-пиперидин-1-ил)этан-1-она (Промежуточное соединение-AA123-3)

[00605] К раствору **Промежуточного соединения-AA123-2** (5,0 г, 16,66 ммоль) в ДХМ (50 мл), при 0°C по каплям добавляли ТФУ (15 мл). После перемешивания при той же температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и раствором бикарбоната натрия (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с эфиром и метанолом, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA123-3** (6,0 г, 89%). МС (ЭР): m/z = 298,3 $[M+H]^+$

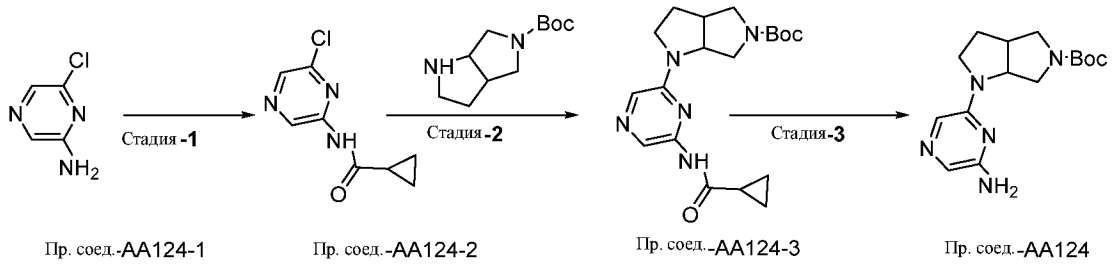
Стадия-3 Синтез 3-(морфолинометил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA123-4)

[00606] К раствору **Промежуточного соединения-AA123-3** (1,7 г, 52,28 ммоль, 3,0 экв.) в ДМСО добавляли **Промежуточное соединение-AA30-1** (2,5 г, 17,6 ммоль) и DIPEA (22,0М л, 211 ммоль, 7,0 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 2 - 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA123-6** (4,0 г, 70,22%). МС (ЭР): m/z = 323,1$[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(морфолинометил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA123)

[00607] К суспензии 10% палладия на угле (0,7г) в метаноле (15 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA123-4** (1,4 г, 4,76 ммоль). После перемешивания в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 4 ч.реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA123** (1,2 г, 86,76%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): *m/z* 293,19$[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-1-(6-аминопиразин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA124)



Пр. соед.-AA124-1 Пр. соед.-AA124-2 Пр. соед.-AA124-3 Пр. соед.-AA124

Стадия-1 Синтез N-(6-хлорпиразин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (AA124-2)

[00608] К раствору **Промежуточного соединения-AA124-1** (2 г, 1,54 ммоль) в ДХМ (16 мл) и триметиламина (6,43 мл, 4,620 ммоль, 3 экв.) добавляли циклопропанкарбонилхлорид (6,4 г, 6,17 ммоль, 4 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA124-2** который использовали как есть на следующей стадии. (1,5 г, 49,16%) МС (ЭР): m/z = 197 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил1-(6-(циклопропанкарбоксамидо)пиразин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA124-3)

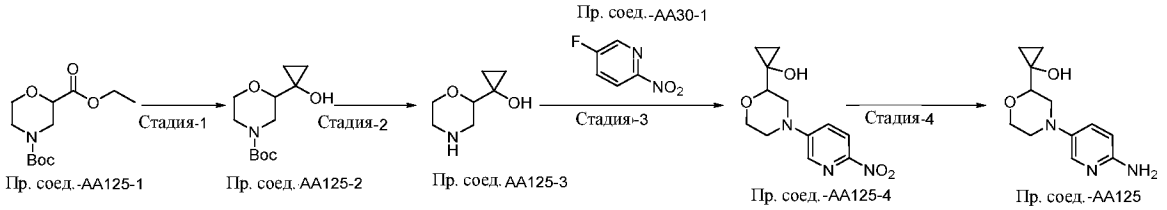
[00609] К раствору трет-бутилгексагидропирроло[3,4-b] пиррол-5(1H)-карбоксилата(1г) в ДМСО (15 мл), добавляли K_2CO_3 (2,93 г, 21,02 ммоль, 3 экв.) затем TBAI (0,387 г, 2,12 ммоль, 0,3 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли **Промежуточное соединение-AA124-2** (1,4 г, 7,08 ммоль, 1 экв.). После перемешивания при 100 °C в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 0-50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA124-3** (850мг, 44,98%). МС

(ЭР): m/z = 373,4 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-1-(6-аминопиразин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA124)

[00610] К раствору **Промежуточного соединения-AA124-3** (0,500 г, 1,33 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл), добавляли раствор NaOH (1,07 г, 26,70 ммоль, 20 экв.) в воде (4 мл). После перемешивания при 80°C в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 0-50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA124** (320мг, 78%). МС (ЭР): m/z = 305,4 [M+H]+.

Синтез 1-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)циклопропан-1-ола (Промежуточное соединение-AA125)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-2-(1-гидроксициклопропил) морфолин-4-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA125-2)

[00611] К раствору **Промежуточного соединения-AA125-1** (10 г, 38,61 ммоль) в ТГФ (100 мл) при комнатной температуре по каплям добавляли изопропоксид титана (IV) (16 мл, 54,05 ммоль, 1,4 экв.) и EtMgBr (3M) (39 мл, 2,8 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл) и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 0-14% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA125-2** (1,2г) МС (ЭР): m/z = 243 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 1-(морфолин-2-ил)циклопропан-1-ола (Промежуточное соединение-AA125-3) К раствору **Промежуточного соединения-AA125-2** (2,5 г, 10,28 ммоль) в ДХМ (25 мл) по каплям добавляли ТФУ (3,9 мл, 51,44 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA125-3,** которое применяли как есть на следующей стадии. (2,1г) МС (ЭР): m/z = 143 $[M+H]^+$

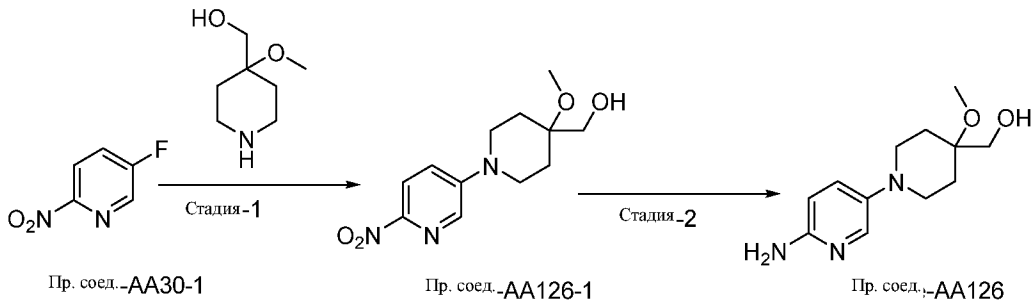
Стадия-3 Синтез 1-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)циклопропан-1-ола (Промежуточное соединение-AA125-4)

[00612] К раствору **Промежуточного соединения-AA125-3** (2 г, 13,98 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (20 мл) добавляли 5-фтор-2-нитропиридин (2,9 г, 20,97 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (9,416 мл, 69,9 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 0-4% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA125-4.** (1,7г). МС (ЭР): m/z = 265 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 1-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)циклопропан-1-ола (Промежуточное соединение-AA125)

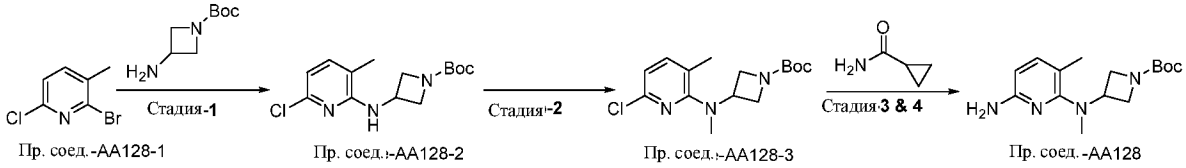
[00613] К суспензии 10% палладия на угле (0,9г) в метаноле (10 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA125-4** (1,8 г, 6,79 ммоль). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA125** (1,9г) в виде коричневого твердого вещества который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z = 235,2 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)метанола (Промежуточное соединение-AA126)



[00614] (1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-метоксипиперидин-4-ил)метанол **(Промежуточное соединение AA126)** получали из коммерческого 5-Фтор-2-нитропиридина **(Промежуточное соединение AA30-1) и** (4-метоксипиперидин-4-ил)метанола тем же способом, который описан для 5-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA30) (Общая методика для промежуточного соединения AA30)** (0.300 г, 67%). МС (ЭР): *m/z* 239,23 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-3-((6-амино-3-метилпиридин-2-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA128)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)амино)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA128-2)

[00615] К раствору **Промежуточного соединения-AA128-1** (0,5 г, 2,42 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилат (0,417 г, 2,42 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3 (1,56 г, 4,84 моль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 20 мин добавляли Pd2(dba)3 (0,111 г, 0,121 ммоль, 0,05 экв.) и Xantphos (0,140 г, 0,242 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100 °C и в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-50% градиент

элюирования EtOAc в гексане). Выделенное твердое вещество растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение-AA128-2** (240мг, 34,5%). МС (ЭР): m/z = 297,12 [M+1]+

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-((6-хлор-3-метилпиридин-2-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата)(Промежуточное соединение-AA128-3)

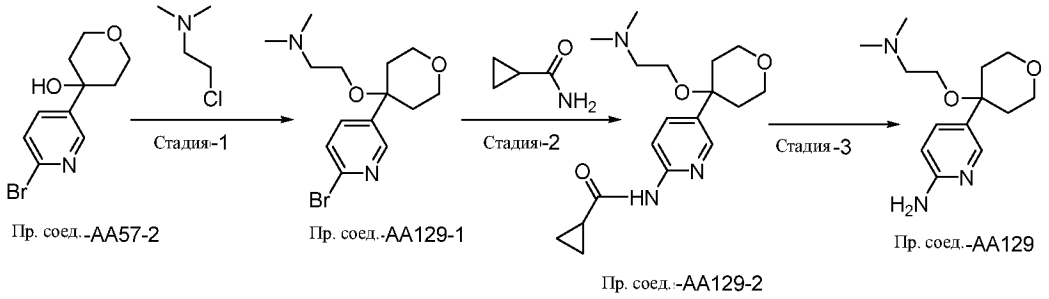
[00616] К раствору **Промежуточного соединения-AA128-2** (0,2 г, 0,67 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли гидрид натрия (77 мг, 3,3 ммоль, 5 экв.). После перемешивания в течение 1 ч по каплям добавляли метилиодид (113 мг, 0,80 ммоль, 1,2 экв.) в течение 30 мин. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, реакционную смесь гасили водой (30 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя 30% EtOAc:Гексан, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA128-3** (120 мг, 47%). МС (ЭР): m/z 311,1 $[M+H]^+$.

Стадия-3 и Стадия-4. Синтез трет-бутил-3-((6-амино-3-метилпиридин-2-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA128)

[00617] К раствору **Промежуточного соединения-AA128-3** (200 мг, 0,60 ммоль) в диоксане добавляли циклопропанкарбоксамид (102 мг, 10,3 ммоль, 2 экв.) и Cs_2CO_3 (580 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 20 мин добавляли Pd2(dba)3 (54 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) и Xantphos (35 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100 °C в течение 12 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли ДХМ (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали ДХМ (2 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент элюирования 10% ДХМ в MeOH). Полученный остаток затем растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали соединение трет-бутил-3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилат

(200 мг). К раствору трет-бутил-3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-метилпиридин-2-ил)(метил)амино)азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,55 ммоль, 1 экв.) в метаноле: H_2O (2:1 мл) добавляли раствор NaOH (111 мг, 2,77 ммоль, 5 экв.). После перемешивания в течение 2,5 ч при 70°C реакционную смесь упаривали, разбавляли водой и экстрагировали ДХМ (100 мл x3). Объединенные органические слои упаривали, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение-AA128)** в виде твердого вещества белого цвета, которое применяли как есть. (650 мг, 59%). МС (ЭР): m/z 265,3[M +H]+

Синтез 5-(4-(2-(диметиламино)этокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA129)



Стадия-1 Синтез 2-((4-(6-бромпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)окси)-N,N-диметилэтан-1-амина (Промежуточное соединение-AA129-1)

[00618] К раствору **Промежуточного соединения AA57-2** (4 г, 15 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (30 мл) добавляли гидрид натрия (1,86 г,75 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли 2-хлор-N, N-диметилэтан-1-амин (4,32 г,30 ммоль, 2 экв.) по каплям в течение 30 мин. После перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 400 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя 10% MeOH: ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA129-1** (1,1 г, 19,6%). МС (ЭР): m/z 328,03 $[M+H]^+$

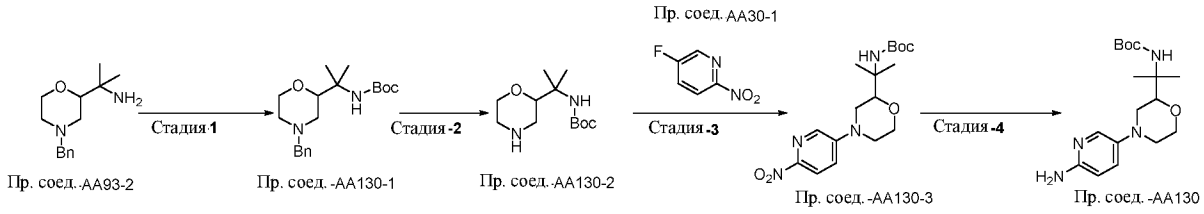
Стадия-2 Синтез N-(5-(4-(2-(диметиламино)этокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение-AA129-2)

[00619] К раствору **Промежуточного соединения-AA129-1** (1,4 г, 4,2 ммоль) в диоксане добавляли циклопропанкарбоксамид (0,72 г, 8,4 ммоль, 2 экв.), и Cs_2CO3 (3 г, 7,5 моль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Pd2(dba)3 (0,380 г, 0,42 ммоль, 3 экв.) и Xantphos (0,242 г, 0,42 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100 °C в течение 12 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ДХМ (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали ДХМ (2 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент элюирования 10% ДХМ в MeOH). Полученный остаток затем растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение-AA129-2** (1,4 г, 98,74%). МС (ЭР): m/z 333,43$[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 5-(4-(2-(диметиламино)этокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA129)

[00620] К раствору **Промежуточного соединения-AA129-2** (1,4 г, 4,2 ммоль, 1 экв.) в метанол:H_2O (20:10 мл) добавляли раствор NaOH (3,3 г, 80 ммоль, 20 экв.). После перемешивания в течение 2,5 ч при 70°C, реакционный растворитель выпаривали, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (100 мл x 3). Органическую фазу упаривали и сушили над Na_2SO_4, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA129** (650 мг, 59%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): m/z 265,3$[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-(2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA130)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-(2-(4-бензилморфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA130-1).

[00621] К раствору **Промежуточного соединения-AA93-2** (8 г, 34 моль) в ТГФ:MeOH (80:20 мл) порциями добавляли триэтиламин (5,1 г, 51 моль, 1,5 экв.) и Boc-ангидрид (8,1 г, 37,4 моль, 1,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 400 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя 1% EtOAc:гексан, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA130-1** (2,2 г, 19,6%). МС (ЭР): m/z334,23 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-(2-(морфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA130-2)

[00622] К суспензии гидроксида палладия (2,1 г) в метаноле (30 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA130-1** (2,1 г, 6 моль). После перемешивания в атмосфере водорода при 70°C в течение 10 ч в автоклаве под давлением 20psi реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре, фильтровали, используя целитовый слой и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без очистки, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA130-2** (1,2 г, 78 %), МС (ЭР): m/z 244,3[M+H]+

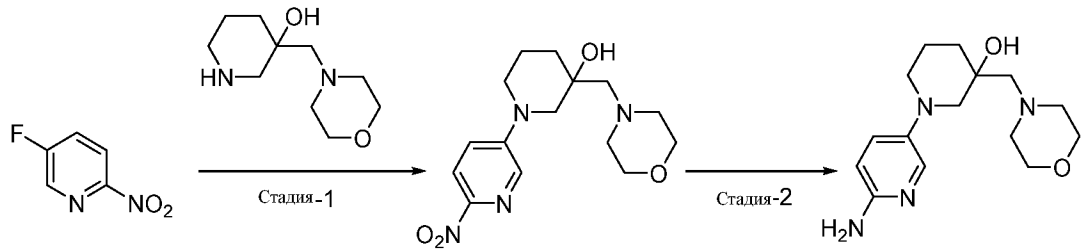
Стадия-3 Синтез трет-бутил-(2-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA130-3)

[00623] К раствору **Промежуточного соединения-AA130-2** (1,2 г, 4,8 ммоль) в ДМСО: DIPEA (10:5 мл) добавляли 5-фтор-2-нитропиридин (0,69 г, 4,8 ммоль, 1 экв.). После перемешивания при 120 °C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (градиент 50% EtOAc в гексане). Полученный остаток затем растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение-AA130-3)** (1,1 г, 61%). МС (ЭР): m/z = 366,42 [M+1]+

Стадия-4 трет-бутил(2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамат. (Промежуточное соединение-AA130)

[00624] К раствору Pd(C) (1,1 г) в метаноле (15 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA130-3** (1,1 г, 29 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч в газобразном H_2 при атмосферном давлении реакционную смесь фильтровали через целитовый слой. Органический слой упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA130** (900 мг, 88%), которое применяли как есть, МС (ЭР): m/z = 336,42 [M+1]+

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(морфолинометил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA132)



Пр. соед. AA30-1 Пр. соед. AA132-1 Пр. соед. AA132

Стадия-1 Синтез N,N-диметил-1-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метанамина (Промежуточное соединение-AA132-1)

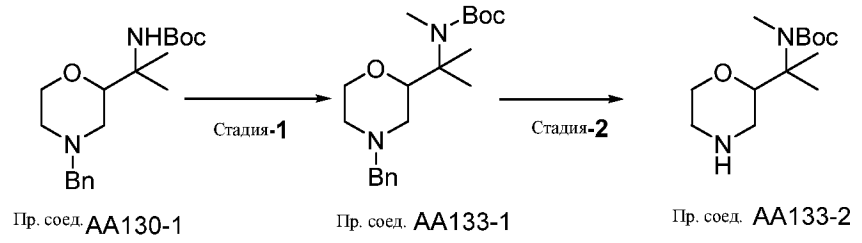
[00625] К перемешиваемому раствору 3-(морфолинометил)пиперидин-3-ола (500мг, 3,47 ммоль, 1 экв.) в ДМСО (6 мл) добавляли DIPEA (5 мл, 27,7 ммоль, 8 экв.) и 5-фтор-2-нитропиридин (0,739 г, 5,2 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (35 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 X 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл), сушили, промывали сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA132-1)** (500мг, 54,16%). МС (ЭР): m/z 322,20 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(морфолинометил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA132)

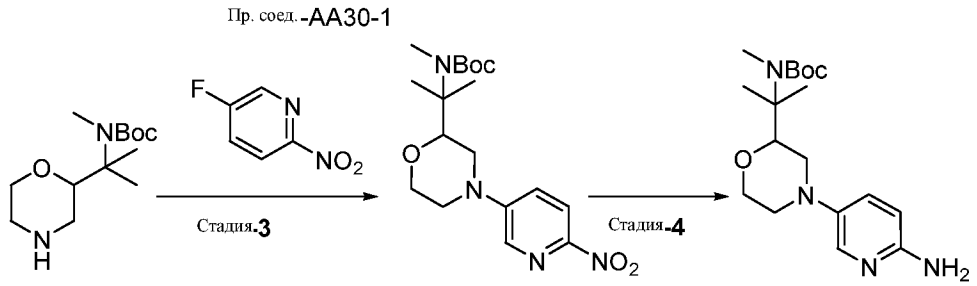
[00626] К суспензии 10% Pd/C (0,3г) в метаноле добавляли **Промежуточное соединение-AA132-1** (0,5г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода

при атмосферном давлении в течение 2 ч реакционную смесь фильтровали через целитовый слой и промывали метанолом. Растворитель концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA132** (300мг, 67%). МС (ЭР): m/z 293,38 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-(2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение-AA133)



Пр. соед. AA130-1 Пр. соед. AA133-1 Пр. соед. AA133-2



Пр. соед. AA133-2 Пр. соед. AA133-3 Пр. соед. AA133

Стадия-1 Синтез трет-бутил-(2-(4-бензилморфолин-2-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение-AA133-1)

[00627] К раствору **Промежуточного соединения-AA130-1** (10,0г) и формальдегида (2,56 г, 2,0 экв.) в дихлорэтане (100 мл) добавляли триметиламин (12 мл, 85,46 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч. порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (18,1 г, 85,46 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 16ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента

3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA133-1)** (4,0 г, 35,72%) МС (ЭР): m/z = 349,5 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-метил(2-(морфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA133-2)

[00628] К суспензии 20% гидроксида палладия на угле (2,0 г) в метаноле (20 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA133-1** (4,0 г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA133-2** (1,8 г, количественный). МС (ЭР): *m/z* 258,36 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-метил(2-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA133-3)

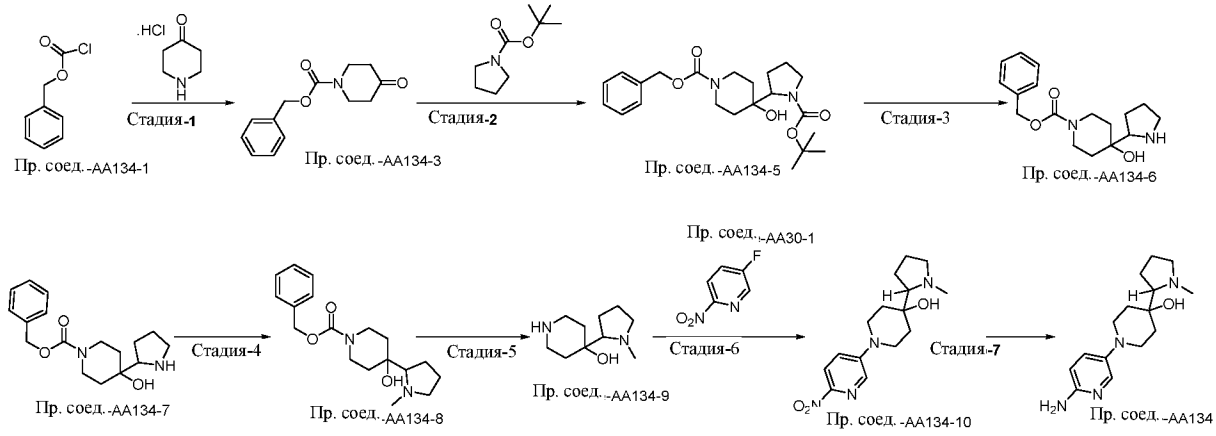
[00629] К раствору **Промежуточного соединения-AA133-2** (1,8 г, 10,46 ммоль) и 5-фтор-2-нитропиридина (0,890 г, 6,27 ммоль, 0,6 экв.) в ДМСО (20 мл) по каплям добавляли N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (7,1 мл, 41,84 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA133-3** (1,4 г, 45,52%). МС (ЭР): m/z = 381,2 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение-AA133)

[00630] К суспензии 10% палладия на угле (0,7г) в метаноле (15 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA133-3** (1,4 г, 4,76 ммоль). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA133**., которое применяли на

следующей стадии без дополнительной очистки. (1,2 г, количественный выход). МС (ЭР): *m/z* 351,2 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил) пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение-AA134)



Стадия-1 Синтез бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA134-3)

[00631] К раствору пиперидин-4-она (25,0 г, 185,18 ммоль) и бензилхлорформиата (35 мл, 222,22 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли бикарбонат натрия (46,6 г, 555,54 ммоль, 3,0 экв.) и воду (170 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли водой (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл)/ Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 40% этилацетат градиент в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA134-3** (20,0 г, 34,00%), МС (ЭР): m/z 234,1 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез бензил-4-(1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-2-ил)-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA134-5)

[00632] К раствору трет-бутил пирролидин-1-карбоксилата (12,0 г, 70,17 ммоль) в ТГФ (400 мл) при -78°C добавляли втор-Бутиллитий (1,3М в циклогексане) (65 мл, 84,20 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при -78°C в течение 3 ч, в реакционную смесь по каплям добавляли **Промежуточное соединение AA143-3** (16,3 г, 70,17 ммоль) в ТГФ при -78°C.

После перемешивания в течение 2 ч при -78°C и в течение 16ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли водой (700 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (500 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA134-5** (6,7 г, 23,64%), МС (ЭР): m/z 405,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез бензил-4-гидрокси-4-(пирролидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение AA134-6)

[00633] К раствору **Промежуточного соединения-AA134-5)** (6,7 г, 16,58 ммоль) в ДХМ (70 мл) при 0 ^{0}C добавляли HCl в диоксане (35 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакцию нейтрализовали с помощью насыщенного раствора бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3 × 150 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 6% в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA134-6** (1,09 г, 19,83%), МС (ЭР): m/z 305,1 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез бензил-4-гидрокси-4-(1-метилпирролидин-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA134-8)

[00634] К раствору **Промежуточного соединения-AA134-6** (1,0 г, 3,28 ммоль) в метаноле (10 мл), добавляли формальдегид (10 мл) и уксусную кислоту (5 мл). После перемешивания в течение 1ч при комнатной температуре добавляли цианоборогидрид натрия (0,247 г, 3,93 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 16ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA134-8** (0,7 г, 66,92%), МС (ЭР): m/z 319,2 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 4-(1-метилпирролидин-2-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение-AA134-9)

[00635] К раствору **Промежуточного соединения-AA134-8** (0,630 г, 2,20 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 10% палладия на древесном угле (0,3г). После перемешивания в атмосфере водорода при атмосферном давлении в течение 16 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA134-9**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (0,450 г, количественный). МС (ЭР): *m/z* 185,1 $[M+H]^+$.

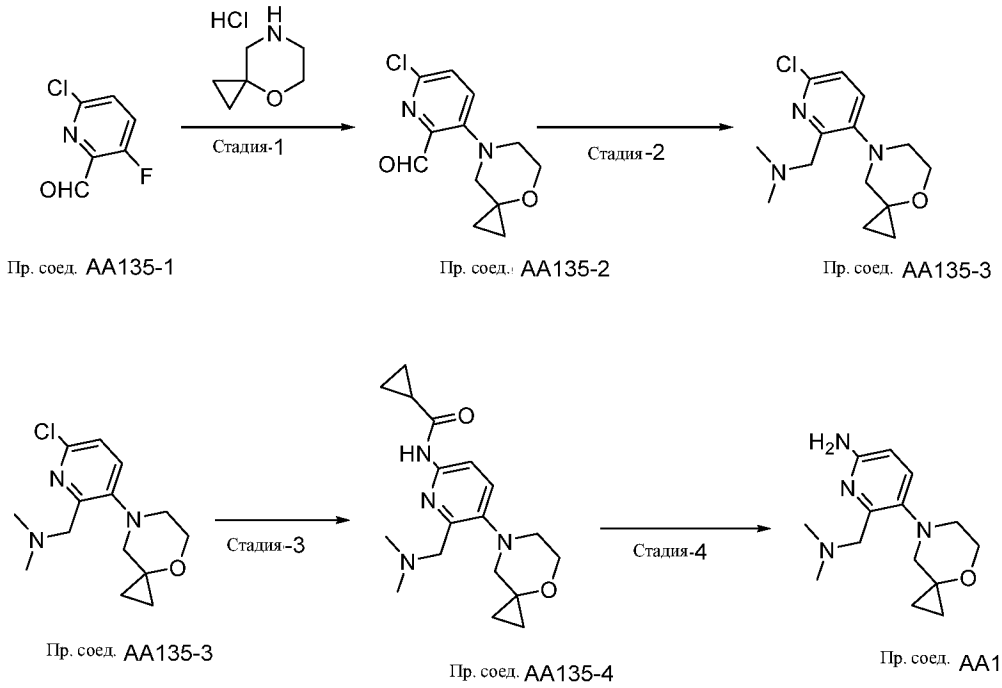
Стадия-6 Синтез 4-(1-метилпирролидин-2-ил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение-AA134-10)

[00636] К раствору 5-фтор-2-нитропиридина (0,6 г, 4,22 ммоль) и **Промежуточного соединения-AA134-9** (0,78 г, 4,22 ммоль) в ДМСО (6 мл), добавляли карбонат калия (1,7 г, 12,66 ммоль, 3,0 экв.) и иодид тетрабутиламмония (0,155 г, 0,422 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA134-10** (0,3 г, 38,65%), МС (ЭР): m/z 307,1 $[M+H]^+$

[00637] Стадия-7 Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-4-(1-метилпирролидин-2-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение-AA134)

[00638] К раствору **Промежуточного соединения AA134-10** (0,3 г, 0,98 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли 10% палладия на древесном угле (0,15г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 16ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA134,** которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (0,250 г, количественный). МС (ЭР): *m/z* 277,2 $[M+H]^+$.

Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA135):



Стадия-1 Синтез 6-хлор-3-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)пиколинальдегида (Промежуточное соединение AA135-2)

[00639] К раствору **Промежуточного соединения AA135-1** (0,9 г, 5,66 ммоль) и 4-окса-7-азаспиро[2,5]октана (0,843 г, 5,66 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат калия (2,3 г, 16,98 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA135-2** (1,0 г, 70,15%), МС (ЭР): m/z 253,07 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 1-(6-хлор-3-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение AA135-3)

[00640] К раствору **Промежуточного соединения AA135-2** (1,0 г, 3,96 ммоль) в метаноле (10 мл) по каплям добавляли диметиламин (2М в ТГФ) (38,5 мл) и уксусную

кислоту (3,5 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (1,67 г, 7,92 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA135-3** (0,710 г, 63,67%), МС (ЭР): m/z 282,13 $[M+H]^+$

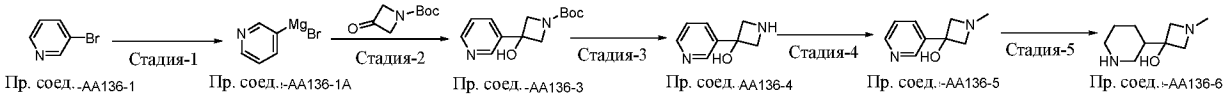
Стадия-3 Синтез N-(6-((диметиламино)метил)-5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA135-4)

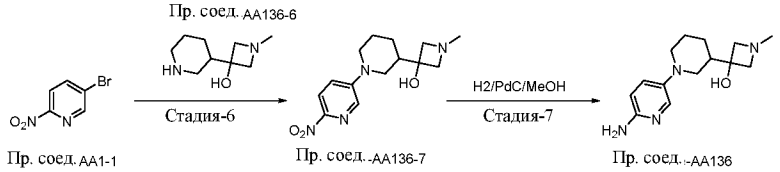
[00641] К раствору **Промежуточного соединения AA135-3** (0,5 г, 1,77 ммоль) в 1,4-Диоксане (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,732 г, 5,31 ммоль, 3,0 экв.) и циклопропанкарбоксамид (0,453 г, 5,33 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,098 г, 0,17 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,155 г, 0,17 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 7% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA135-4** (0,350 г, 59,69%),m/z =331,2 $[M+1]^+$

Стадия-4 Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA135)

[00642] К раствору **Промежуточного соединения AA135-4** (0,350 г, 1,06 ммоль) в метаноле (8 мл) и водой (2 мл) добавляли гидроксид натрия (0,424 г, 10,6 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (4× 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA135** (0,170 г, 61,17%), m/z =263,1$[M+1]^+$

Синтез 3-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилазетидин-3-ола (Промежуточное соединение-AA136)





Стадия-1 и Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-гидрокси-3-(пиридин-3-ил)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA136-3)

[00643] К металлическому магнию (1,5 г, 63,29 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (8 мл), нагреваемому в течение 2 мин, по каплям добавляли 1, 2 ди-бромэтан (0,5 мл) и затем **Промежуточное соединение-AA136-1** (2 г, 12,65 ммоль). После охлаждения до комнатной температуры, добавляли трет-бутил-3-оксоазетидин-1-карбоксилат (0,861 г, 5,06 ммоль, 0,4 экв.). После перемешивания в течение 2ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), экстрагировали этилацетатом и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA136-3** (1,3 г, 41%), МС (ЭР): *m/z* 250,30 $[M+H]^+$.

Стадия-3 Синтез 3-(пиридин-3-ил) азетидин-3-ола (Промежуточное соединение AA136-4)

[00644] К раствору **Промежуточного соединения-AA136-3** (3,8 г, 15,18 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли 4М Диоксан:HCl (15 мл, 4 экв.) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, остаток гасили в бикарбонате натрия (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 X 100 мл), в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA136-4** (2 г, 87,72%), которое применяли как есть, МС (ЭР): *m/z* 250,30 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 1-метил-3-(пиридин-3-ил)азетидин-3-ола (Промежуточное соединение AA136-5)

[00645] К раствору **Промежуточного соединения-AA136-4** (3 г, 2,1 ммоль, 1 экв.) в метаноле (30 мл) добавляли формальдегид (2 мл, 3,9 ммоль, 1,9 экв.). После

перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин, добавляли уксусную кислоту (3 мл, 1V) и NaCN(BH)3 (2,5 г, 4,2 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при 50°C в течение 2 ч растворитель выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюирия 7% метанолом в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA136-5.**(2,1 г, 60,97%), **МС (ЭР)**: *m/z* 165,21 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 1-метил-3-(пиперидин-3-ил)азетидин-3-ола (Промежуточное соединение AA136-6).

[00646] К суспензии PtO2 (1г) в уксусной кислоте (10 мл) добавляли **Промежуточное соединение AA136-5** (2,1 г, 12,71 ммоль, 1 экв.). После перемешивания в автоклаве при 20 psi давления водорода при комнатной температуре в течение 24 ч, реакционную смесь фильтровали через целит и слой промывали EtOAc. Фильтрат упаривали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA136-6** (1,6 г, 73,48%), которое применяли как есть, МС (ЭР): *m/z* 170,14 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез 1-метил-3-(1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)азетидин-3-ола (Промежуточное соединение AA136-7).

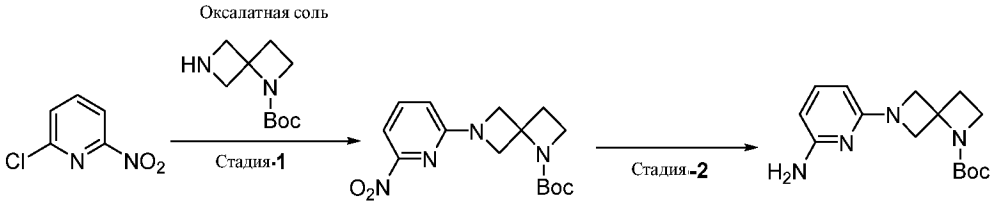
[00647] К раствору 5-бром-2-нитро пиридина (1 г, 4,9 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA136-6** (837мг, 4,9 ммоль, 1 экв.) и Cs_2CO_3(4,79 г, 14,76 ммоль, 3 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 20 мин добавляли Pd2(dba)3 (0,450мг ,0,4 ммоль, 0,1 экв.) и xantphos (0,560мг, 0,9 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания при 110 °C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 10% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA136-7)** (360мг, 25%) в виде желтого твердого вещества. МС (ЭР): m/z 292,34 $[M+H]^+$

Стадия-7 Синтез 3-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)-1-метилазетидин-3-ол (Промежуточное соединение-AA136)

[00648] К раствору **Промежуточного соединения-AA136-7** (0,270 г, 0,923 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (3 мл) добавляли 10% палладия на древесном угле (130 мг). После перемешивания промывали газообразным водородом при атмосферном давлении в течение 4ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой

целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA136,** которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (200мг, количественный). МС (ЭР): *m/z* 262,36 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил 6-(6-аминопиридин-2-ил)-1,6-диазаспиро[3,3]гептан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA137)



Пр. соед.-**AA51-1** Пр. соед.-**AA137-1** Пр. соед.-**AA137**

Стадия-1 Синтез трет-бутил 6-(6-нитропиридин-2-ил)-1,6-диазаспиро[3,3]гептан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA137-1)

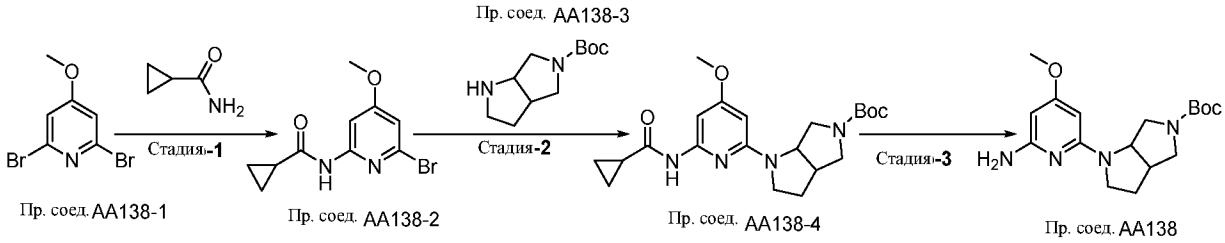
[00649] К перемешиваемому раствору 2-хлор-6-нитропиридина (500мг, 2,5 ммоль, 1 экв.) в диоксане (5 мл) добавляли трет-бутил-1,6-диазаспиро[3,3]гептан-1-карбоксилат оксалатную соль (480мг, 3 ммоль,1,2 экв.) и NaOtBu (0,726 г, 7,5 ммоль, 3 экв.). После дегазирования посредством газообразного N_2 в течение 20 мин, добавляли Pd2(dba)3 (0,230мг ,0,25 ммоль, 0,1 экв.) и Ruphose (0,117мг, 0,25 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110 °C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали и сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA137-1** (0,360 г, 35,20%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z 320,35 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил 6-(6-аминопиридин-2-ил)-1,6-диазаспиро[3,3]гептан-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA137)

[00650] К раствору **Промежуточного соединения-AA37-1** (0,080 г, 0,25 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 10% палладия на древесном угле (30 мг). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой

целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA137**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (60мг, количественный). МС (ЭР): *m/z* 290,37 $[M+H]^+$.

Синтез трет-бутил-1-(6-аминопиразин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA138)



Стадия-1 Синтез N-(6-бром-4-метоксипиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида Промежуточное соединение (Промежуточное соединение-AA138-2)

[00651] К раствору **Промежуточного соединения-AA138-1** (4,0 г, 31,00 ммоль) в ДХМ (40 мл) триметиламин (13 мл, 93 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C по каплям добавляли циклопропанкарбонилхлорид (12,8 г, 124 ммоль, 4 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 10% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA138-2** (3,5 г, 57,36%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 271 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-1-(6-(циклопропанкарбоксамидо)-4-метоксипиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилат (Промежуточное соединение AA138-4)

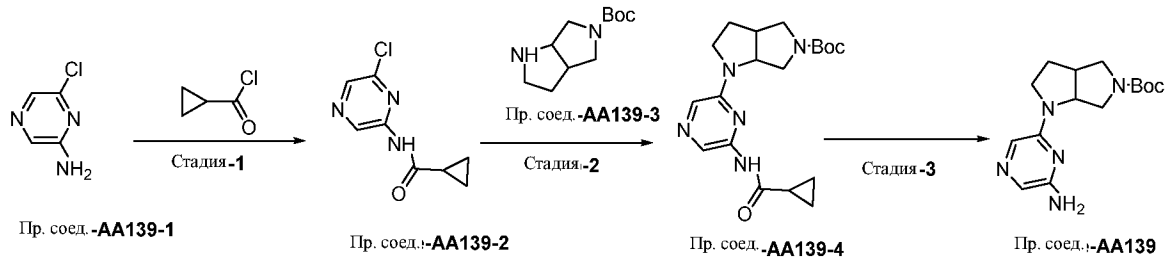
[00652] К раствору **Промежуточного соединения-AA138-3** (1,5 г, 7,10 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли иодид тетрабутиламмония (0,785 г, 2,13 ммоль, 0,3 экв.) и карбонат калия (2,9 г, 21,3 ммоль, 3,0 экв.). После 15 мин добавляли **Промежуточное соединение-AA139-2** (1,4 г, 7,10 ммоль, 1,0 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 16 ч

реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA138-4** (0,850 г, 32,13%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 402,23 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-1-(6-амино-4-метоксипиридин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение AA138)

[00653] К раствору **Промежуточного соединения-AA138-4** (0,850 г, 2,27 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид натрия (0,9 г, 22,7 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 60° в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 70 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA138,** которое применяли как есть (0,6г), МС (ЭР): m/z 306,19 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-1-(6-аминопиразин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA139)



Стадия-1 Синтез N-(6-хлорпиразин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение-AA139-2)

[00654] К раствору **Промежуточного соединения-AA139-1** (4,0 г, 31,00 ммоль) в ДХМ (40 мл) и триметиламин (13 мл, 93,0 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C по каплям добавляли циклопропанкарбонилхлорид (12,8 г, 124 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 70 мл). Объединенный органический слой промывали

солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 10% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA139-1** (3,5 г, 57,36%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 198,04 $[M+H]^+$

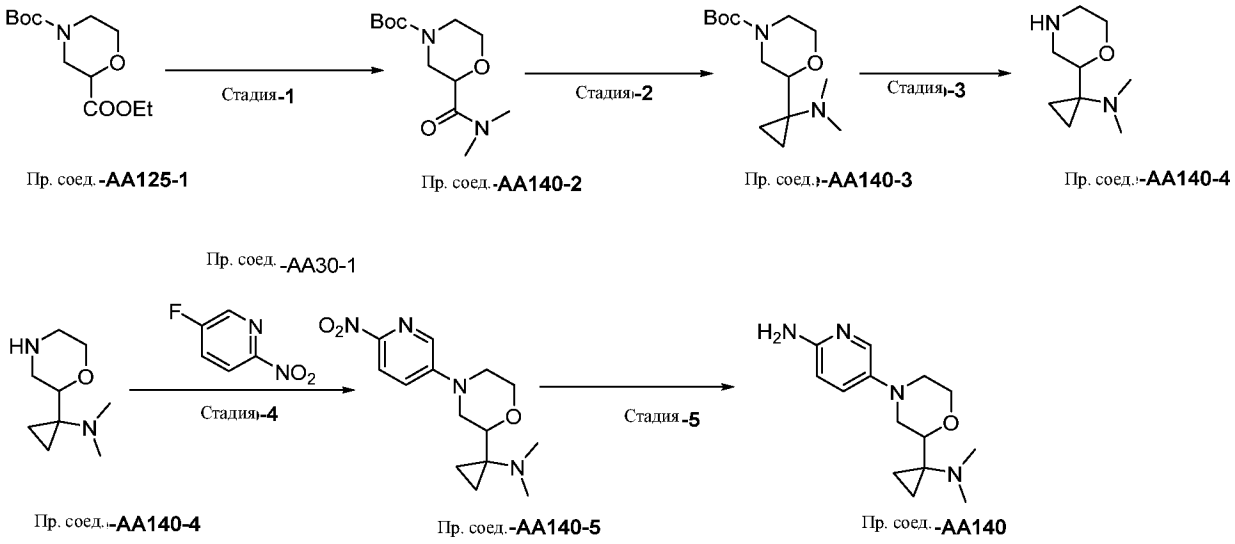
Стадия-2 Синтез трет-бутил-1-(6-(циклопропанкарбоксамидо)пиразин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение AA139-4)

[00655] К раствору **Промежуточного соединения-AA139-3** (1,5 г, 7,10 ммоль) в ДМСО (15 мл) добавляли иодид тетрабутиламмония (0,785 г, 2,13 ммоль, 0,3 экв.) и карбонат калия (2,9 г, 21,3 ммоль, и 3,0 экв.). После 15 мин добавляли **Промежуточное соединение-AA139-2** (1,4 г, 7,10 ммоль). После перемешивания при 100°C в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии градиент 50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA139-4)** (0,850 г, 32,13%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 374,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-1-(6-аминопиразин-2-ил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилата (Промежуточное соединение AA139)

[00656] К раствору **Промежуточного соединения-AA139-4** (0,850 г, 2,27 ммоль) в метаноле (10 мл) и воде (3 мл) добавляли гидроксид натрия (0,9 г, 22,7 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 60° в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 70 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA139** (0,6г), которое применяли как есть. МС (ЭР): m/z 306,19 $[M+H]^+$

Синтез 5-(2-(1-(диметиламино)циклопропил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA140)



Стадия-1 трет-бутил-2-(диметилкарбамоил)морфолин-4-карбоксилат.Промежуточное соединение (AA140-2)

[00657] К раствору **Промежуточного соединения-AA125-1** (10,0 г, 38,61 ммоль) и сухого ТГФ (100 мл) добавляли диметиламин (2М в ТГФ) (23 мл г, 46,33 ммоль, 1,2 экв.) и триметилалюминий (2М в ТГФ) (28мг, 57,91 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 70°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA140-2** (6,5 г, 65,25%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 259,16 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-2-(1-(диметиламино)циклопропил)морфолин-4-карбоксилата (Промежуточное соединение AA140-3)

[00658] К раствору раствору этилмагнийбромида (1,0М в ТГФ) (62 мл, 62,98 ммоль, 2,5 экв.) в ТГФ (70 мл) при -78°C по каплям добавляли изопропоксид титана (7,6 мл, 25,19 ммоль). После 5 мин добавляли **Промежуточное соединение-AA140-2** (6,5 г, 25,19 ммоль) / После перемешивания при 70°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл),

сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-АА140-3** (1,5 г, 22,05%) МС (ЭР): m/z = 271,2$[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез N,N-диметил-1-(морфолин-2-ил)циклопропан-1-амина (Промежуточное соединение АА140-4)

[00659] К раствору **Промежуточного соединения-АА140-3** (1,5 г, 5,55 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (10 мл) при 0 ^{0}C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали 30% пропан 2-ола в хлороформе (4×30 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-АА140-4** (0,8г): m/z = 171,15 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез N,N-диметил-1-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)циклопропан-1-амина (Промежуточное соединение АА140-5)

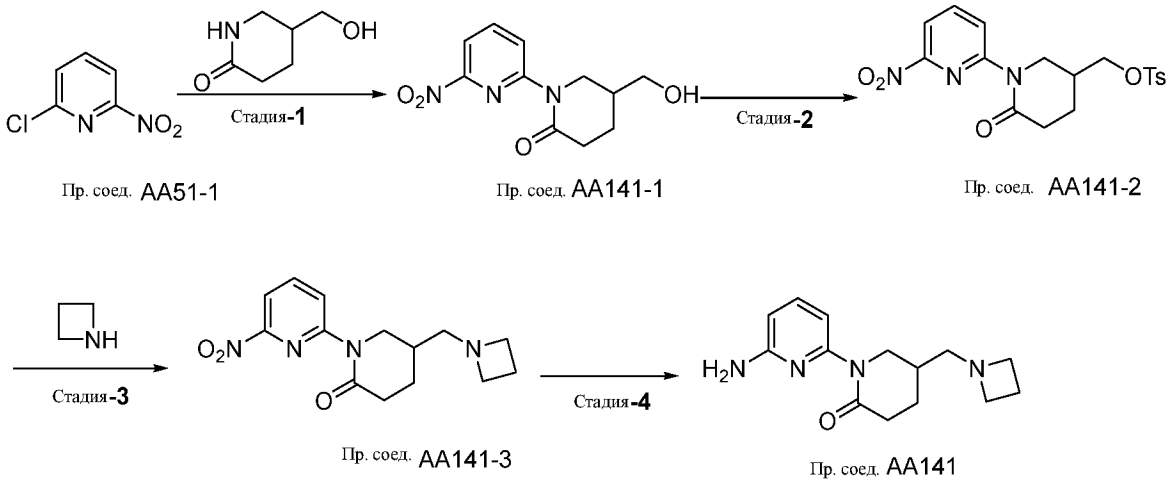
[00660] К раствору **Промежуточного соединения-АА140-4** (0,8 г, 4,70 ммоль) и 5-фтор-2-нитропиридина (0,668 г, 4,70 ммоль) в ДМСО (8 мл), добавляли N, N-диизопропилэтиламин (2,4 мл, 14,1 ммоль, 3,0 экв.) и иодид тетрабутиламмония (0,173, 0,47 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли ледяной водой, в результате чего твёрдое вещество материал выпадало в осадок из раствора. Твердое вещество фильтровали и сушили под высоким вакуумом, в результате чего получали **Промежуточное соединение-АА140-5** (0,630 г, 45,86%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 293,16 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 5-(2-(1-(диметиламино)циклопропил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-АА140)

[00661] К раствору **Промежуточного соединения-АА140-5** (0,630 г, 2,15 ммоль) в метаноле (7 мл) добавляли 10% палладия на древесном угле (0,3г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего

получали **Промежуточное соединение-AA140,** которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (0,520г). МС (ЭР): *m/z* 263,18 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-2-ил)-5-(азетидин-1-илметил) пиперидин-2-она (Промежуточное соединение-AA141)



Стадия-1 Синтез 5-(гидроксиметил)-1-(6-нитропиридин-2-ил)пиперидин-2-она (Промежуточное соединение AA141-1)

[00662] К раствору **Промежуточного соединения-AA51-1** (500мг, 1,76 ммоль) в диоксане (5 мл), добавляли 5-(гидроксиметил)пиперидин-2-он (334мг, 2,1 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (729мг, 5,2 ммоль, 3 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 20 мин добавляли Xantphos (0,090 г, 0,17 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,161 г, 0,17 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100ºС в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA141-1** (0,300 г, 37,23%). МС (ЭР): m/z = 251,09 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 1-(6-нитропиридин-2-ил)-6-оксопиперидин-3-ил)метил-4-метилбензолсульфоната (Промежуточное соединение AA141-2)

[00663] К раствору **Промежуточного соединения-AA141-2** (400мг, 1,58 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли триэтиламин (0,66 мл, 4,76 ммоль, 3 экв.) и 4-толуолсульфонилхлорид

(0,904m, 4,76 ммоль, 3 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA141-2** (300мг, 46%).МС (ЭР): m/z 405,43 $[M+H]^+$

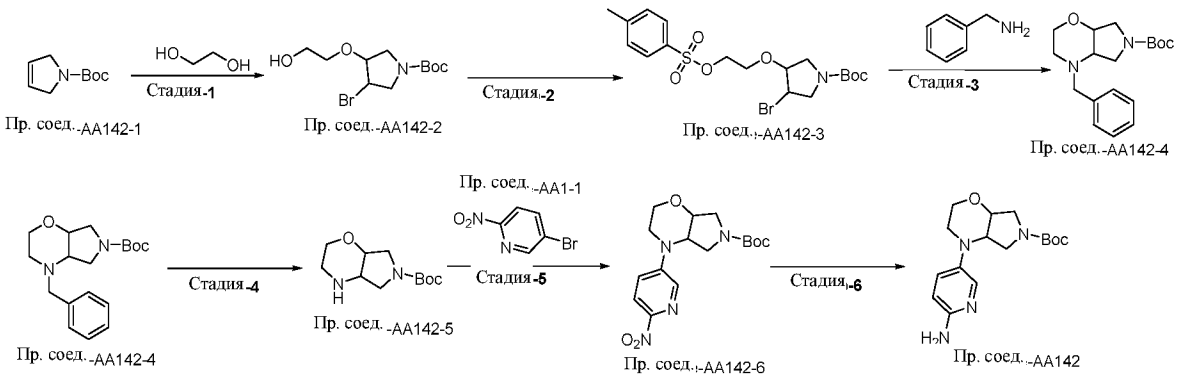
Стадия-3 Синтез 5-(азетидин-1-илметил)-1-(6-нитропиридин-2-ил)пиперидин-2-она (Промежуточное соединение AA141-3)

[00664] К раствору **Промежуточного соединения-AA141-2** (200мг, 49,2 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли K_2CO_3 (271мг, 1,9 ммоль, 4,0 экв.) и азетидин (56мг, 98,5 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA141-3** (200мг, 50%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 290,14 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 1-(6-аминопиридин-2-ил)-5-(азетидин-1-илметил)пиперидин-2-она (Промежуточное соединение-AA141)

[00665] К суспензии 10% палладия на древесном угле (0,300г) добавляли **Промежуточное соединение-AA141-3)** (600 мг). После перемешивания промывали газообразным водородом при атмосферном давлении в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA141** (200мг, 74,34%). МС (ЭР): *m/z* 260,34 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA142)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-бром-4-(2-гидроксиэтокси)пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA142-2)

[00666] К раствору **Промежуточного соединения-AA-141** (3,0 г, 17,75 ммоль) в этиленгликоли (30 мл) добавляли N-Бромсукцинимид (3,2 г, 18,28 ммоль, 1,03 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 1% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA142-1** (4,9 г, 89,11%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 310,19 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-бром-4-(2-(тозилокси)этокси)пирролидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA142-3)

[00667] К раствору **Промежуточного соединения-AA142-2** (4,9 г, 15,80 ммоль) в толуоле (30 мл) с триэтиламином (2,6 мл, 18,96 ммоль, 1,2 экв.) и DMAP (0,038 г, 0,316 ммоль, 0,02 экв.) при 0°C по каплям добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (2,78 мл, 18,96 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь гасили водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA142-3** (5,5 г, 74,98%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 465,06 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-4-бензилгексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение AA142-4)

[00668] К раствору **Промежуточного соединения-AA142-3** (5,5 г, 11,82 ммоль) в ксилоле (60 мл) добавляли фенилметанамин (3,7 г, 35,46 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 140°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA142-4** (4,1 г, 95,46%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 319,20 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутилгексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение AA142-5)

[00669] К раствору **Промежуточного соединения-AA142-4** (4,0 г, 12,57 ммоль) в метаноле (40 мл) добавляли 10% палладия на древесном угле (2,0г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 16ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA142-5** (1,7 г, 59,28%). МС (ЭР): *m/z* 229,15 $[M+H]^+$.

Стадия-5 Синтез трет-бутил-4-(6-нитропиридин-3-ил)гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA142-6)

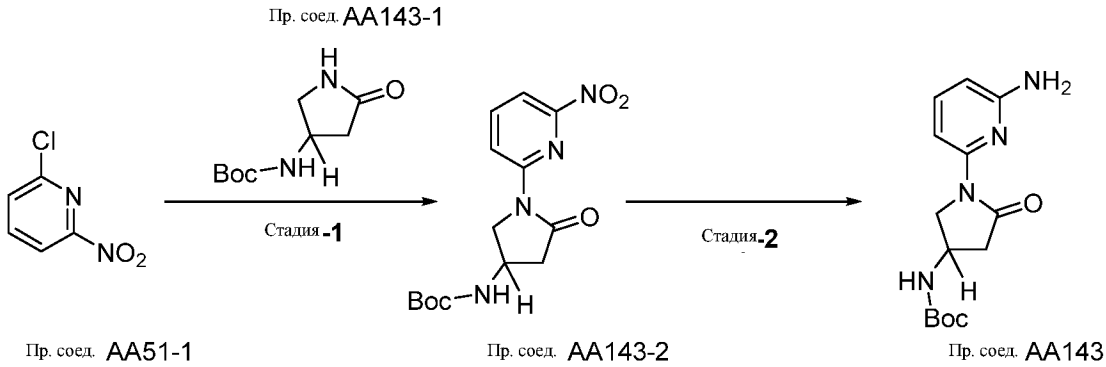
[00670] К раствору 5-бром-2-нитропиридина (1,6 г, 7,88 ммоль) и **Промежуточное соединение-AA142-5** (2,1 г, 9,45 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (20 мл) добавляли Cs_2CO_3 (5,1 г, 15,76 ммоль, 2,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,45 г, 0,78 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,360 г, 0,394 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл), сушили

над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA142-6** (1,7 г, 69,23%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 351,16 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез трет-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-6(2H)-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA142)

[00671] К раствору **Промежуточного соединения-AA142-6** (1,7 г, 4,85 ммоль) в метаноле (20 мл), добавляли 10% палладия на древесном угле (0,8г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 2ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA142** (1,3 г, 83,63%). МС (ЭР): *m/z* 321,19 $[M+H]^+$

трет-бутил-(1-(6-аминопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамат (Промежуточное соединение – AA143)



Стадия-1 синтез трет-бутил-(1-(6-нитропиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA143-2)

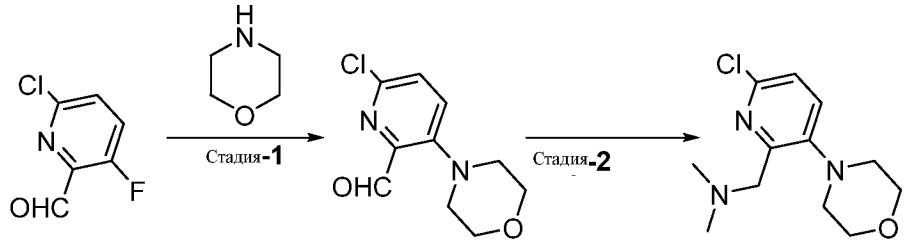
[00672] К раствору **Промежуточного соединения AA51-1** (4 г, 25,31 ммоль) и **Промежуточного соединения AA143-1** (6,0 г, 30,37 ммоль, 1,2 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (16,0 г, 75,93 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин. добавляли Brett Phos (1,3 г, 2,53 ммоль, 0,1 экв.) и Brett Phos Pd G3 (1,8 г, 2,02 ммоль, 0,08 экв.). После перемешивания при 110°C и в

течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 20-25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA143-2** (6,0 г, 73,78%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 323,1 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез трет-бутил-(1-(6-аминопиридин-2-ил)-5-оксопирролидин-3-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA143)

[00673] К раствору **Промежуточного соединения-AA143-2** (2,0 г, 6,21 ммоль) в метаноле (20 мл), добавляли 10% палладия на древесном угле (1,0г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA143**, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. (1,9 г, количественный). МС (ЭР): *m/z* 293,1 $[M+H]^+$.

Синтез 1-(6-хлор-3-морфолинопиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение-AA144)



Пр. соед. AA135-1 Пр. соед. AA144-1 Пр. соед. AA144

Стадия-1 синтез 6-хлор-3-морфолинопиколинальдегида (Промежуточное соединение AA144-1)

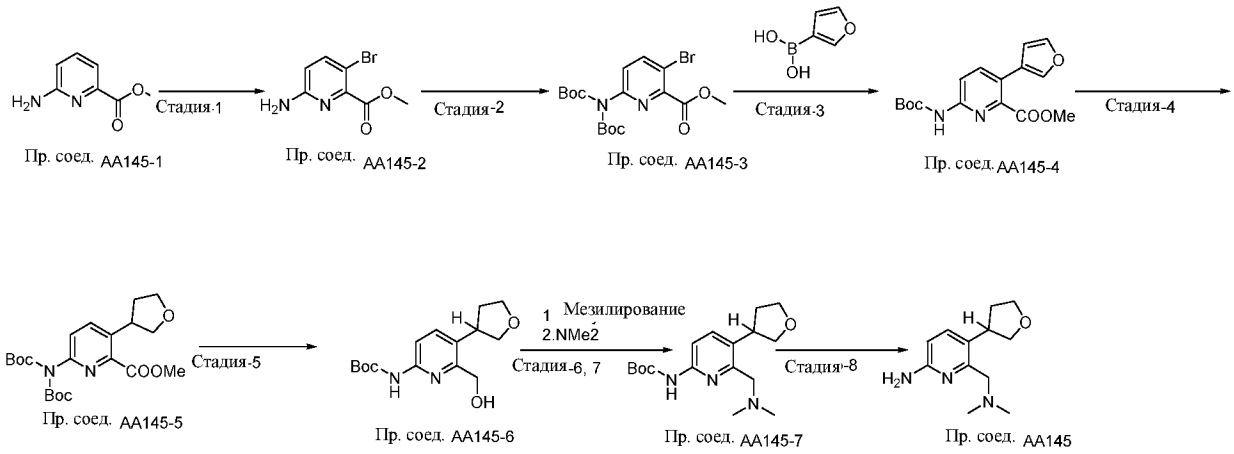
[00674] К раствору **Промежуточного соединения-AA135-1** (7,5 г 31,77 ммоль) в ТГФ (25 мл) при -78°C добавляли раствор н-бутиллития (19 мл, 1,59 ммоль, 1,5 экв.) в диэтиловом эфире (35 мл). После перемешивания при -78°C в течение 30 мин добавляли 1-

метилпиперидин-4-он (3,6 г 31,77 ммоль). После перемешивания в течение 45 мин при -78°C реакционную смесь разбавляли раствором бикарбоната натрия (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA144-1** (3 г, 34,91%) МС (ЭР) *m/z* 227,66 $(M+H)^+$

Стадия-2 Синтез 1-(6-хлор-3-морфолинопиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение-AA144)

[00675] К раствору **Промежуточного соединения-AA144-1** (1г) в метаноле (10 мл) с уксусной кислотой (0,1 мл) при 0°C добавляли NaCN(BH3) (0,5 г, 4 экв.). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (90 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA144** (600мг, 53%). МС (ЭР): m/z = 256,3 (M+H)+.

Синтез 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA145)



Стадия-1 Синтез метил-6-амино-3-бромпиколината (Промежуточное соединение-AA145-2):

[00676] К раствору **Промежуточного соединения-AA145-1** (500 г, 3289,4 ммоль) в ацетонитриле (12,5 л) порциями добавляли N-бром сукцинимид (644 г, 3618,4 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре в течение 30 мин. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь гасили раствором 10% $Na_2S_2O_3$ в воде (3,0 л) и реакционную смесь упаривали с удалением ACN. Остаток разбавляли раствором 10% $Na_2S_2O_3$ в воде (20 л) и экстрагировали 50% этилацетат в гексанах (10 L X 5). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растирали 25% этилацетатом в гексанах, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA145**.МС (ЭР): *m/z* 231-233 $[M+2]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCL3): δ 7,66 (d, 1H), 6,53 (d, 1H), 4,68 (S, 2H), 3,98 (s, 3H). Также образовался изомер другой области (метил-6-амино-5-бромпиколинат) и его отделяли посредством очистки силикагелем. Желаемый региоизомер подтверждали анализом ^{1}H ЯМР и NOE.

Стадия-2 Синтез метил-3-бром-6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)пиколината (Промежуточное соединение-AA145-3)

[00677] К раствору **Промежуточного соединения-AA145-2** (1100 г, 4782,6 ммоль) в ТГФ (20 л) добавляли DMAP (116,7 г, 956,5 ммоль, 0,2 экв.) и Boc ангидрид (2502 г, 11478,2 ммоль, 2,4 экв.). После перемешивания при 75^{0}C в течение 1,5 ч, растворитель выпаривали и затем остаток разбавляли в солевой раствор раствор и подвергали экстракции посредством этилацетата (2 x 10 л). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 5% этилацетата в гексане. Желаемый материал дополнительно очищали с помощью растирания гексанами (4 л), в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA145-3** (1700 г, 82,79%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 431-433 $[M+2]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,32 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,40 (s, 18H).

Стадия-3 Синтез метил-6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(фуран-3-ил)пиколината Промежуточное соединение-AA145-4

[00678] К раствору **Промежуточного соединения-AA145-3** (730 г, 1693,7 ммоль) и фуранбороновой кислоты **3** (379 г, 3387,4 ммоль, 2 экв.) в 1-4 диоксане (5,85 л) и воде (1,46 л) добавляли трехосновный фосфат калия (Sigma, 1078,3 г, 5086,2 ммоль, 3,0 экв.).

После дегазирования посредством потока азота в течение 20 мин добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II)дихлорид (59,5 г, 84,8 ммоль, 0,05 экв.) (Примечание: наблюдать экзотермичность). После перемешивания при 120°C в течение 15 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и водный слой отделяли от реакционной смеси. Органический слой фильтровали через целитовый слой и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 6 - 10% этилацетат/гексаны. Собранный материал растирали н-пентаном, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA145-4** в виде твердого вещества кремового цвета. МС (ЭР): m/z 418 $[M+1]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,12(d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,70 (S, 1H), 3,83(S, 3H), 1,41(s, 18H).

Стадия-4 Синтез метил-6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(фуран-3-ил)пиколината Промежуточное соединение-AA145-5

[00679] К раствору **Промежуточного соединения-AA145-4** (191 г, 456,9 ммоль) в метаноле (1140 мл) и ТГФ (955 мл) добавляли формиат аммония (115,1 г, 182,5 ммоль, 4,0 экв.), уксусную кислоту (133,7 мл, 0,7V) и 20% влажный гидроксид палладия на угле (133,7 г, 1:0,7МАССА/МАССА). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода в течение 24 ч при комнатной температуре реакционную смесь объединяли с 6 другими партиями в том же масштабе, полученными идентичным способом. Реакционную смесь затем фильтровали через Целитовый слой, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали с помощью нас. раствора $NaHCO_3$ (10 л) и подвергали экстракции посредством ДХМ (10L x 3), в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA145-5** (1251 г, и 92,6%). МС (ЭР): m/z 423 $[M+1]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,01 (d, 1H), 7,58 (d, 1H), 3,99 (t, 2H), 3,87 (S, 3H), 3,71(m, 2H), 3,60(m, 1H), 2,31(m, 1H)1,91(d, 1H), 1,4(S,18H).

Стадия-5 Синтез соединения трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA145-6)

[00680] К раствору **Промежуточного соединения-AA145-5** (250 г, 592,4 ммоль) в этаноле (2500 мл) обрабатывали порциями борогидрида натрия (135 г, 355,4 ммоль, 6 экв.). После перемешивания при 60^0C в течение 2 ч, реакционную смесь упаривали при пониженном давлении, разбавляли водой (10 л), и подвергали экстракции посредством

ДХМ (4 х 10 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 л), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-АА145-6.** Указанный продукт объединяли с 4 другими партиями в том же масштабе, полученными идентичным способом. (640 г, 73,49%), в виде бесцветной липкой жидкости, которая через 2 дня при комнатной температуре превращалась в белое твердое вещество. МС (ЭР): m/z 295,0 $[M+1]^+$ ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,81 (d, 1H), 7,67 (d, 1H),7,2 (d, 1H), 5,22(d, 1H), 4,55(t, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,28 (d, 2H), 1,87(d, 1H), 1,41(s, 9H)

Стадия-6, 7 Синтез трет-бутил-(6-((диметиламино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-АА145-7)

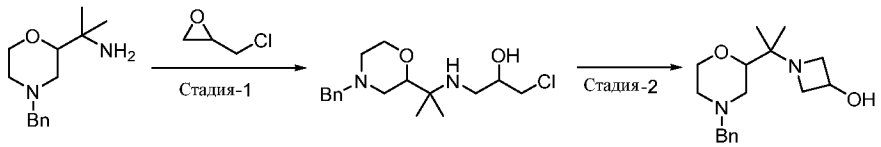
[00681] К раствору **Промежуточного соединения-АА145-6** (440 г, 149,6 ммоль) в ДХМ (6,5 л) по каплям добавляли DIPEA (581,4 г, 448,9 ммоль, 3,0 экв.) при 0°С. После перемешивания в течение 20 мин по каплям добавляли мезилхлорид (257,04 г, 2244 ммоль, 1,5 экв.) при 0°С. После перемешивания при 0°С до комнатной температуры в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой (1 л) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3х2 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 л), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали мезилированное промежуточное соединение**.** Этот продукт объединяли с 1 другой партией в масштабе 200 г, полученной идентичным способом. (700 г-неочищенного, 86,44%), в виде жидкости светло-желтого цвета. МС (ЭР): m/z 373,35 $[M+1]^+$ **.** К раствору указанного выше мезилированного продукта (350 г, 940,0 ммоль) в MeCN (3,5 л) по каплям добавляли DIPEA (529,23 г, 423,0 ммоль, 4,5 экв.) затем диметиламина гидрохлорид (152,41 г, 1880,0 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°С в течение 3 ч реакционную смесь упаривали с удалением ACN. Остаток гасили в воде (1500 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3х3 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 л), сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-АА145-7.** Указанный продукт объединяли с 1 другими партиями в том же масштабе, полученными идентичным способом. (700 г, количественный выход), в виде полутвердого вещества коричневого цвета. МС (ЭР): m/z 322,39 $[M+1]^+$, ^{1}Н ЯМР (400

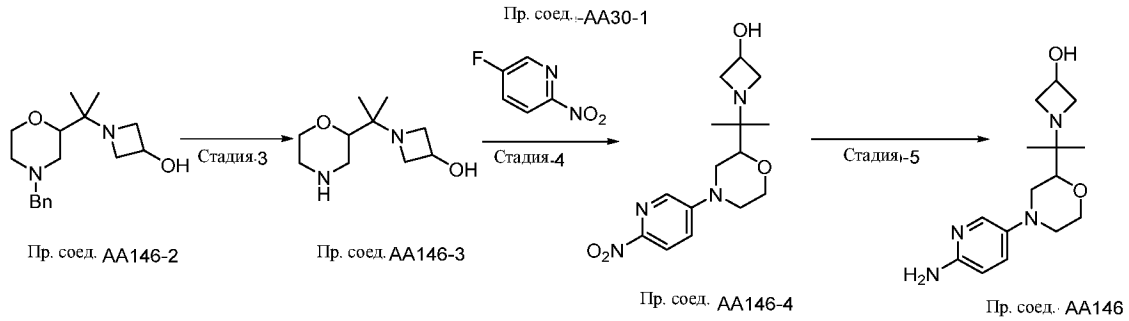
МГц, ДМСО): δ 9,61 (S, 1H), 7,67 (S, 2H),3,96-3,94 (t, 2H, J=7,6), 3,78-3,77(d, 2H, J=4ГЦ), 3,57(S, 1H), 3,54 (s, 1H), 2,26-2,25 (t, 1H), 2,1 (S, 6H), 1,86 (S, 1H), 1,45 (s, 9H)

Стадия-8 Синтез соединения 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA145)

[00682] К раствору **Промежуточного соединения-AA145-7** (700 г, 2180,7 ммоль) в ДХМ (5,0 л) добавляли ТФУ (2,1 л, 3 об.) при 0°C. После перемешивания при 70°C в течение 2 ч реакционную смесь упаривали. Остаток разбавляли в воде (2 л) и экстрагировали гептаном. Гептановый слой отбрасывали. Водный слой нейтрализовали с помощью 10% раствора NaOH и подвергали экстракции посредством 15% MeOH в ДХМ (4 x 3 л). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали 20% этилацетатом в гексанах и затем диэтиловым эфиром, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA145** в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. (330 г, 68,47%). МС (ЭР): *m/z* 222,30 $[M+1]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 3,72 (dq, J = 31,0, 7,7 Гц, 1H), 3,46 – 3,34 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,30 (d, J = 11,9 Гц, 0H), 2,19 (td, J = 7,8, 4,2 Гц, 0H), 2,14 (s, 3H), 1,79 (dq, J = 12,2, 8,0 Гц, 1H).

Синтез 1-(2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)азетидин-3-ола (Промежуточное соединение – AA146)





Стадия 1 Синтез 1-((2-(4-бензилморфолин-2-ил)пропан-2-ил)амино)-3-хлорпропан-2-ола (Промежуточное соединение AA146-1)

[00683] К раствору **Промежуточного соединения AA93-2** (5 г, 26,7 ммоль, 1,0 экв.) в IPA добавляли 2-(хлорметил)оксиран (3,5 г, 26,7 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3,5% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA146-1** (0,4 г, 6%), МС (ЭР): m/z =326 $[M+H]^+$

Стадия 2 Синтез 1-(2-(4-бензилморфолин-2-ил) пропан-2-ил)азетидин-3-ола (Промежуточное соединение AA146-2)

[00684] К раствору **Промежуточного соединения AA146-1** (1,9 г, 5,5 ммоль), в ацетонитриле добавляли ТЭА (1,2 мл, 8,2 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AA146-2)** (1,30 г, 77%). МС (ЭР): m/z=290 (M+H).

Стадия-3 синтез 2-(4-(6-нитропиридин-3-ил)-1,4-оксазепан-6-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA146-3)

[00685] К раствору **Промежуточного соединения AA146-2** (2,5г) в EtOH (15 мл) добавляли 10%Pd/C (0,50г) и (0,5г) $Pd(OH)_2$. После перемешивания в атмосфере газообразного H_2 при атмосферном давлении в течение 16 ч в автоклаве реакционную смесь фильтровали через целитовый слой. Органический слой упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA146-3** (1,8 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z= 200 [M +1]+

Стадия-4 синтез 1-(2-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)азетидин-3-ола (Промежуточное соединение AA146-4)

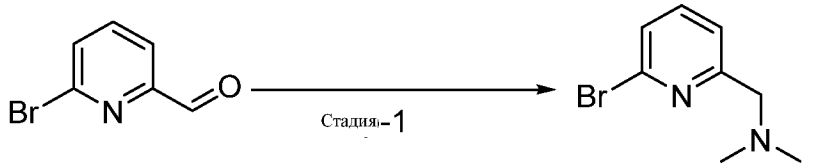
[00686] К раствору **Промежуточного соединения AA146-3** (1,8 г, 9 ммоль) в ДМСО (15 мл) по каплям добавляли DIPEA (10 мл) и затем по каплям добавляли 5-фтор-2-нитропиридин (1,9 г, 13 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 45мин при 120°C реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (15 мл). Органический слой собирали, и водную фазу

подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3,5% метанола в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение AA146-4** (0,8 г, 27%), МС (ЭР): m/z =322$[M+H]^+$

Стадия-5 синтез 1-(2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)азетидин-3-ола (Промежуточное соединение AA146)

[00687] Раствор **Промежуточного соединения AA146-4** (0,8г) в MeOH (10 мл) обрабатывали посредством 10% Pd/c (0,150г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч промывали газообразным H_2 при атмосферном давлении реакционную смесь фильтровали через целитовый слой. Органический раствор упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA146** (0,7 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z= 292$[M+1]^+$

Синтез 1-(6-бромпиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение – AA147)



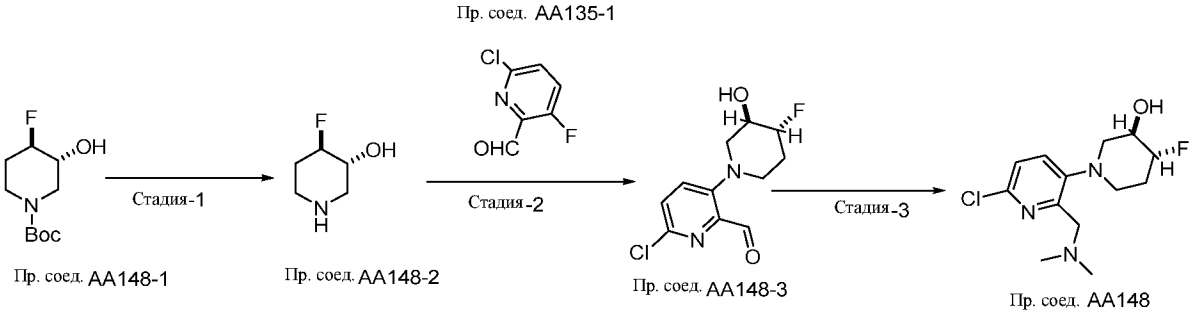
Пр. соед. AA147-1 Пр. соед. AA147

Стадия-1 Синтез 1-(6-бромпиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение AA147)

[00688] К раствору **Промежуточного соединения AA147-1** (0,700 г, 0,3 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (8г) в DCE (6 мл) добавляли ледяную уксусную кислоту (0,8 мл). После дегазирования с использованием газообразного азота в течение 20 мин добавляли диметиламин (10 мл). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью силикагеля, элюируя с использованием 2-4% MeOH/ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA147** (0,189 г, 25,43%), ЖХМС: 95%, МС (ЭР): *m/z* 215,2 $[M+H]^+$

Синтез 3R,4R)-1-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-4-фторпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение – AA148)



Стадия-1 Синтез 3R,4R)-4-фторпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA148-2)

[00689] К раствору **Промежуточного соединения AA148-1** (2,2 г, 10,04 ммоль) в ДХМ (20 мл) по каплям добавляли 4 М HCl в диоксане (20 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA148-2** (1,7 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки, МС (ЭР): *m/z* =120,2 $[M+H]^+$.

Стадия-2 Синтез 6-хлор-3-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиколинальдегида (Промежуточное соединение AA148-3)

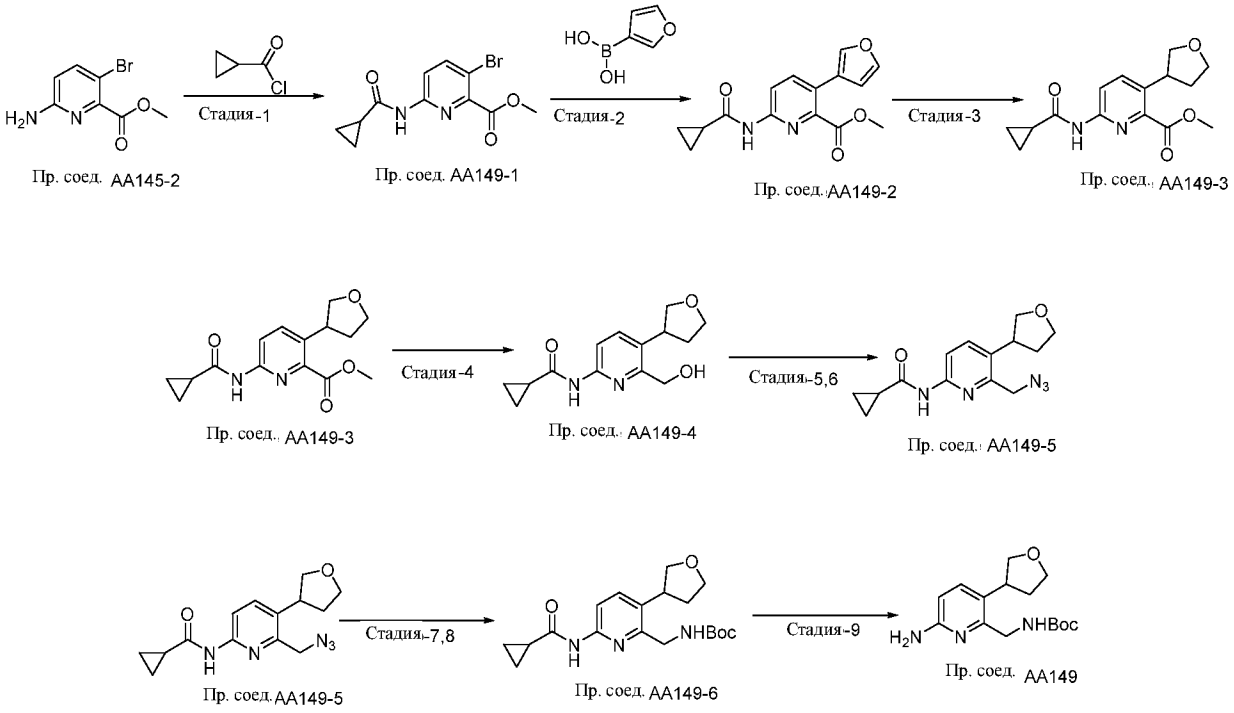
[00690] К раствору 6-хлор-3-фторпиколинальдегида (1,7 г, 10,69 ммоль) и **Промежуточного соединения AA148-2** (2,5 г, 21,38 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли сухой карбонат калия (7,3 г, 53,45 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания в течение 1 ч при 100°C реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли водой (150 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 20% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA148-3** (1,3 г, 47,16%), МС (ЭР): m/z =259,3 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 3R,4R)-1-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-4-фторпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA148)

[00691] К раствору **Промежуточного соединения AA148-3** (1,3 г, 5,03 ммоль) в метаноле: ДХМ (10 мл:10 мл) добавляли раствор диметиламина (2М в ТГФ) (3,7 мл, 7,54 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли уксусную кислоту (0,3 мл) и цианоборогидрид натрия (0,63 г, 10,06 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0.5% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA148** (0,9 г, 62,23%), МС (ЭР): m/z = 288,2 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (Промежуточное соединение – AA149)



Стадия-1 Синтез метил-3-бром-6-(циклопропанкарбоксамидо)пиколината (Промежуточное соединение AA149-1)

[00692] К раствору **Промежуточного соединения AA145-2** (4,0 г, 17,46 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (7,3 мл, 52,38 ммоль, 3,0 экв.) и циклопропанкарбонилхлорид (7,2 г, 69,84 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 18% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA149-1** (4,8 г, 92,69%) МС (ЭР): *m/z* =299,2 $[M+H]^{+}$.

Стадия-2 Синтез метил-6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(фуран-3-ил)пиколината (Промежуточное соединение AA149-2)

[00693] К раствору **Промежуточного соединения AA149-1** (4,0 г, 13,37 ммоль) в диоксане (35 мл) и воде (6 мл) добавляли фуран-3-илбороновую кислоту (1,8 г, 16,04 ммоль, 1,2 экв.) и трехосновный фосфат калия (8,5 г, 40,11 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли

бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0,463 г, 0,66 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA149-2** (3,5 г, 91,42%), МС (ЭР): m/z 287,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез метил-6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(ТГФ-3-ил)пиколината (Промежуточное соединение AA149-3)

[00694] В автоклаве к раствору **Промежуточного соединения AA149-2** (3,5 г, 12,23 ммоль) в метаноле (35 мл) добавляли формиат аммония (1,5 г, 24,46 ммоль, 2,0 экв.), уксусную кислоту (3 мл). и гидроксид палладия на угле (20%) (2,2г). После перемешивания в атмосфере водорода при давлении 20 psi в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA149-3** (2,5 г, 70,44%). МС (ЭР): *m/z* 291,2 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез N-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA149-4)

[00695] К охлажденному раствору **Промежуточного соединения AA149-3** (2,5 г, 8,62 ммоль) в этаноле при 0°C (25 мл) порциями добавляли борогидрид натрия (1,3 г, 34,48 ммоль, 4,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA149-4** (1,4 г, 61,98%), МС (ЭР): m/z 263,2 $[M+H]^+$

Стадия-5,6 Синтез N-(6-(азидометил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA149-5)

[00696] К раствору **Промежуточного соединения AA149-4** (1,3 г, 4,96 ммоль) в ДХМ (15 мл) с триэтиламином (1,7 мл, 11,70 ммоль, 2,36 экв.) при 0°С по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,7 мл, 9,92 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при 0°С в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (80 мл), промывали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (2 г). Остаток (2,0 г, 5,88 ммоль) добавляли раствором азида натрия (0,764 г, 11,76 ммоль, 2,0 экв.) и 18-Crown-6 (0,062 г, 0,23 ммоль, 0,04 экв.) в ацетонитриле (20 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA149-5** (0,8 г, 56,18%), МС (ЭР): m/z 288,1 $[M+H]^+$

Стадия-7, 8 Синтез трет-бутил-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (Промежуточное соединение AA149-6)

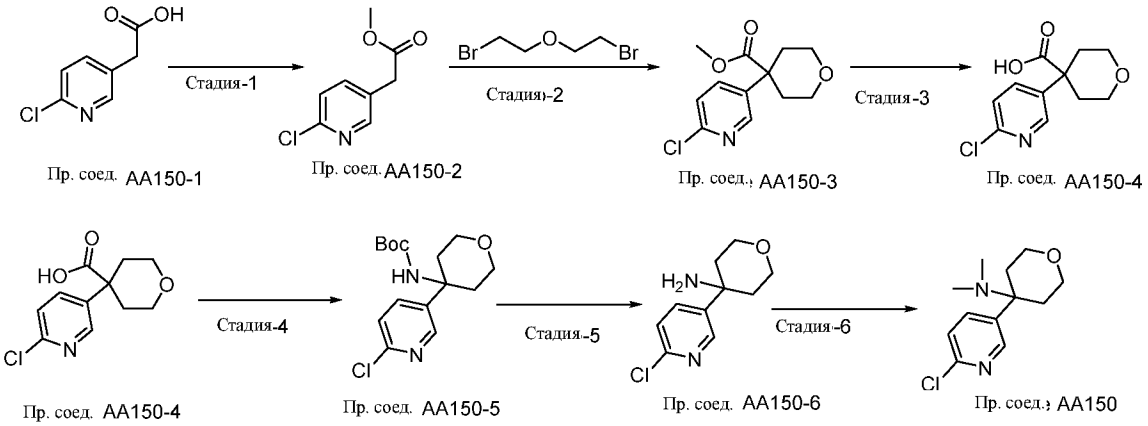
[00697] К раствору **Промежуточного соединения AA149-5** (0,8 г, 2,78 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли палладий на древесном угле (0,4г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении (0,68г). Остаток (0,68 г, 2,60 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл) с триметиламином (1,8 мл, 7,8 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°С и добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (0,68 г, 7,8 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA149-6** (0,7 г, 69,56%), МС (ЭР): m/z 362,2 $[M+H]^+$

Стадия 9. трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамат (Промежуточное соединение AA149)

[00698] К раствору **Промежуточного соединения AA149-6** (0,7 г, 1,93 ммоль) в метаноле (7 мл) и воде (2 мл) добавляли гидроксид натрия (0,9 г, 23,16 ммоль, 12,0 экв.).

После перемешивания при 40°C в течение 10 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA149** (0,5 г, 88,00%), МС (ЭР): m/z 294,2 $[M+H]^{+\cdot}$

Синтез 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-N,N-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-амина (Промежуточное соединение – AA150)



Стадия-1 Синтез метил-2-(6-хлорпиридин-3-ил)ацетата (Промежуточное соединение AA150-2)

[00699] К раствору **Промежуточного соединения AA150-1** (2,5 г, 14,61 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли концентрированную серную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь нейтрализовали с помощью раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA150-2** (2,4 г, 88,74%), которое применяли на следующей стадии без очистки.МС (ЭР): *m/z* =186,2 $[M+H]^{+\cdot}$

Стадия-2 Синтез метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (Промежуточное соединение AA150-3)

[00700] К охлажденному раствору **Промежуточного соединения AA150-2** (2,4 г, 12,97 ммоль) и 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (1,8 г, 7,78 ммоль, 0,6 экв.) в ТГФ (80 мл) при 0°C по каплям добавляли литийбис(триметилсилил)амид (1M в ТГФ) (9,5 мл) в атмосфере N_2. После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре, добавляли литийбис(триметилсилил)амид (9,5 мл). После перемешивания в течение 16ч при комнатной температуре реакционную смесь гасили солевым раствором (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенный органический раствор сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA150-3** (2,4 г, 72,59%), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z =256,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 4-(6-хлорпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоновой кислоты (Промежуточное соединение AA150-4)

[00701] К раствору **Промежуточного соединения AA150-3** (2,4 г, 9,41 ммоль) в метаноле (25 мл) добавляли 6 н. раствора NaOH (10 мл). После перемешивания при 70°C в течение 2 ч добавляли 4M HCl в диоксане. После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 7% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA150-4** (2,0 г, 88,17%) МС (ЭР): *m/z* =242,2 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(4-(6-хлорпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA150-5)

[00702] К раствору **Промежуточного соединения AA150-4** (2,0 г, 8,29 ммоль) с молекулярным ситом 4 å в атмосфере газа N_2 в трет-бутиловом спирте (20 мл) по каплям добавляли дифенилфосфорил азид (2,5 мл) и триэтиламин (2,5 мл) к реакционной смеси. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч затем в течение 16 ч при 70°C реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 25% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA150-5** (1,4 г, 54,08%) МС (ЭР): *m/z* =313,2 $[M+H]^+$

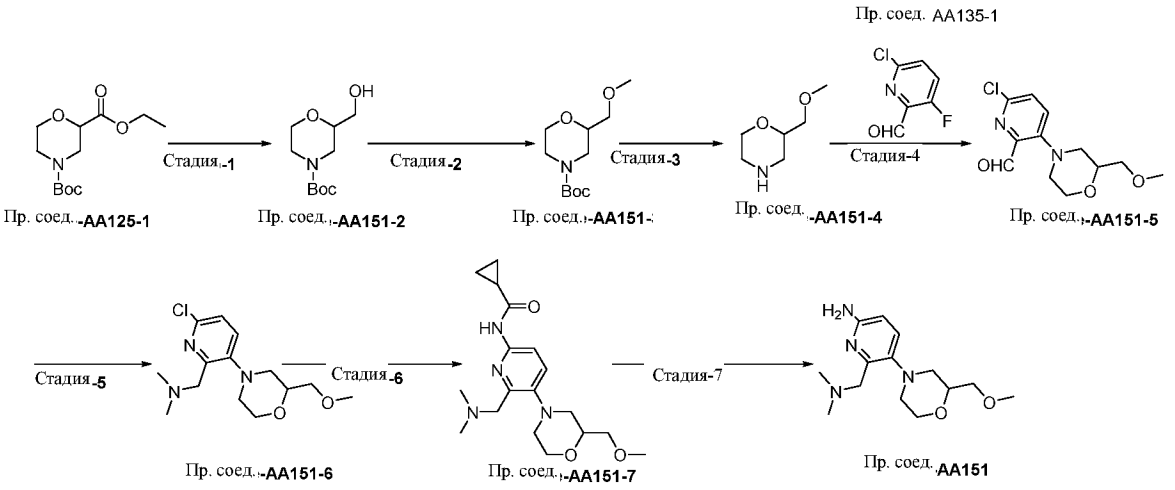
Стадия-5 Синтез 4-(6-хлорпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-амина (Промежуточное соединение AA150-6)

[00703] К раствору **Промежуточного соединения AA150-5** (1,4 г, 4,48 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0 °С по каплям добавляли 4 н. соляной кислоты в диоксане (15 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч. реакционную смесь нейтрализовали с помощью раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA150-6** (1,0 г, 94,55%). МС (ЭР): *m/z* 213,07 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез 4-(6-хлорпиридин-3-ил)-N,N-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-амина (Промежуточное соединение AA150)

[00704] К раствору **Промежуточного соединения AA150-6** (1,0 г, 4,71 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Формальдегид (0,282 г, 9, 42 ммоль, 2,0 экв.) и перемешивали реакционную смесь в течение 30 мин. Затем добавляли уксусную кислоту (3,3 мл) и порциями цианоборогидрид натрия (0,741 г, 11,77 ммоль, 2,5 экв.) при 0°С. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°С. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиент а 3,0% метанола в ДХМ) **Промежуточное соединение AA150** (0,9 г, 79,51%), МС (ЭР): m/z =241,3 $[M+H]^+$

Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA151)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-2-(гидроксиметил)морфолин-4-карбоксилата (Промежуточное соединение AA151-2)

[00705] К раствору **Промежуточного соединения AA125-1** (10 г, 38,6 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0 °C порциями добавляли NaBH4 (4 г, 115,8 ммоль, 3 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA151-2** (8 г, 95,48%), которое применяли на следующей стадии без очистки МС (ЭР): *m/z* 218,1$[M+H]^+$..

Стадия-2 Синтез трет-бутил-2-(метоксиметил)морфолин-4-карбоксилата (Промежуточное соединение-AA151-3)

[00706] К раствору **Промежуточного соединения-AA151-2** (8 г, 36,6, 1 экв.) в ДМФА (80 мл) добавляли NaH (2,93 г, 73,3 ммоль, 2 экв.) и MeI (4,1 г, 43,92 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA151-3)** (7,5 г, 88,06%) МС (ЭР): m/z = 232,29 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 2-(метоксиметил)морфолина (Промежуточное соединение-AA151-4)

[00707] К раствору **Промежуточного соединения AA151-3** (7,5г) в ДХМ (75 мл) при 0°C добавляли 4 M HCl в диоксане (32 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ в результате чего получали чистое указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AA151-3)** (4 г, 94,05%) МС (ЭР): m/z 132,6 (M+H)+.

Стадия-4 Синтез 6-хлор-3-(2-(метоксиметил)морфолино)пиколинальдегида (Промежуточное соединение-AA151-5)

[00708] К раствору **Промежуточного соединения-AA151-4** (7,5 г, 57,2 ммоль) в ДМФА (75 мл) добавляли K_2CO_3 (23,7 г, 171,7 ммоль, 3 экв.) и 6-хлор-3-фторпиколинальдегид (11,74 г, 74,36 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 4 ч реакционную смесь гасили в воде (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3).

Объединяли органический слой и сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA151-5** (6 г, 38,21%).МС (ЭР): *m/z* 271,71 $[M+H]^+$.

Стадия-5 синтез 1-(6-хлор-3-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение-AA151-6)

[00709] К раствору **Промежуточного соединения-AA151-4** (5 г, 18,4 ммоль) в метаноле (50 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (5 мл) и диметиламин (1,3 г,27,6 ммоль,1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 45 мин добавляли NaCN(BH3) (73,6 ммоль, 4 экв.). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (90 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA151-6** (3,5 г, 61%). МС (ЭР): m/z = 300,8 (M+H)+.

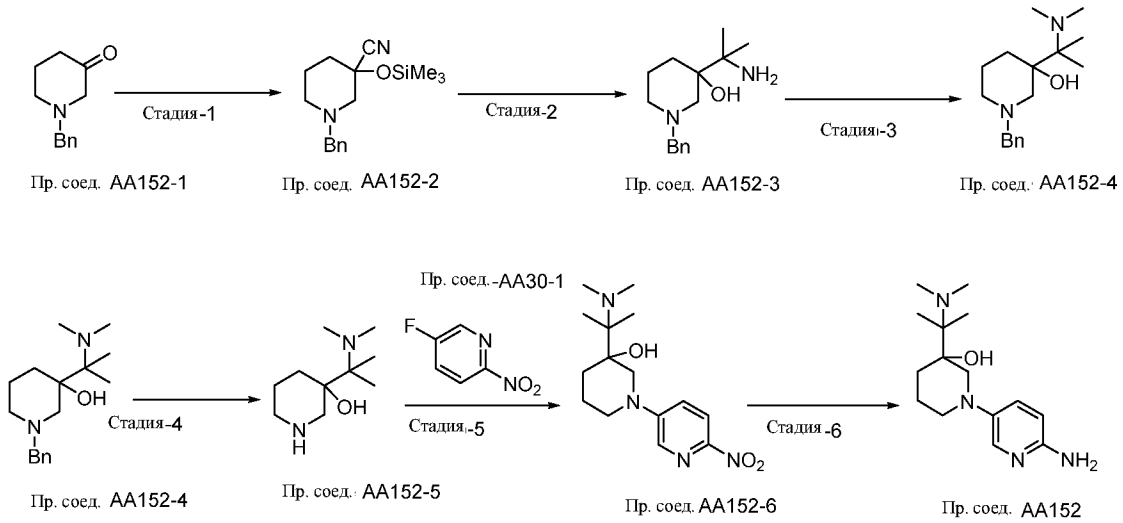
Стадия-6 синтез N-(6-((диметиламино)метил)-5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA151-7)

[00710] К раствору **Промежуточного соединения AA151-6** (1 г, 3,3 ммоль) и 1-циклопропанкарбоксамида (0,5 г, 6,0 ммоль, 1,8 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли карбонат калия (1,3 г, 9,9 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,382 г, 1,59 ммоль, 0,66 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,274 г, 0,3 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA1151-7** (0, 800 г, 68%) МС (ЭР): m/z = 349,45 $[M+H]^+$

Стадия-7 синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA151)

[00711] К раствору **Промежуточного соединения AA151-7** (0,800 г, 2,2 ммоль) в метаноле:воде (20 мл:5 мл) добавляли гидроксид натрия (0,91 г, 22 ммоль, 10 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (50 мл) при 10°C и нейтрализовали с помощью 1 н. соляной кислоты до pH~6-6,5. Продукт подвергали экстракции ДХМ (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA151** (0,4 г, 62%). МС (ЭР): *m/z* 281,37 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение – AA152)



Стадия-1 Синтез 1-бензил-3-((триметилсилил)окси)пиперидин-3-карбонитрила (Промежуточное соединение AA152-2)

[00712] К раствору **Промежуточного соединения AA152-1** (15,0 г, 79,36 ммоль) в сухом ДХМ добавляли триметилсилилцианид (12,95 мл, 103,16 ммоль, 1,3 экв.) и иодид цинка (2,5 г, 7,93 ммоль, 0,1 экв.) (25 мл). После перемешивания с обратным холодильником в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 120 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью

колоночной хроматографии (с использованием градиента 10-15% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA152-2** (14,4 г, 62,98%) МС (ЭР): *m/z* =289,1 $[M+H]^+$.

Стадия-2 Синтез 3-(2-аминопропан-2-ил)-1-бензилпиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA152-3):

[00713] После перемешивания раствор хлорида церия (III) (17,11 г, 69,44 ммоль, 2,0 экв.) в ТГФ (100 мл) при 45°C в течение 2 ч по каплям добавляли **Промежуточное соединение AA152-2** (10,0 г, 34,72 ммоль) и метиллитий раствор (1,6M в диэтиловом эфире) (54 мл, 86,8 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре реакционную смесь гасили холодной водой (500 мл) и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (400 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA152-3** (2,0 г, 23,23%) МС (ЭР): *m/z* =249,1 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 1-бензил-3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA152-4)

[00714] К раствору **Промежуточного соединения AA152-3** (1,2 г, 4,83 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли формальдегид (1,2г) и триметиламин (1,0 мл, 7,24 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч добавляли цианоборогидрид натрия (0,6 г, 9,66 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA152-4** (1,0 г, 74,88%) МС (ЭР): *m/z* =277,2$[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA152-5)

[00715] К раствору **Промежуточного соединения AA152-4** (1,1 г, 3,97 ммоль) в метаноле (15 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) добавляли гидроксид палладия на угле (20%, 0,5г) в атмосфере N_2. После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA152-5** (0,8 г, количественный выход) МС (ЭР): *m/z* =187,1 $[M+H]^+$

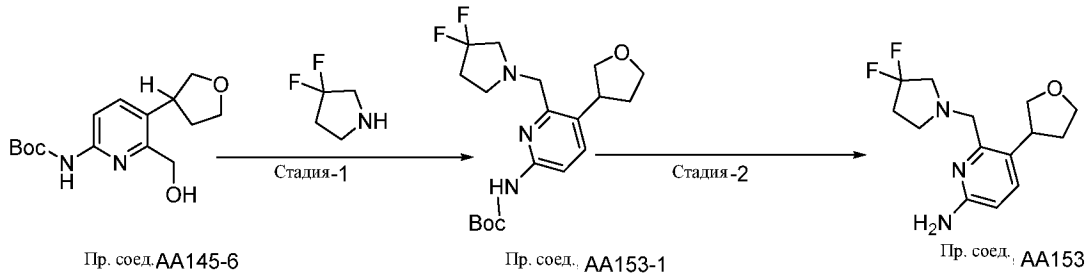
Стадия-5 Синтез 3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA152-6)

[00716] К раствору **Промежуточного соединения AA30-1** (0,5 г, 3,52 ммоль) и **Промежуточного соединения AA152-5** (0,98 г, 5,28 ммоль, 1,5 экв.) в ДМСО (5 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (2,4 мл, 14,08 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA152-6** (0,350 г, 32,25%) МС (ЭР): *m/z* =309,2 $[M+H]^+$

Стадия 6 Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AA152)

[00717] К раствору **Промежуточного соединения AA152-6** (0,350 г, 1,13 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли палладий на древесном угле (0,170г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA152** (0,240 г, 75,96%), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): *m/z* 279,2 $[M+H]^+$

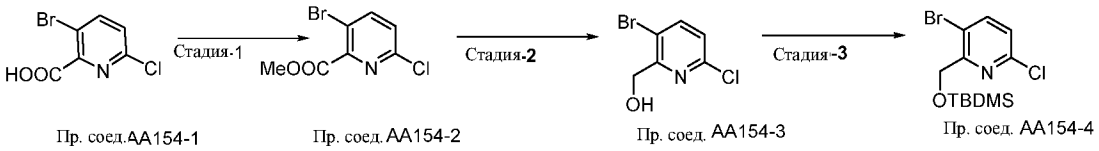
Синтез 6-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA153)



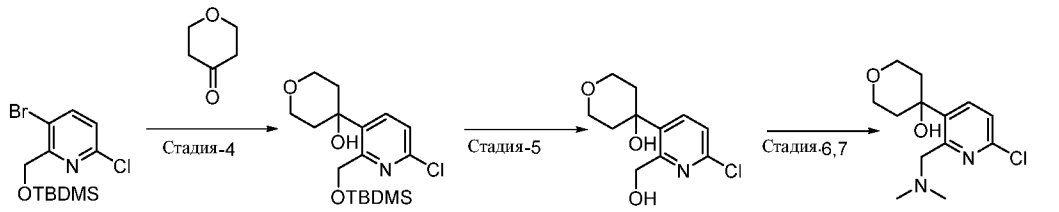
Пр. соед. AA145-6 Пр. соед., AA153-1 Пр. соед., AA153

[00718] **6-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение AA153)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** 3,3-дифторпирролидина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8 описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,8 г, 90,22%). *m/z* 284,15 $[M+H]^+$

Синтез 4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (Промежуточное соединение – AA154)



Пр. соед. AA154-1 Пр. соед. AA154-2 Пр. соед. AA154-3 Пр. соед. AA154-4



Пр. соед. AA154-4 Пр. соед. AA154-5 Пр. соед. AA154-6 Пр. соед. AA154

Стадия-1 Синтез метил-3-бром-6-хлорпиколината (Промежуточное соединение AA154-2)

[00719] К раствору **Промежуточного соединения AA154-1** (8,0 г, 34,18 ммоль) в ДМФА (80 мл) при 0°C с добавлением карбоната калия (18,86 г, 136,72 ммоль, 4,0 экв.) по каплям добавляли метилиодид (8,5 мл, 136,72 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания в

течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли ледяной водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2× 200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 35% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA154-2** (3,5 г, 41,30%) МС (ЭР): *m/z* =250,9 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение AA154-3)

[00720] К раствору **Промежуточного соединения AA154-2** (8,0 г, 32,00 ммоль) в этаноле (80 мл) при 0°C порциями добавляли борогидрид натрия (4,8 г, 128 ммоль, 4,0 экв.). После завершения реакции реакционную смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (2× 100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0,7% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA154-3** (3,5 г, 49,26%) МС (ЭР): *m/z* =222,9$[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 3-бром-2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-хлорпиридина (Промежуточное соединение AA154-4)

[00721] К раствору **Промежуточного соединения AA154-3** (7,0 г, 31,53 ммоль) в ДХМ (70 мл) порциями добавляли DMAP (0,769 г, 6,30 ммоль, 0,2 экв.), имидазол (2,7 г, 40,67 ммоль, 1,29 **экв.**) и трет-бутилдиметилсилилхлорид (5,6 г, 37,83 ммоль, 1,2 **экв.**). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 20% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA154-4** (4,0 г, 37,75%) МС (ЭР): *m/z* =336,2 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 4-(2-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-6-хлорпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ола (Промежуточное соединение AA154-5)

[00722] К раствору **Промежуточного соединения AA154-**4 (8,0 г, 23,88 ммоль) в ТГФ (80 мл) при -78°C добавляли н-бутиллитий (2,5М в гексане) (11,5 мл, 28,65 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин добавляли тетрагидро-4Н-пиран-4-он (4,7 г, 47,76 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 20% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA154-5** (5,0 г, 58,79%) МС (ЭР): *m/z* =358,2 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 4-(6-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (Промежуточное соединение AA154-6)

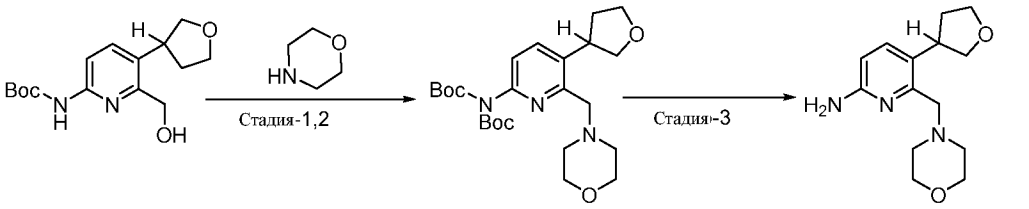
[00723] К раствору **Промежуточного соединения AA154-5** (5,0 г, 13,96 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C по каплям добавляли тетра-н-бутиламмонийфторид (20 мл, 69,8 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 40% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA154-6** (2,5 г, 73,44%) МС (ЭР): *m/z* =244,07 $[M+H]^+$

Стадия-6, 7 Синтез 4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ола (Промежуточное соединение AA154)

[00724] К раствору **Промежуточного соединения AA154-6** (2,5 г, 10,28 ммоль) в ДХМ (25 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (4,3 мл, 30,84 ммоль, 3,0 экв.) и метансульфонилхлорид (1,6 мл, 20,56 ммоль, 2,0 экв.). После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (6 г). К раствору промежуточного мезилата (6,0 г, 18,69 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) с карбонатом калия (10,3 г, 74,76 ммоль, 4,0 экв.) порциями добавляли диметиламина гидрохлорид (15 г, 186,9

ммоль, 10 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 25% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA154** (1,0 г, 36,00%) МС (ЭР): *m/z* =271,2 $[M+H]^+$

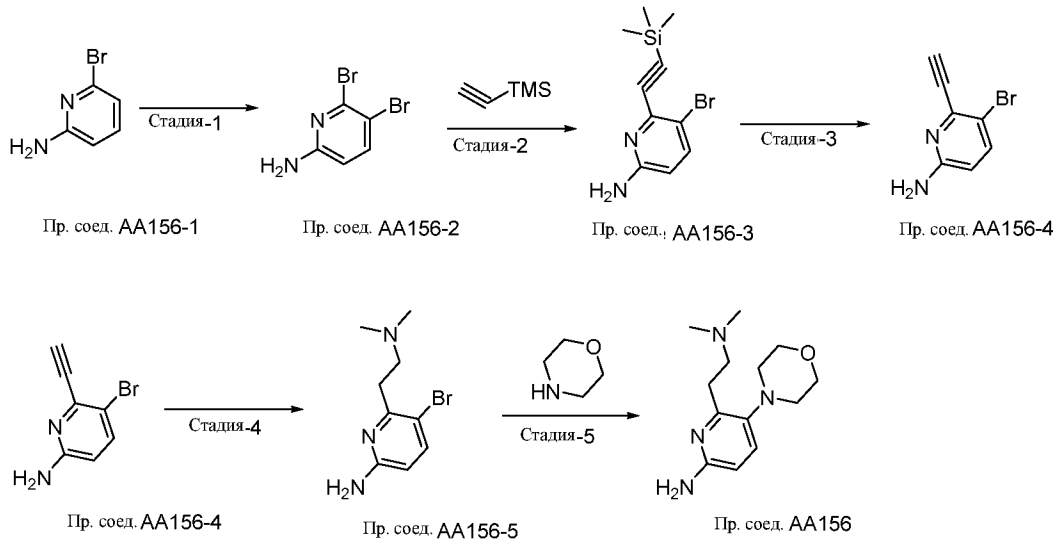
Синтез 6-(морфолинометил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA155)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA155-1 Пр. соед. AA155

[00725] 6-(морфолинометил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA155) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** морфолина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8 описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (количественный%). *m/z* 264,1 $[M+H]^+$

Синтез 6-(2-(диметиламино)этил)-5-морфолинопиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA156)



Стадия-1 Синтез 5,6-дибромпиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA156-2)

[00726] К охлажденному раствору **Промежуточного соединения AA156-1** (10,0 г, 57,80 ммоль) в ДМФА (50 мл) медленно добавляли N-Бромсукцинимид (11,3 г, 63,58 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 90 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 5-8% этилацетата в гексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение AA156-2** (7,0 г, 48,08%) МС (ЭР): m/z = 251,8 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 5-бром-6-((триметилсилил)этинил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA156-3)

[00727] К раствору **Промежуточного соединения AA156-2** (7,0 г, 27,88 ммоль) и этинилтриметилсилана (3,2 г, 33,45 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (70 мл) добавляли триэтиламин (11,7 мл, 83,64 ммоль, 3,0 экв.). После продувания азотом в течение 10-15 мин добавляли иодид меди (I) (0,530 г, 2,78 ммоль, 0,1 экв.) и бис(трифенилфосфин)палладий (II) дихлорид (1,9 г, 2,78 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (350 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (270 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 22% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA156-3** (2,5 г, 33,42%) МС (ЭР): m/z = 270,0 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 5-бром-6-этинилпиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA156-4).

[00728] К раствору **Промежуточного соединения AA156-3** (4,0 г, 14,81 ммоль) в метаноле (5 мл) медленно добавляли 2 н. водного раствора гидроксида калия (40 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли ледяной водой (200 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 90 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 17% этилацетата в гексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение AA156-4** (1,6 г, 54,65%) МС (ЭР): m/z =197,04 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 5-бром-6-(2-(диметиламино)этил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA156-5)

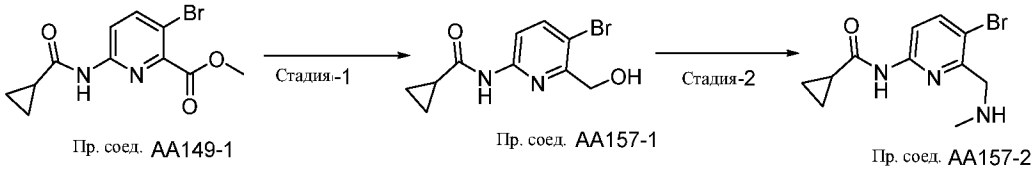
[00729] К раствору **Промежуточного соединения AA156-4** (4,5 г, 22,84 ммоль) и диметиламина (9,0 г, 114,2 ммоль, 5,0 экв.) в этаноле (45 мл) добавляли цианоборогидрид натрия (2,1 г, 34,26 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который разбавляли ДХМ и водой. Водный слой подщелачивали раствором гидроксида натрия и экстрагировали 20% метанола в ДХМ (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA156-5** (4,0 г, 71,74%) МС (ЭР): m/z = 245,04 $[M+H]^+$

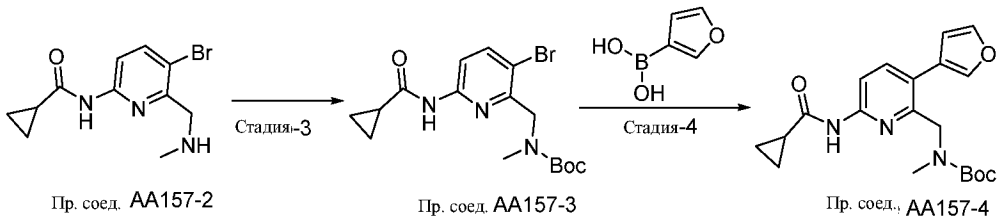
Стадия-5 Синтез 6-(2-(диметиламино) этил)-5-морфолинопиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA156)

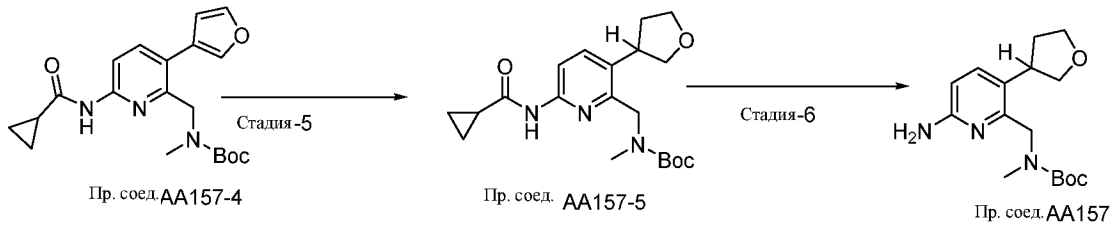
[00730] К раствору **Промежуточного соединения AA156-5** (2,0 г, 8,19 ммоль) и морфолина (1,0 г, 12,29 ммоль, 1,5 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли

литийбис(триметилсилил)амид (4,7 мл, 24,57 ммоль, 3,0 экв.). После продували газообразным азотом в течение 10 мин. Добавляли Pd2(dba)3 (0,150 г, 0,16 ммоль, 0,02 экв.) и Xantphos (0,378 г, 0,655 ммоль, 0,08 экв.). После перемешивания при 70 °C в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 10% этилацетата в гексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение AA156** (0,9 г, 43,88%) МС (ЭР): m/z = 251,9 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение – AA157)







Стадия-1 Синтез N-(5-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA157-1)

[00731] К раствору **Промежуточного соединения AA149-1** (8 г, 26,7 ммоль) в этаноле (60 мл) при 0 °C порциями добавляли NaBH4 (3 г, 80,2 ммоль, 3 экв.). После

перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA157-1** (3,4 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z 271,1$[M+1]^+$

Стадия-2 Синтез N-(5-бром-6-((метиламино)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA157-2)

[00732] К раствору **Промежуточного соединения AA157-1** (3,4 г, 12,5 ммоль) и N-N диизопропилэтиламина (7,5 мл, 43,9 ммоль, 3,5 экв.) в ацетонитриле (40 мл) при 0 °C добавляли метансульфонилхлорид (1,7 мл, 21,2 ммоль, 1,7 экв.). После перемешивания в течение 20 мин при 0 °C и затем нагревали до комнатной температуры в течение 40 мин, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ацетонитриле (40 мл) обрабатывали посредством монометиламина гидрохлорида (66 мл,133 ммоль, 10,0 экв.) и карбоната калия (18 г, 133 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 80^0C в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 30% этилацетата/гексана, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA157-2** (2,0 г, 56,12%). МС (ЭР): m/z 284,1$[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-((3-бром-6-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение AA157-3)

[00733] К раствору **Промежуточного соединения AA157-2** (1,6 г, 5,6 ммоль) в ДХМ (40 мл) при 0 °C обрабатывали посредством ди-трет-бутилдикарбоната (1,4 г, 6,7 ммоль, 1,2 экв.) и DMAP (0,14 г, 1,1 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (15 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым

раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA157-3** (2,2 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки., МС (ЭР): m/z 384,2$[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение AA157-4)

[00734] К раствору **Промежуточного соединения AA157-3** (2,2 г, 5,7 ммоль) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли фуран-3-илбороновую кислоту (0,766 г, 6,8 ммоль, 1,2 экв.) и трехосновный фосфат калия (3,6 г, 17,1 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos Pd G2 (0,45 г, 0,57 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл) Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием с использованием градиента 35% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA157-4** (2 г, 94%), МС (ЭР): m/z 371,4$[M+H]^+$

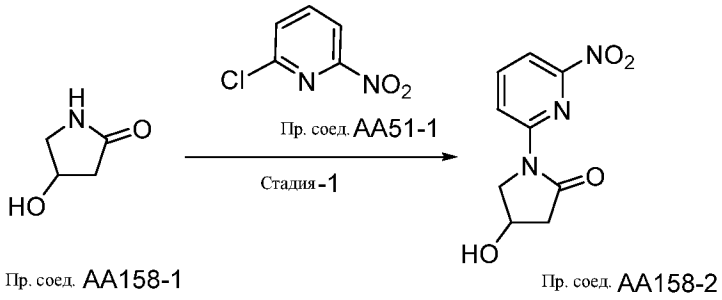
Стадия-5 Синтез трет-бутил-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение AA157-5)

[00735] К раствору **Промежуточного соединения AA157-4** (2 г, 5,31 ммоль) в MeOH:ТГФ (15:15 мл) при комнатной температуре добавляли Pd(OH)2(1,5г), формиат аммония (1,4 г ,21,5 ммоль,4,0 экв.) и уксусную кислоту (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч с газообразным H_2 при атмосферном давлении реакционную смесь фильтровали через целитовый слой. Органический слой упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA157-5** (3 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z 375,4$[M+1]+$

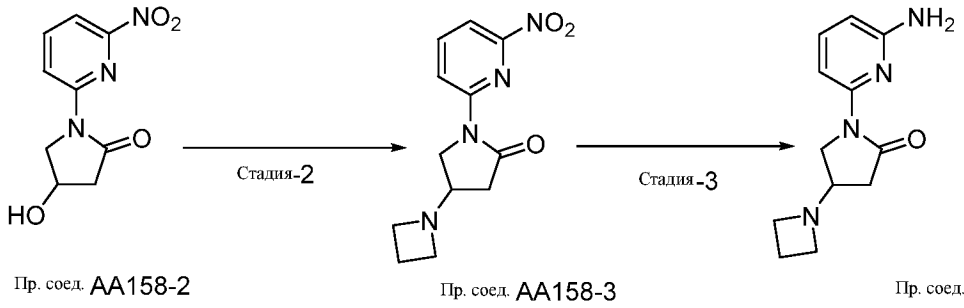
Стадия-6 Синтез трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение AA157)

[00736] К раствору **Промежуточного соединения AA157-5** (3 г, 8 ммоль) в MeOH (15 мл) и H_2O (15 мл) добавляли NaOH (3,2 г, 8 ммоль). После перемешивания при 70°C в течение 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме, гасили водой (30 мл), и подвергали экстракции посредством этилацетата (3 × 40 мл). Объединенный органический слой упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA157** (1,5 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z 307,19$[M+1]^+$

Синтез 1-(6-аминопиридин-2-ил)-4-(азетидин-1-ил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение AA158)



Пр. соед. AA158-1 Пр. соед. AA158-2



Пр. соед. AA158-2 Пр. соед. AA158-3 Пр. соед. AA158

Стадия-1 Синтез 4-гидрокси-1-(6-нитропиридин-2-ил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение AA158-2)

[00737] К раствору **Промежуточного соединения AA158-1** (4 г, 39,5 ммоль) и **Промежуточного соединения-AA51-1** (6,3 г, 39,5 ммоль) в 1, 4-диоксане (100 мл) добавляли Cs_2CO_3 (19,4 г, 59,3 ммоль, 1,5 экв.). После дегазирования в потоке N2 в течение 15 мин добавляли Pd2(dba)3 (1,8 г, 1,9 ммоль, 0,05 экв.) и Xantphos (2,3 г, 3,9 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100 °C и в течение 4 ч реакционную смесь

охлаждали при комнатной температуре и разбавляли водой (50 мл) и 10% MeOH в ДХМ (100 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием 70% градиента этилацетата в гексане). Полученный остаток затем растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение AA158-2** (1 г, 11%). МС (ЭР): m/z = 223,1 [M+2]+

Стадия-2 Синтез 4-(азетидин-1-ил)-1-(6-нитропиридин-2-ил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение AA158-3)

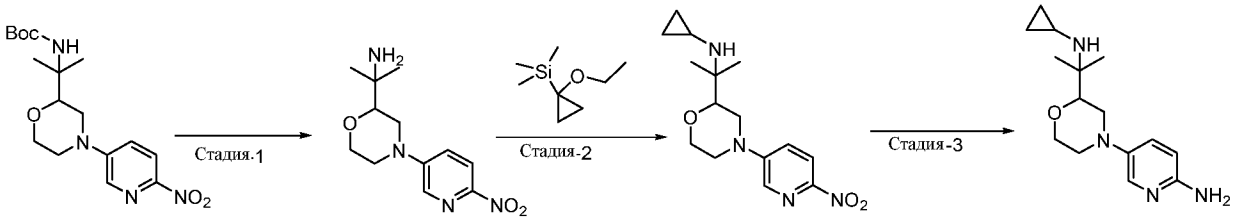
[00738] К раствору **Промежуточного соединения AA158-2** (1 г, 4,5 ммоль) и N-N диизопропилэтиламина (0,59 г, 5,8 ммоль, 1,3 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0 °C добавляли метансульфонилхлорид (0,67 г, 5,6 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при комнатной температуре перемешивали в течение 4 ч, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем растворяли в ДМФА (6 мл), и обрабатывали азетидином (0,4 г, 6,9 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 130^0C в течение 4 ч в микроволновой печи, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя градиент 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA158-3** (0,180 г, 12%). МС (ЭР): m/z 262 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 1-(6-аминопиридин-2-ил)-4-(азетидин-1-ил)пирролидин-2-она (Промежуточное соединение AA158)

[00739] К раствору **Промежуточного соединения AA158-3** (0,18г) в ТГФ (8 мл) добавляли 10%Pd/c (0,05г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч с газообразным H_2 при атмосферном давлении реакционную смесь фильтровали через

целитовый слой. Органический слой упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA158** (0,18 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без очистки. МС (ЭР): m/z 232 $[M+1]^+$

Синтез 5-(2-(2-(циклопропиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA159)



Пр. соед. AA130-3 Пр. соед. AA159-1 Пр. соед. AA159-2 Пр. соед. AA159

Стадия-1 Синтез 2-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-амина (Промежуточное соединение AA159-1)

[00740] К раствору **Промежуточного соединения AA130-3** (2,5 г, 6,62 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли 4М HCL в диоксане (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью растирания с использованием диэтилового эфира и пентана, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA159-1** (1,5 г, 82%). МС (ЭР): *m/z* 267,1 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез N-(2-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ил)циклопропанамина (Промежуточное соединение AA159-2)

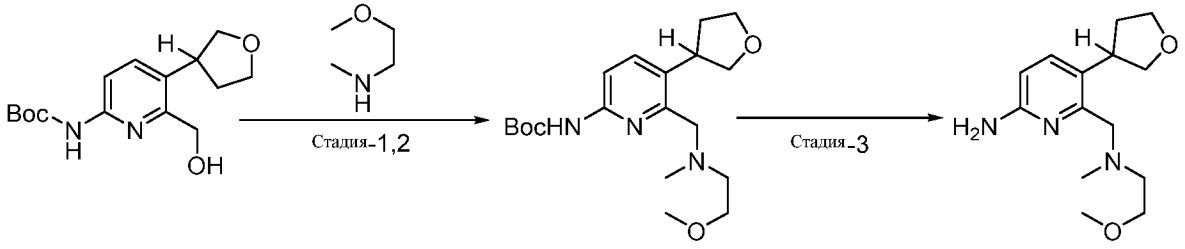
[00741] К раствору **Промежуточного соединения AA159-1** (1,4 г, 5,26 ммоль) в метаноле (20 мл) с уксусной кислотой (0,28 мл) и (1-этоксициклопропокси)триметилсилане (1,1 мл, 5,78 ммоль, 1,1 экв.). при 0°C порциями добавляли цианоборогидрид натрия (1,65 г, 26,3 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 16 ч реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием

1,5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA159-2** (1,2 г, 74,51%). МС (ЭР): *m/z* 307,1 $[M+H]^+$

Стадия-3. 5-(2-(2-(циклопропиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA159)

[00742] К раствору **Промежуточного соединения AA159-2** (1,4 г, 3,92 ммоль) в метаноле (20 мл). добавляли 10%Pd/c (0,7г) После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч с газообразным H_2 при атмосферном давлении реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% метанолом ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA159** (1,0 г, 92,37%). МС (ЭР): *m/z* 277,2 $[M+H]^+$

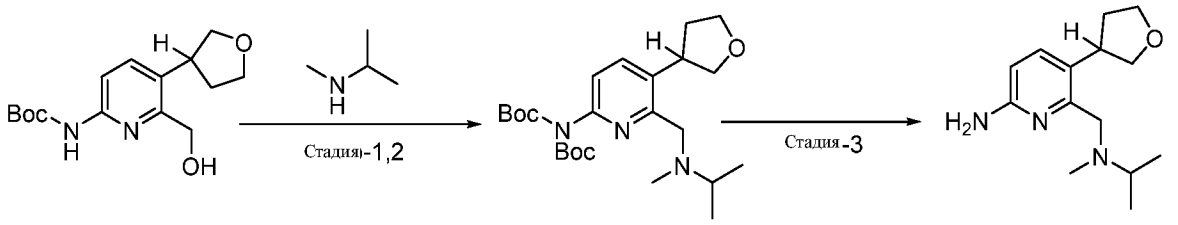
Синтез 6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA160)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед., AA160-1 Пр. соед., AA160

[00743] 6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA160) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** 2-метокси-N-метилэтан-1-амина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,550 г, количественный%). *m/z* 266,1 $[M+H]^+$

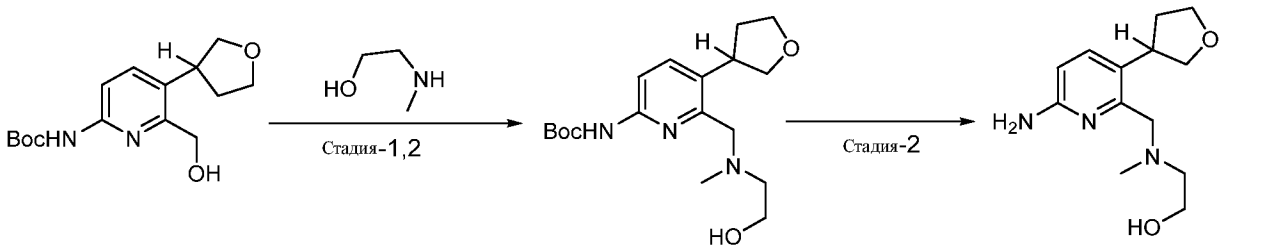
Синтез 6-((изопропил(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA161)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA161-1 Пр. соед. AA161

[00744] **6-((изопропил(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA161)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** N-метилпропан-2-амина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,550 г, количественный%). *m/z* 250,1 $[M+H]^+$

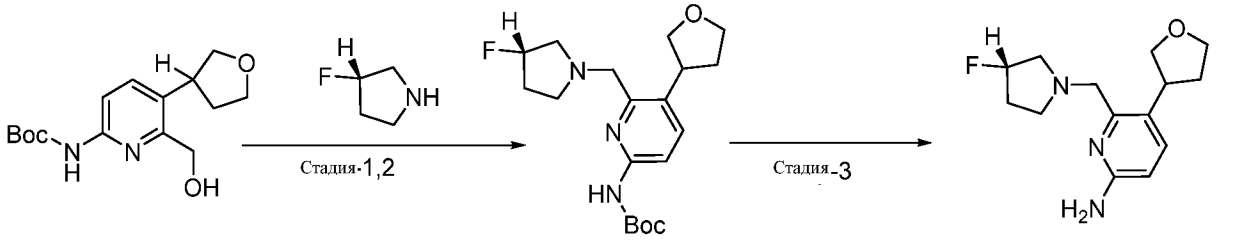
Синтез 2-(((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил) метил) (метил) амино)этан-1-ола (Промежуточное соединение – AA162)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA162-1 Пр. соед. AA162

[00745] **2-(((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(метил)амино)этан-1-ол (Промежуточное соединение – AA162)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** 2-(метиламино)этан-1-ола тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,8 г, количественный%). *m/z* 252,1 $[M+H]^+$

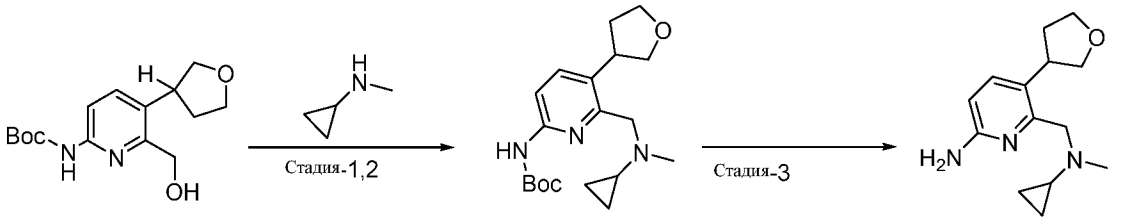
Синтез 6-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA163)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA163-1 Пр. соед. AA163

[00746] **6-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA163)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** (S)-3-фторпирролидина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил) пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,8 г, количественный%). *m/z* 265,3 $[M+H]^+$

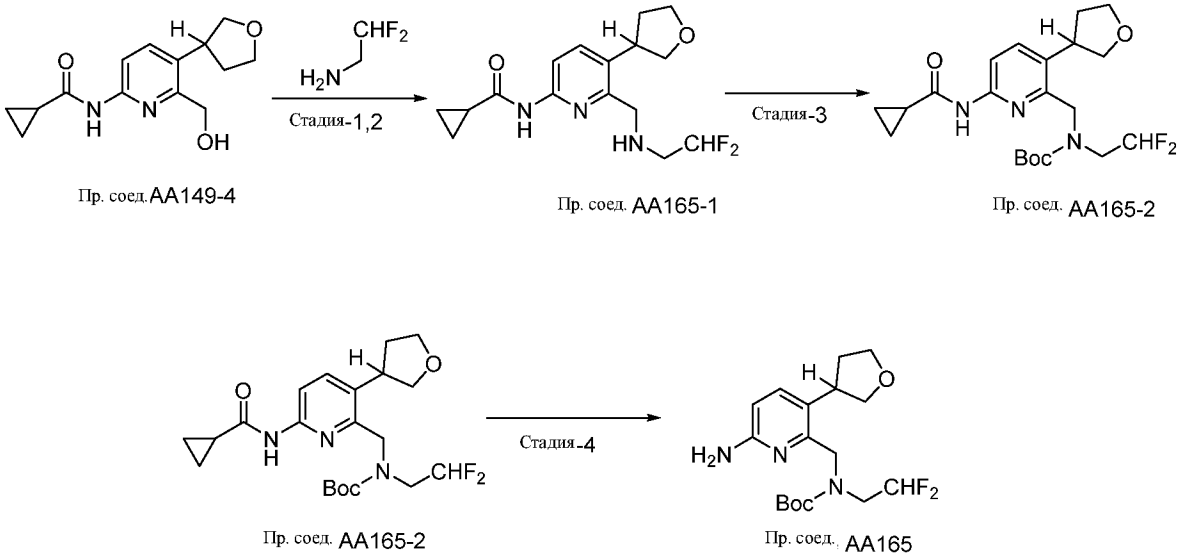
Синтез 6-((циклопропил(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA164)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA164-1 Пр. соед. AA164

[00747] **6-((циклопропил(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA164)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** N-метилциклопропанамина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,75 г, 78,42%). *m/z* 248,1 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(2,2-дифторэтил)карбамата (Промежуточное соединение – AA165)



Стадия-1,2 Синтез N-(6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA165-1)

[00748] К раствору **Промежуточного соединения AA149-4** (4 г, 15,2 ммоль) и N-N диизопропилэтиламина (7,8 мл, 45,78 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (40 мл) при 0 °C добавляли метансульфонилхлорид (1,7 мл, 22,89 ммоль ,1, 5 экв.). После перемешивания в течение 20 мин нагревали до комнатной температуры и затем перемешивали в течение 40 мин, реакционную смесь гасили водой (300 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. К остатку, растворенному в ацетонитриле (40 мл), добавляли 2,2-дифторэтан-1-амин (6,1 г, 76,3 ммоль, 5,0 экв.) и карбонат калия (16,8 г, 122,08 ммоль, 8,0 экв.). После перемешивания при 80^{0}C в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через целитовый слой, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 15% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA165-1** (2,2 г, 44,34%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 326,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(2,2-дифторэтил)карбамата (Промежуточное соединение AA165-2)

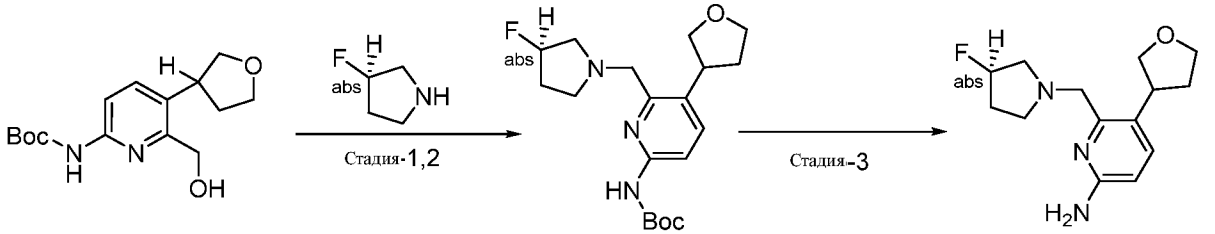
[00749] К раствору **Промежуточного соединения AA165-1** (2,4 г, 6,76 ммоль) в ДХМ (25 мл) с триэтиламином (2,8 г, 20,3 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C добавляли ди-трет-

бутилдикарбонат (4,4 г, 20,28 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение AA165-2** (1,5 г, 52,14%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 426,2 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(2,2-дифторэтил)карбамата (Промежуточное соединение AA165)

[00750] К раствору **Промежуточного соединения AA165-2** (1,5 г, 3,52 ммоль) в метаноле:воде (20 мл:5 мл) добавляли гидроксид натрия (1,6 г, 42,25 ммоль, 12 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали посредством вода (30 мл), нейтрализовали с помощью 1 н. соляной кислоты до pH~6-6,5 при 10°C и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA165** (1,2 г, количественный). МС (ЭР): *m/z* 358,3 $[M+H]^+$

Синтез 6-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA166)

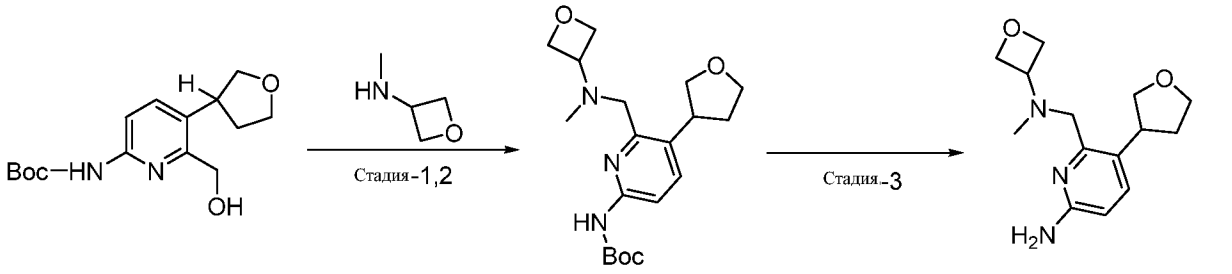


Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA166-1 Пр. соед. AA166

[00751] 6-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA166) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** (R)-3-

фторпирролидина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина (**Промежуточное соединение AA145**) (0,75 г, количественный%). *m/z* 266,1 $[M+H]^+$

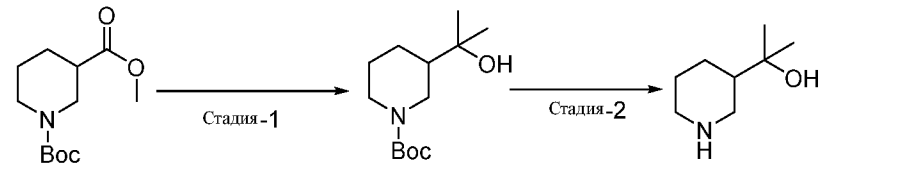
Синтез 6-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA167)



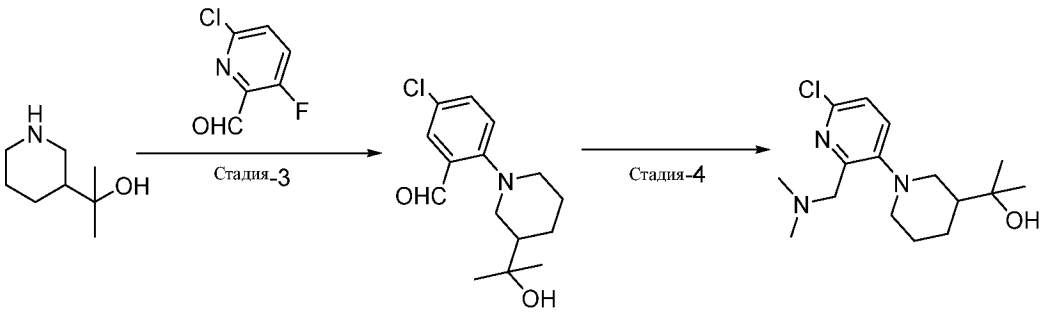
Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA167-1 Пр. соед. AA167

[00752] 6-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA167) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** N-метилоксетан-3-амина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина (**Промежуточное соединение AA145**) (0,650 г, количественный%). *m/z* 264,1 $[M+H]^+$

Синтез 2-(1-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA168)



Пр. соед. AA168-1 Пр. соед. AA168-2 Пр. соед. AA168-3



Пр. соед. AA168-3 Пр. соед. AA168-4 Пр. соед. AA168

Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA168-2)

[00753] К раствору **Промежуточного соединения AA168-1** (5,0 г, 20,57 ммоль) в ТГФ (50 мл) при 0°C добавляли 3M раствор метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (50 мл). После перемешивания при 0°C в течение 15-20 мин реакционную смесь медленно гасили в воде (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×70 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA168-2** (5,0 г, 99,98%). МС (ЭР): *m/z* 244,1 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 2-(пиперидин-3-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA168-3):

[00754] К раствору **Промежуточного соединения AA168-2** (5,0 г, 20,57 ммоль) в ДХМ (50 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над

сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA168-3** (5,0 г, количественный%). МС (ЭР): *m/z* 144,1 $[M+H]^+$

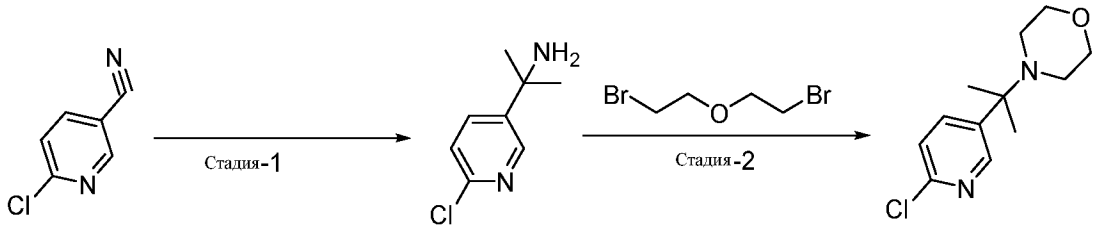
Стадия-3 Синтез 5-хлор-2-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)бензальдегида (Промежуточное соединение AA168-4)

[00755] К раствору 6-хлор-3-фторпиколинальдегида (1,0 г, 6,28 ммоль) и **Промежуточного соединения AA168-3** (2,6 г, 18,84 ммоль, 3,0 экв.) и в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат калия (4,3 г, 31,4 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA168-4** (1,5 г, 84,63%). МС (ЭР): *m/z* 282,1 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 2-(1-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA168)

[00756] К раствору **Промежуточного соединения AA168-4** (1,5 г, 5,33 ммоль) в 1, 2-дихлорэтане (20 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь продували газообразным диметиламином в в течение 1 ч. Затем в реакционную смесь порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (10,0г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 6% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA168** (0,9 г, 54,40%). МС (ЭР): *m/z* 312,2 $[M+H]^+$

Синтез 4-(2-(6-хлорпиридин-3-ил)пропан-2-ил)морфолина (Промежуточное соединение AA169)



Пр. соед. AA169-1 Пр. соед. AA169-2 Пр. соед. AA169

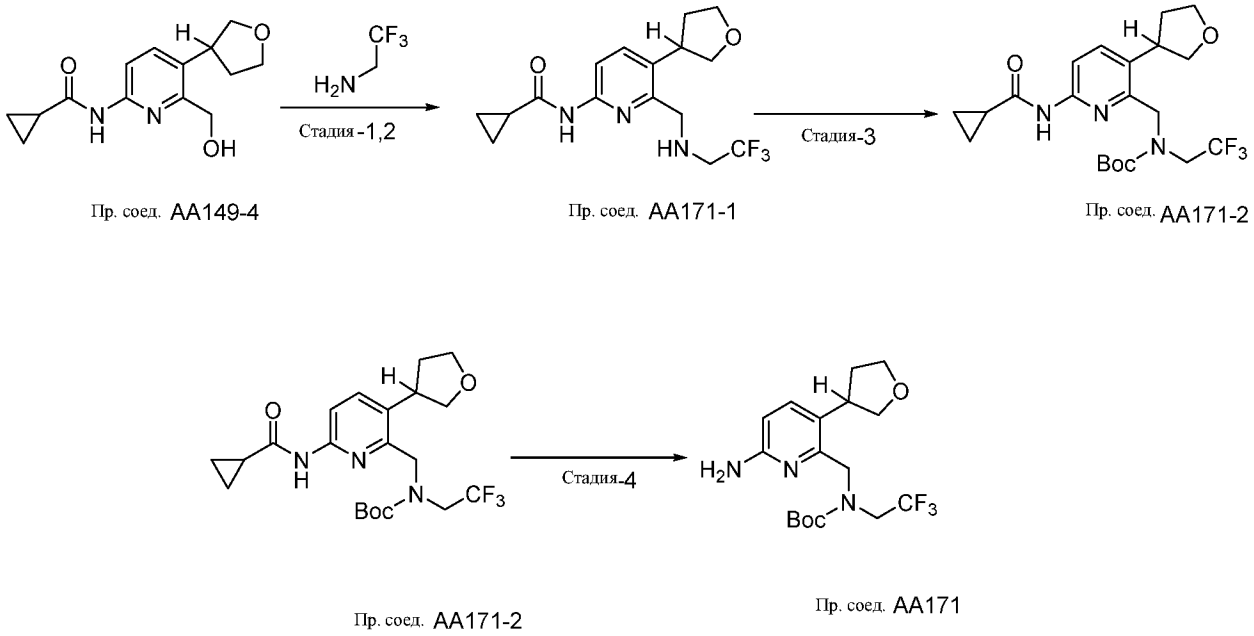
Стадия-1 Синтез 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пропан-2-амина (Промежуточное соединение AA169-2)

[00757] К свежевысушенному хлориду церия (III) (35,6г) (сушили при 140°C в течение 4 ч под вакуумом) добавляли при комнатной температуре сухой ТГФ (450 мл) в атмосфере аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали при -78°C и по каплям добавляли MeLi (120 мл). После перемешивания при -78°C в течение 2 ч добавляли 6-хлорникотинонитрил (2г) в ТГФ при -78°C. После перемешивания при -78°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и 10% MeOH в ДХМ (100 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали 10% MeOH в ДХМ (300 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (2% MeOH градиент в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA169-2** (1,5 г, 61 %). МС (ЭР): m/z = 170,6 $[M+2]^+$

Стадия-2 Синтез 4-(2-(6-хлорпиридин-3-ил)пропан-2-ил)морфолина (Промежуточное соединение AA169)

[00758] К раствору **Промежуточного соединения AA169-2** (1,5 г, 8,7 ммоль)) в ДМФА (10 мл) добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (3,5 г, 14,9 ммоль, 1,7 экв.) и N-N диизопропилэтиламин (3,4 г, 26,3 ммоль, 3 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 16 ч реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя 100% ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA169** (1,2 г,56 %). МС (ЭР): m/z 240,7 $[M+H]^+$

Синтез трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамата (Промежуточное соединение – AA171)



Пр. соед. AA149-4 Пр. соед. AA171-1 Пр. соед. AA171-2

Пр. соед. AA171-2 Пр. соед. AA171

Стадия-1, 2 Синтез N-(5-(ТГФ-3-ил)-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA171-1)

[00759] К раствору **Промежуточного соединения AA145-6** (4 г, 15,2 ммоль) и N-N диизопропилэтиламина (7,8 мл, 45,78 ммоль, 3,0 экв.) в ацетонитриле (40 мл) при 0 °C добавляли метансульфонилхлорид (1,7 мл, 22,89 ммоль ,1,5 экв.). После перемешивания в течение 20 мин нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 40 мин при комнатной температуре, реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 х 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток затем растворяли в ацетонитриле (40 мл), и обрабатывали 2,2,2-трифторэтан-1-амином (7,5 г, 76,3 ммоль, 5,0 экв.) и карбонатом калия (16,8 г, 122,08 ммоль, 8,0 экв.). После перемешивания при 80^0C в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через целитовый слой, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, используя 15%

этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA171-1** (2,4 г, 45,84%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 344,2 $[M+H]^+$

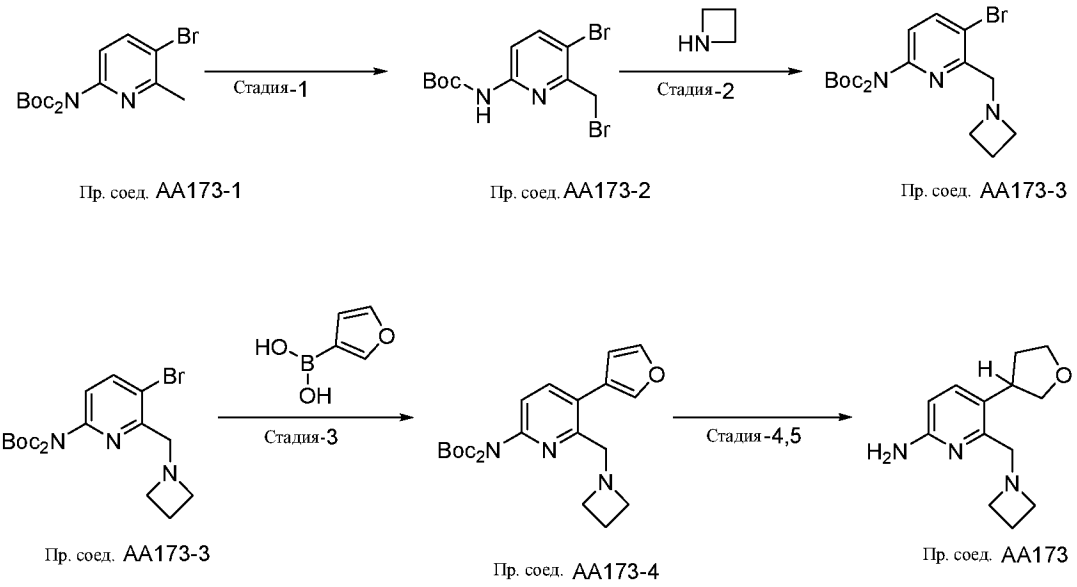
Стадия-3 синтез трет-бутил-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамата (Промежуточное соединение AA171-2)

[00760] К раствору **Промежуточного соединения AA171-1** (2,4 г, 6,97 ммоль) в ДХМ (25 мл) с триэтиламином (2,9 г, 20,91 ммоль, 3,0 экв.) при 0 °C добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (4,5 г, 20,9 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 25% этилацетата в гексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение AA171-2** (1,5 г, 48,39%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 444,3 $[M+H]^+$

Стадия-4 синтез трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)(2,2,2-трифторэтил)карбамата (Промежуточное соединение AA171)

[00761] К раствору **Промежуточного соединения AA171-2** (1,2 г, 2,70 ммоль) в метаноле:воде (20 мл:5 мл) добавляли гидроксид натрия (1,3 г, 32,50 ммоль, 12 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в воде (30 мл), нейтрализовали с помощью 1 н. соляной кислоты до pH~6,5 и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA171** (1,3 г, количественный%). МС (ЭР): *m/z* 376,4 $[M+H]^+$

Синтез 6-(азетидин-1-илметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA173)



Стадия-1 синтез трет-бутил-(5-бром-6-(бромметил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA173-2).

[00762] К раствору **Промежуточного соединения–AA173-1** (12 г, 31,08 ммоль) в четыреххлористом углероде (20 мл) добавляли N-бромсукцинимид (6,6 г, 37,29 ммоль, 1,2 экв.) и бензоилпероксид (0,752 г, 3,10 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (500 мл), и подвергали экстракции посредством ДХМ (4 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA173-2** (5 г, количественный %), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 367,94 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез трет-бутил-(6-(азетидин-1-илметил)-5-бромпиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA173-3).

[00763] К раствору **Промежуточного соединения AA173-2** (5,0 г, 8,19 ммоль) в ДМФА (30 мл) добавляли азетидин (1,1 г, 20,47 ммоль, 2,5 экв.) и карбонат калия (3,3 г, 24,57 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (250 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA173-3** (3,5 г, 73,77%) МС (ЭР): *m/z* 341,07 $[M+H]^+$.

Стадия-3 синтез трет-бутил-(6-(азетидин-1-илметил)-5-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA173-4)

[00764] К раствору **Промежуточного соединения AA173-3** (3,5 г, 7,91 ммоль) в 1, 4-диоксане:воде (35 мл: 7 мл) добавляли фуран-3-илбороновую кислоту (1,3 г, 11,86 ммоль, 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (1,5 г, 4,74 ммоль, 3,0 экв.) и трехосновный фосфат калия (5,0 г, 23,73 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xphose PdG2, (0,621 г, 0,791 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100 °C в течение 30 мин в микроволновой печи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (40 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 7% метанола в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение AA173-4** (2,2 г, 64,74%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 430,23 $[M+2]^+$

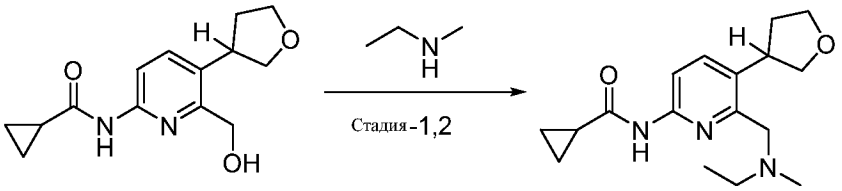
Стадия-4, 5 синтез 6-(азетидин-1-илметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA173)

[00765] К раствору **Промежуточного соединения AA173-4** (2,2 г, 5,12 ммоль) в метаноле (15 мл) и ТГФ (7 мл) добавляли формиат аммония (1,2 г, 20,48 ммоль, 4,0 экв.), уксусную кислоту (1,1 мл, 0,5v) и 10% гидроксид палладия на угле (2,2 г). После перемешивания при 60°C в течение 16 ч при давлении 20 psi в гидрогенизаторе реакционную смесь фильтровали через Целитовый слой, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии combi-flash, элюируя с использованием 7% метанол/ДХМ, в результате чего получали промежуточное соединение.

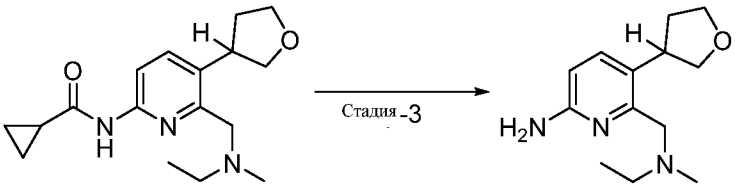
[00766] К этому промежуточному соединению, растворенному в ДХМ (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (10 мл). После перемешивания при комнатной

температуре при 30 мин реакционную смесь разбавляли нас. NaHCO3 (15 мл) и водную фазу подвергали экстракции 10% метанолом/ДХМ с аммиаком (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA173** (0,8 г, 66,99%), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z 234,1 $[M+1]^+$

Синтез 6-((этил(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA174)



Пр. соед. AA149-4 Пр. соед. AA174-1



Пр. соед. AA174-1 Пр. соед. AA174

Стадия-1 и Стадия-2 синтез N-(6-((этил(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA174-1)

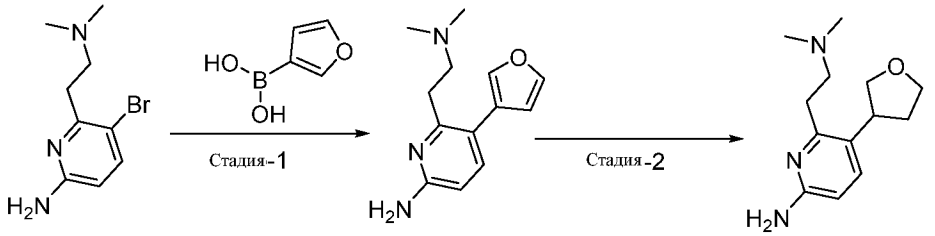
[00767] К раствору **Промежуточного соединения AA149-4** (1,8 г, 6,87 ммоль) в ДХМ (20 мл) при 0°C с триэтиламином (2,3 мл, 16,48 ммоль, 2,4 экв.) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,0 мл, 13,74 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), промывали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (2,3г). К промежуточному мезилату (2,3 г, 6,76 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли карбонат

калия (9,3 г, 67,6 ммоль, 10,0 экв.) и N-метилэтанамин (2,0 г, 33,8 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 10 ч при 70°C реакционную смесь разбавляли водой (80 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA174-1**, которое применяли на следующей стадии без очистки. (1,5 г, 93,49%), МС (ЭР): m/z 304,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 синтез 6-((этил(метил)амино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA174)

[00768] К раствору **Промежуточного соединения AA174** (1,5 г, 4,95 ммоль) в метаноле (20 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (2,0 г, 49,5 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 50°C в течение 12 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении с удалением метанола, разбавляли в воде (50 мл) и экстрагировали 5% метанола в ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA174** (1,2 г, количественный%), МС (ЭР): m/z 236,1 $[M+H]^{+.}$

Синтез 6-(2-(диметиламино)этил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA175)



Пр. соед. AA156-5 Пр. соед. AA175-1 Пр. соед. AA175

Стадия-1 Синтез 6-(2-(диметиламино)этил)-5-(фуран-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA175-1)

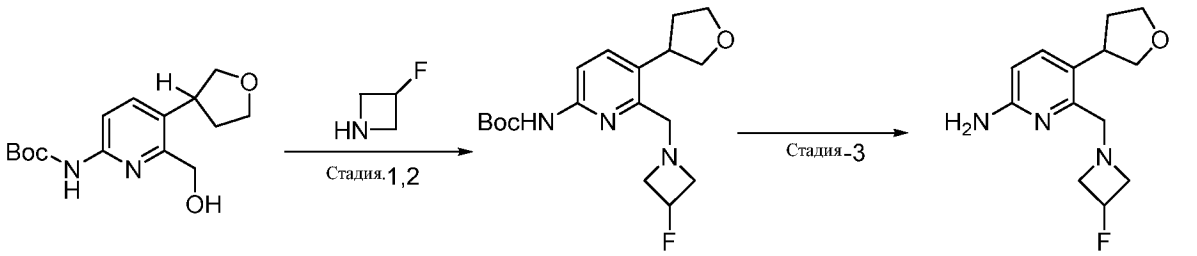
[00769] К раствору **Промежуточного соединения AA156-5** (2,0 г, 8,1 ммоль)) в диоксане (30 мл) и воде (10 мл) добавляли фуран-3-илбороновую кислоту (0,766 г, 9,8 ммоль, 1,2 экв.) и трехосновный фосфат калия (5,5 г, 26 ммоль, 3,2 экв. После

дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли $PdCl_2$(dppf)ДХМ (0,66 г, 0,81 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA175-1** (1 г, 52,7 %), МС (ЭР): m/z 231,3 [M+H]+

Стадия-2 Синтез 6-(2-(диметиламино)этил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA175)

[00770] К раствору **Промежуточного соединения AA175-1** (2 г, 43 ммоль) в метаноле:ТГФ (30 мл: 10 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (1,0г), формиат аммония (1,1 г) и уксусную кислоту (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 ч с газообразным H_2 при атмосферном давлении реакционную смесь фильтровали через целитовый слой, и фильтрат упаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 10% Et_3N /этилацетата, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA175** (0,8 г, 78%) МС (ЭР): *m/z* 235,3 $[M+H]^+$

Синтез 6-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA176)

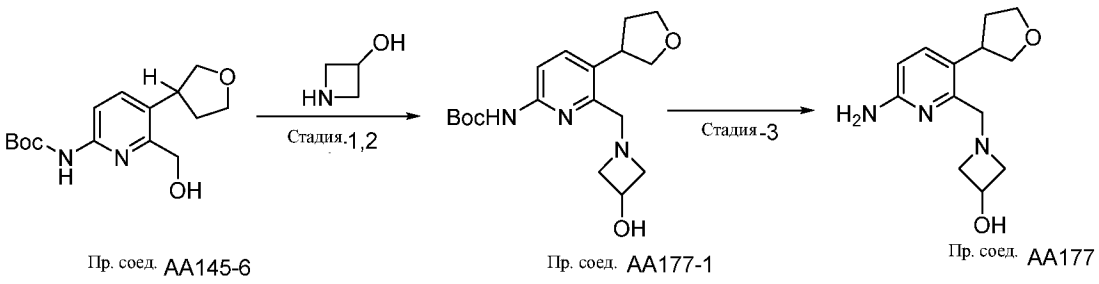


Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA176-1 Пр. соед. AA176

[00771] 6-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA176) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** 3-фторазетидина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в

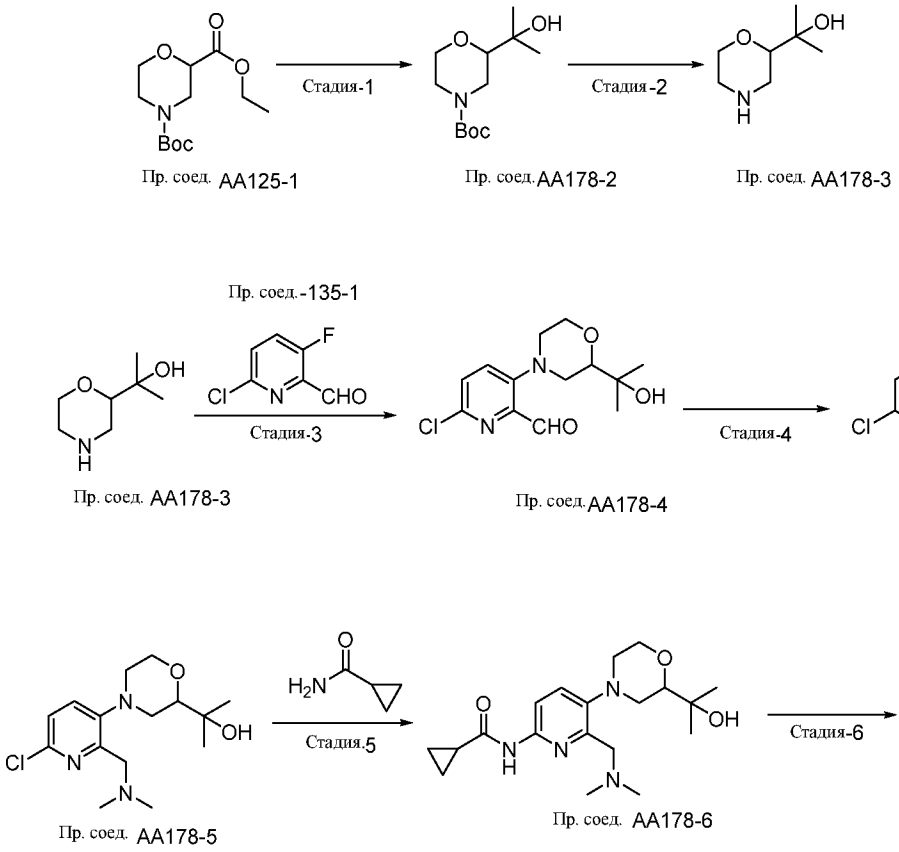
синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина (**Промежуточное соединение AA145**) (0,750 г, количественный%). *m/z* 251,2 $[M+H]^+$

Синтез 1-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)азетидин-3-ола (Промежуточное соединение – AA177)



[00772] 1-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)азетидин-3-ол (Промежуточное соединение – AA176) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** азетидин-3-ол тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина (**Промежуточное соединение AA145**) (0,750 г, количественный%). *m/z* 249,2 $[M+H]^+$

Синтез 2-(4-(6-амино-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение – AA178)



Стадия-1 синтез трет-бутил-2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолин-4-карбоксилата (Промежуточное соединение AA178-2)

[00773] К раствору **Промежуточного соединения AA125-1** (10 г, 38,61 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор метилмагнийбромида (3,0M в диэтиловом эфире) (100 мл) к реакционной смеси при 0°C и перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили в воде (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA178-2** (12,0 г, количественный %), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z 245,3 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез 2-(морфолин-2-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA178-3)

[00774] К раствору **Промежуточного соединения AA178-2** (10,0 г, 40,81 ммоль) в ДХМ (100 мл) при 0 ^{0}C по каплям добавляли ТФУ (35 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем экстрагировали ДХМ (250 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA178-3** (13 г, количественный %), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z 146,1 $[M+H]^+$

Стадия-3 синтез 6-хлор-3-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиколинальдегида (Промежуточное соединение AA178-4)

[00775] К раствору **Промежуточного соединения AA178-3** (9,0 г, 61,64 ммоль) и 6-хлор-3-фторпиколинальдегида (10,78 г, 67,80 ммоль, 1,3 экв.) в ДМФА (90 мл) добавляли карбонат калия (25,51 г, 184,92 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 4 ч при 100°C реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 1,2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA178-4** (8,0 г, 45,33 %) МС (ЭР): m/z 285,1 $[M+H]^+$

Стадия-4 синтез 2-(4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA178-5)

[00776] К раствору **Промежуточного соединения AA178-4** (3,1 г, 10,95 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (35 мл) добавляли уксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. После барботирования газообразным диметиламином в реакционной смеси в течение 45 мин, триацетоксиборогидрид натрия (16,1 г, 76,65 ммоль, 7,0 экв.) порциями добавляли. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили в воде (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA178-5** (2,5 г, 73,17%) МС (ЭР): m/z 314,1 $[M+H]^+$

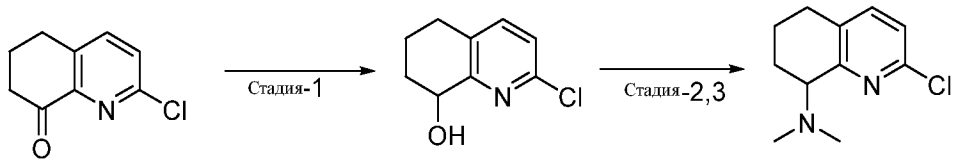
Стадия-5 синтез N-(6-((диметиламино)метил)-5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA178-6)

[00777] К раствору **Промежуточного соединения AA178-5** (2,5 г, 7,98 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли 1- циклопропанкарбоксамид (1,2 г, 14,37 ммоль, 1,8 экв.) и карбонат калия (3,3 г, 23,94 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,922 г, 1,59 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,730 г, 0,79 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (70 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента а 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA178-6** (2,0 г, 69,26%) МС (ЭР): m/z = 363,2 $[M+H]^+$

Стадия-6 синтез 2-(4-(6-амино-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил) морфолин-2-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA178)

[00778] К раствору **Промежуточного соединения AA178-6** (1,9 г, 5,24 ммоль) в метаноле:воде (20 мл:5 мл) добавляли гидроксид натрия (2,0 г, 52,4 ммоль, 10 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл), нейтрализовали с помощью 1 н. соляной кислоты до pH~6,5 и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA178** (1,2 г, количественный%). МС (ЭР): *m/z* 295,2 $[M+H]^+$

Синтез 2-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-амина (Промежуточное соединение – AA179)



Пр. соед. AA179-1 Пр. соед. AA179-2 Пр. соед. AA179

Стадия-1 синтез 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ола (Промежуточное соединение AA179-2).

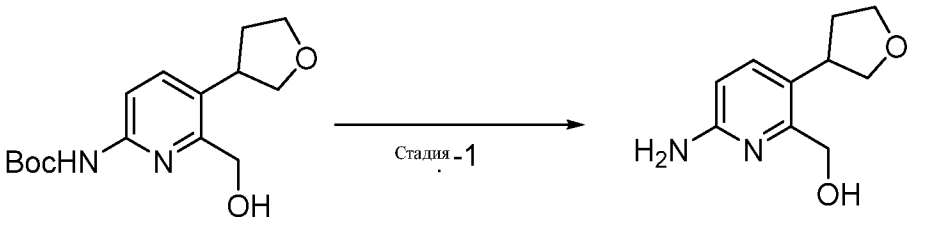
[00779] К раствору **Промежуточного соединения AA179-1** (1,0 г, 5,52 ммоль) в этаноле (10 мл) порциями добавляли борогидрид натрия (0,626 г, 16,56 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 35 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали Промежуточное соединение **AA179-2** (0,8 г, 79,12%). МС (ЭР): m/z 184,05 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез 2-хлор-N,N-диметил-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-амина (Промежуточное соединение AA179)

[00780] К раствору **Промежуточного соединения AA179** (0,8 г, 4,37 ммоль) в ДХМ (8 мл) при 0°C с N, N-Диизопропилэтиламином (2,6 мл, 15,29 ммоль, 3,5 экв.) по каплям добавляли метансульфонилхлорид (0,5 мл, 6,55 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (40 мл), промывали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (0,65г). К промежуточному мезилату (0,65 г, 2,49 ммоль), растворенному в ацетонитриле (7 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,3 мл, 7,47 ммоль, 3,0 экв.) и N-метилэтанамин (1,0 г, 12,45 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч при 90°C реакционную смесь разбавляли ледяной водой (10 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 4%

метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA179** (1,0g г, 92,05%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 211,1 $[M+H]^+$

Синтез 6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение – AA180)

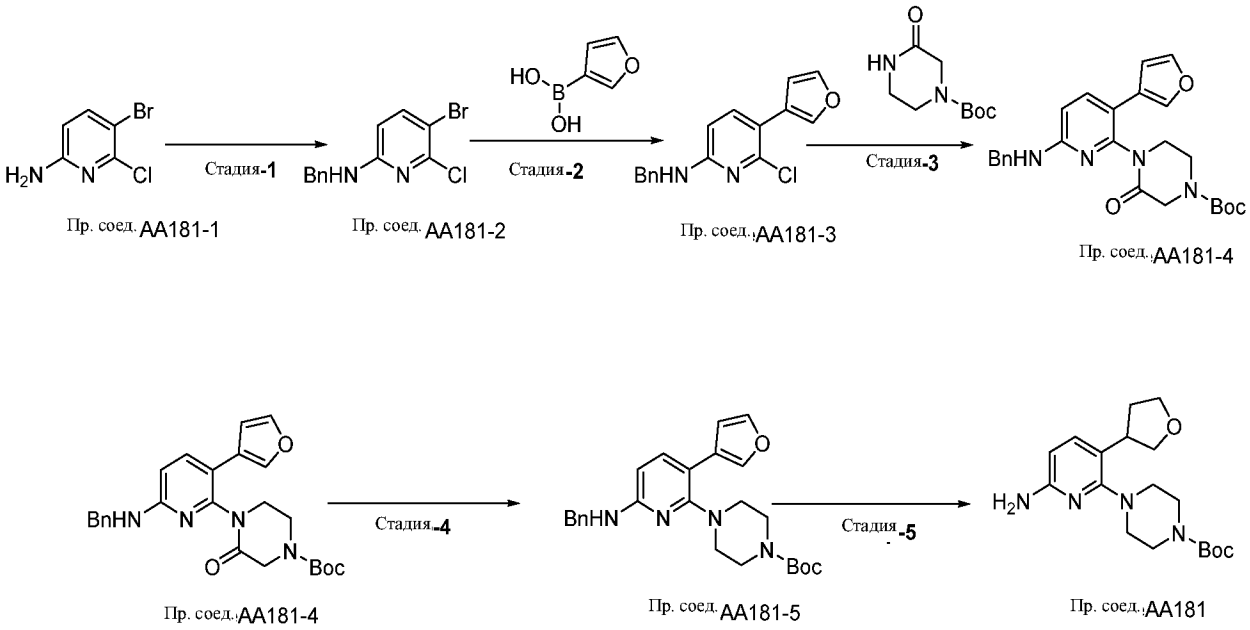


Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA180

Стадия-1 синтез 6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение AA180)

[00781] К раствору **Промежуточного соединения AA145-6** (1,0 г, 5,15 ммоль) в ДХМ (15 мл) при 0^0C добавляли ТФУ (8 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь упаривали в вакууме, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA180** (0,750 г, количественный), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z 194 $[M+1]^+$

Синтез трет-бутил-4-(6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение – AA181)



Стадия-1 синтез N-бензил-5-бром-6-хлорпиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA181-2)

[00782] К раствору **Промежуточного соединения AA181-1** (15 г, 72,3 ммоль) добавляли бензальдегид (11,5 г,10,84 ммоль,1,5 экв.) в уксусной кислоте (15 мл) и DCE (300 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (61,3 г, 139,5 ммоль, 6,0 экв.). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 5-10% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение- AA181-2**. (15 г, 98%), МС (ЭР): m/z 297[M +1]$^+$

Стадия-2 синтез N-бензил-6-хлор-5-(фуран-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA181-3)

[00783] К раствору **Промежуточного соединения AA181-2** (5 г, 16,80 ммоль) и фуран-3-илбороновой кислоты (11,5 г,10,84 ммоль,1,5 экв.) в диоксане (80 мл) и воде (20 мл) добавляли K_3PO_4 (8,9 г, 43,0 ммоль, 2,5 экв.). После дегазирования в атмосфере газообразного аргона в течение 10 мин добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (1,37 г, 16,82 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой

(300 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA181-3** (2,1 г, 90%), МС (ЭР): m/z 284 $[M+1]^+$

Стадия-3 синтез трет-бутил-4-(6-(бензиламино)-3-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA181-4)

[00784] К раствору **Промежуточного соединения AA181-3** (0,520 г, 18,30 ммоль) и трет-бутил-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (0,733 г,36,55 ммоль,2 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли K_2CO_3 (0,758 г, 35,44 ммоль, 3 экв.). После перемешивания в атмосфере газообразного аргона в течение 10 мин добавляли CuI (0,697 г, 36,55 ммоль, 0,1 экв.) и DMEDA (0,4 мл). После перемешивания при 120°C в течение 48 ч реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 23% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA181-4** (0,140 г неочищенного, 95%),МС (ЭР): m/z 448$[M+1]^+$

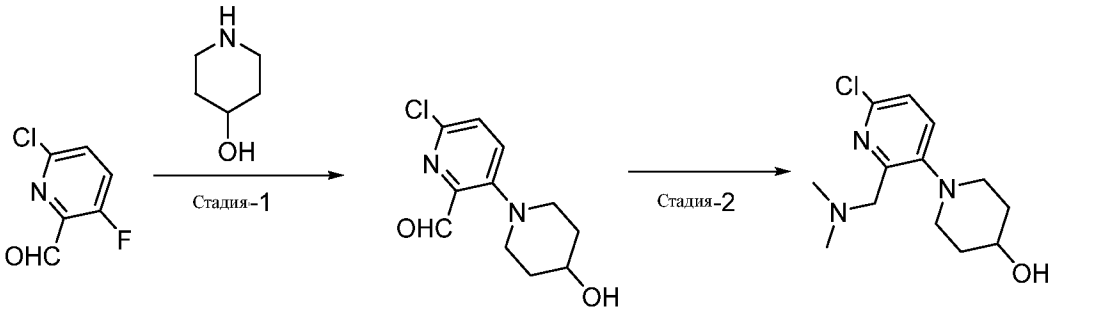
Стадия-4 синтез трет-бутил-4-(6-(бензиламино)-3-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA181-5)

[00785] К раствору **Промежуточного соединения** AA181-4 (0,578 г, 12,70 ммоль,1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) добавляли комплекс ДМС-боран (0,965 г, 12,70 ммоль, 10,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 20-25°C в течение 3 ч. После завершения реакции разбавляли раствором бикарбоната натрия добавляли медленно экзотермическое соединение и подвергали экстракции этилацетатом и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 20% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA181-5** (0,580 г, 98%), МС (ЭР): m/z 434 $[M+1]^+$

Стадия-5 синтез трет-бутил-4-(6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA181)

[00786] К раствору **Промежуточного соединения AA181-5** (0,580 г, 13,30 ммоль) в ТГФ (5,8 мл) с уксусной кислотой (0,4 мл) и формиатом аммония (0,169 г, 26,7 ммоль, 2,0 экв.) добавляли гидроксид палладия (1,0г) реакция в автоклаве при 20 psi. После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре в течение реакционную смесь фильтровали через целитовый слой. Фильтрат концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA181** (0,120 г, 94%). МС (ЭР): m/z =348 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение – AA182)



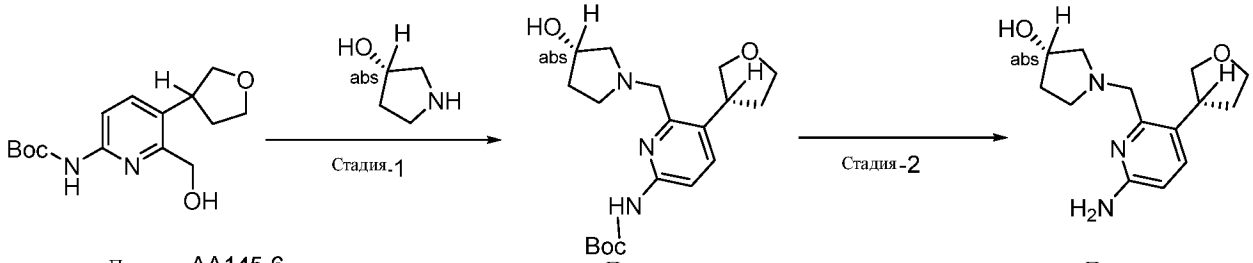
Стадия-1 синтез 6-хлор-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиколинальдегида (Промежуточное соединение AA182-1)

[00787] К раствору **Промежуточного соединения AA135-1** (1,0 г, 6,28 ммоль) и пиперидин-4-ола (1,0 г, 10,04 ммоль, 1,6 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат калия (2,6 г, 18,84 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA182-1** (1,2 г, 79,54%), МС (ЭР): m/z 241,07 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез 1-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA182)

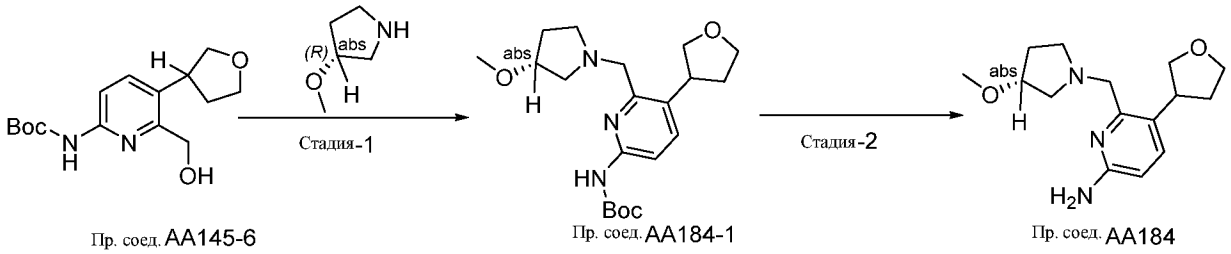
[00788] К охлажденному раствору **Промежуточного соединения AA182-1** (1,2 г, 5,00 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (20 мл) добавляли уксусную кислоту (2,4 мл) при 0°C. После барботирования газообразным диметиламином в течение 30 мин порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (7,4 г, 35 ммоль, 7,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (4 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA182** (0,450 г, 33,46%), МС (ЭР): m/z 270,2 $[M+H]^+$

Синтез (S)-1-((6-амино-3-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ола (Промежуточное соединение – AA183)



[00789] **(S)-1-((6-амино-3-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ол (Промежуточное соединение – AA183)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и (S)-пирролидин-3-ола** тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,5г). *m/z* 278,1 $[M+H]^+$

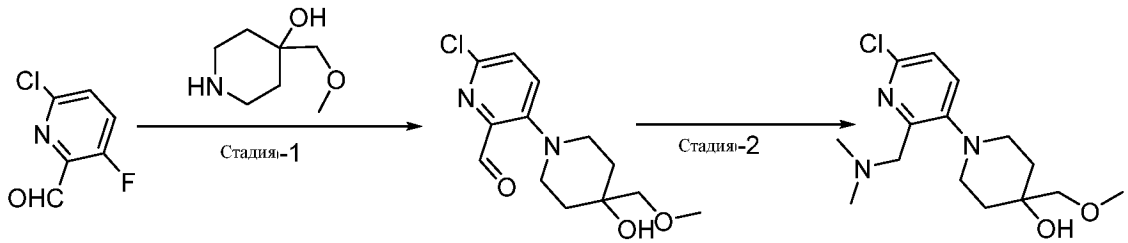
Синтез 6-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA184)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA184-1 Пр. соед. AA184

[00790] **6-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA184)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** (R)-3-метоксипирролидина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,6 г, количественный%). *m/z* 278,1 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение – AA185)



Пр. соед. AA135-1 Пр. соед. AA185-1 Пр. соед. AA185

Стадия-1 синтез 6-хлор-3-(4-гидрокси-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиколинальдегида (Промежуточное соединение AA185-1)

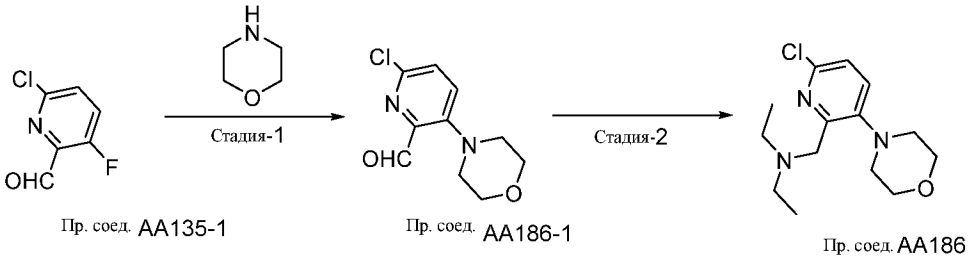
[00791] К раствору **Промежуточного соединения AA135-1** (2,5 г, 15,72 ммоль) и 4-(метоксиметил)пиперидин-4-ола (3,2 г, 22,01 ммоль, 1,4 экв.)) в ДМФА (25 мл) добавляли карбонат калия (4,3 г, 31,44 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (180 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием с использованием градиента 35% этилацетата

в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA185-1)** (3,0 г, 67,24%), МС (ЭР): m/z 285,1 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез 1-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-4-(метоксиметил)пиперидин-4-ола (Промежуточное соединение AA185)

[00792] К раствору **Промежуточного соединения AA185-1** (3,0 г, 10,56 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (30 мл) при 0°C добавляли уксусную кислоту (6 мл). После барботирования газообразным диметиламином в течение 30 мин порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (15,6 г, 73,92 ммоль, 7,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли ледяной водой (250 мл) и экстрагировали ДХМ (4 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 27% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA185** (2,4 г, 72,59%), МС (ЭР): m/z 314,1 $[M+H]^+$

Синтез N-((6-хлор-3-морфолинопиридин-2-ил)метил)-N-этилэтанамина (Промежуточное соединение – AA186)



Пр. соед. AA135-1 Пр. соед. AA186-1 Пр. соед. AA186

Стадия-1 синтез 6-хлор-3-морфолинопиколинальдегида (Промежуточное соединение AA186-1).

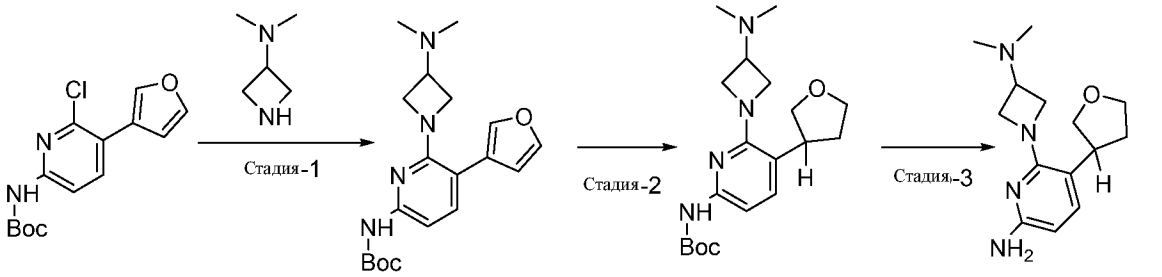
[00793] К раствору **Промежуточного соединения AA135-1** (1,0 г, 6,28 ммоль) и морфолина (1,0 г, 12,56 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли карбонат калия (2,6 г, 18,84 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA186-1** (1,3 г, 91,51%), МС (ЭР): m/z 227,05 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез N-((6-хлор-3-морфолинопиридин-2-ил)метил)-N-этилэтанамина (Промежуточное соединение AA186)

[00794] К раствору **Промежуточного соединения AA186-1** (1,3 г, 5,75 ммоль) в метаноле (15 мл) добавляли диэтиламин (0,841 г, 11,5 ммоль, 2,0 экв.) и уксусную кислоту (3,3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин порциями добавляли цианоборогидрид натрия (0,903 г, 14,37 ммоль, 2,5 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 3 ч при 60°C реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3,0% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA186** (1,5 г, 92,15%), МС (ЭР): m/z =284,1 $[M+H]^+$

Синтез 6-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA187)



Пр. соед. AA181-3 Пр. соед. AA187-1 Пр. соед. AA187-2 Пр. соед. AA187

Стадия-1 синтез трет-бутил-(6-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-5-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA187-1)

[00795] К раствору **Промежуточного соединения AA186-3** (0,350 г, 1,19 ммоль) и N,N-диметилазетидин-3-амина (0,32 г, 2,38 ммоль, 1,2 экв.) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли Cs_2CO_3 (1,1 г, 3,57 ммоль, 2,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,068 г, 0,119 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,1 г, 0,119 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30

мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 45% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA187-1** (0,440 г, 24,12%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 359,20 $[M+H]^+$

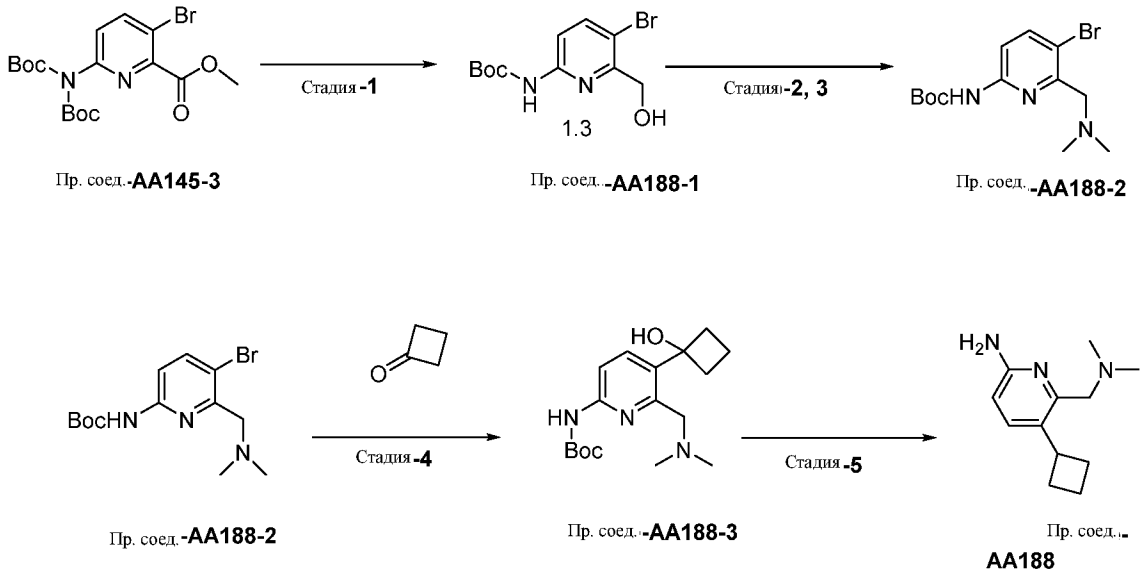
Стадия-2 синтез трет-бутил-(6-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA187-2)

[00796] К раствору **Промежуточного соединения AA187-1** (0,440 г, 1,22 ммоль) в метанол: ТГФ (6 мл:2 мл) добавляли $Pd(OH)_2$ (0,4г), формиат аммония (0,3 г, 4,88 ммоль, 4,0 экв.) и уксусную кислоту (0,4 мл). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 16 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали с помощью раствора бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии градиента 2,5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA187-7** (0,3 г, 67,42%). МС (ЭР): *m/z* 363,24 $[M+H]^+$

Стадия-3 синтез 6-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA187).

[00797] К раствору **Промежуточного соединения AA187-2** (0,3 г, 0,82 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 ^{0}C по каплям добавляли ТФУ (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь переносили в холодную воду, нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA187** (0,270 г, количественный%). МС (ЭР): m/z 263,18 $[M+H]^+$

Синтез 5-циклобутил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение-AA188)



Пр. соед.-**AA145-3** Пр. соед.-**AA188-1** Пр. соед.-**AA188-2**

Пр. соед.-**AA188-2** Пр. соед.-**AA188-3** Пр. соед.-**AA188**

Стадия-1 Синтез трет-бутил-(5-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA188-1)

[00798] К раствору **Промежуточного соединения AA146-3** (50 г, 116,27 ммоль) в этаноле (200 мл) обрабатывали порциями борогидрида натрия (26,3 г, 697,6 ммоль, 6 экв.). После перемешивания при 70^0C в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, гасили по каплям водой (200 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 х 150 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA188-1** (27 г, 79%), в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): m/z 395 $[M+1]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,81 (d, 1H), 7,67 (d, 1H),7,2 (d, 1H), 5,22(d, 1H), 4,55(t, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,77 (m, 3H), 3,55 (m, 2H), 2,28 (d, 2H), 1,87(d, 1H), 1,41(s, 19H)

Стадия-2, 3 синтез трет-бутил-(5-бром-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение-AA188-2)

[00799] К раствору **Промежуточного соединения-AA188-1** (22,2 г, 73,2 ммоль) и N-N диизопропилэтиламина (33,3 г, 256,3 ммоль, 3,5 экв.) в ДХМ (200 мл) при 0 °C добавляли метансульфонилхлорид (12,5 г, 109,8 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 х 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. К остатку,

растворенному в ацетонитриле (200 мл), добавляли диметиламин (15 г, 183,0 ммоль, 2,5 экв.) и N-N диизопропилэтиламин (33,3 г, 256,3 ммоль, 3,5 экв.). После перемешивания при 70^0C в течение 1 ч, реакционную смесь гасили водой (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 50% этилацетата/гексана, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA188-2** (17,0 г, 94,3%). МС (ЭР): m/z 330 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(6-((диметиламино)метил)-5-(1-гидроксициклобутил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA188-3)

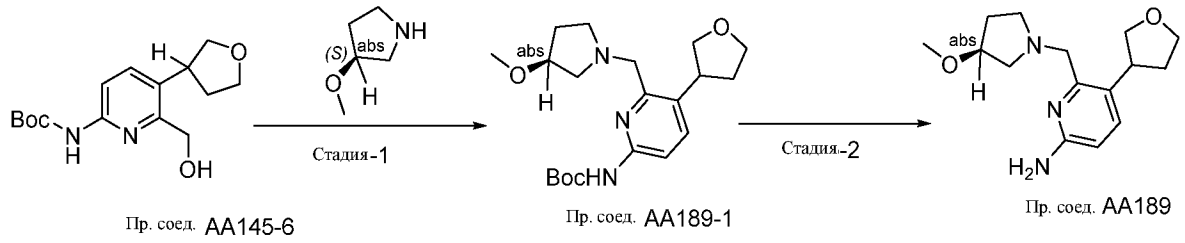
[00800] К раствору **Промежуточного соединения-AA188-2** (1,0 г, 3,02 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78^0C добавляли n-BuLi (2,6 мл, 9,0 ммоль ,3 экв.). После перемешивания при -78^0C в течение 1 ч по каплям добавляли циклобутанон (0,420 г, 6,0 ммоль, 2,0 экв.). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционную смесь объединяли с четырьмя другими партиями того же масштаба, гасили $NaHCO_3$ и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединениеAA188-3** (1,8 г, 29%). МС (ЭР): m/z =321,1 $[M+1]^+$

Стадия-5 Синтез 5-циклобутил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA188)

[00801] К раствору **Промежуточного соединения AA188-3** (1,3 г, 4,0 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли триэтилсилан (6,5 мл, 40,85 ммоль, 10 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (6,5 мл, 5 об.) при комнатной температуре. После перемешивания при 60^0C в течение 1 ч реакционную смесь гасили NaHCO3 и экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 7%

метанола в ДХМ) и препаративной ВЭЖХ с обращенной фазой, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA188** (175мг, 21%). МС (ЭР): m/z =206,2 $[M+1]^+$

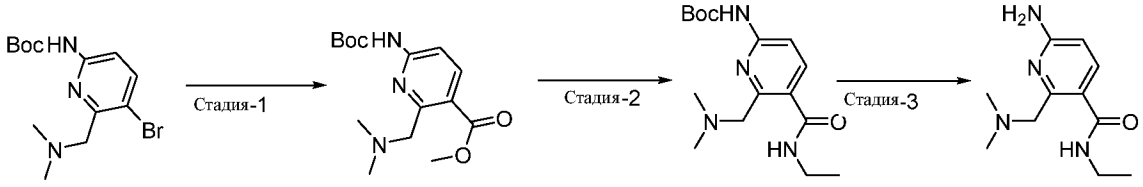
Синтез 6-(((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA189)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA189-1 Пр. соед. AA189

[00802] 6-(((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение – AA189) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** (S)-3-метоксипирролидина тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (1, 2 г, количественный%). *m/z* 278,1 $[M+H]^+$

Синтез 6-амино-2-((диметиламино)метил)-N-этилникотинамида (Промежуточное соединение – AA190)



Пр. соед. AA188-2 Пр. соед., AA190-1 Пр. соед. AA190-2 Пр. соед. AA190

Стадия-1 Синтез метил-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-((диметиламино)метил)никотината (Промежуточное соединение AA190-4)

[00803] К раствору **Промежуточного соединения AA188-2** (2,0 г, 6,04 ммоль,1,0 экв.) в ДХМ (20 мл) добавляли триэтиламин (2,5 мл, 18,12 ммоль, 3,0 экв.). После продувки монооксидом углерода в течение 15 мин добавляли комплекс [1,1′-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с ДХМ (2,5 мл, 0,5 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 3 ч реакционную смесь охлаждали до

комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл), и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2,5% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA190-1** (1,2 г, 64,05%), МС (ЭР): m/z 310,1 $[M+1]^+$

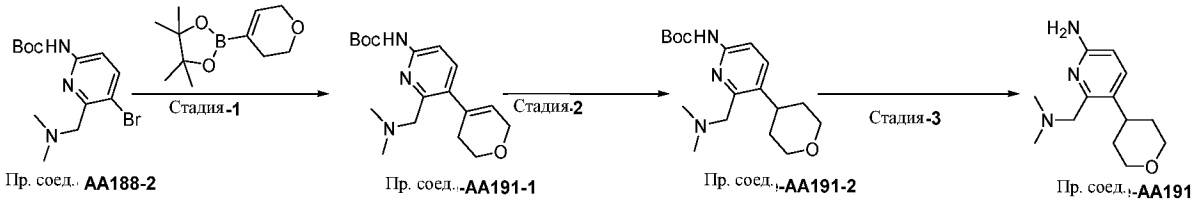
Стадия-2 Синтез трет-бутил-(6-((диметиламино)метил)-5-(этилкарбамоил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA190-2)

[00804] К раствору **Промежуточного соединения AA190-**1 (1,1 г, 3,55 ммоль) в толуоле (11 мл) по каплям добавляли этиламин (0,48 г, 10,65 ммоль, 3,0 экв.) и триазабициклодецен (0,740 г, 5,32 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 4 ч реакционную смесь гасили водой (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиент а 2% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA190-2** (0,445 г, 38,82%). МС (ЭР): m/z =323,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 6-амино-2-((диметиламино)метил)-N-этилникотинамида (Промежуточное соединение AA190)

[00805] К раствору **Промежуточного соединения AA190-2** (0,445 г, 1,38 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям добавляли ТФУ (2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь нейтрализовали, используя раствором бикарбоната натрия и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA190** (0,250 г, количественный). МС (ЭР): m/z =223,1 $[M+H]^+$

Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA191)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-(5-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA191-1)

[00806] К раствору **Промежуточного соединения AA188-2** (50 г, 151,5 ммоль) в 1,4-диоксане:воде (400 мл:100 мл) добавляли 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (47,7 г, 227,2 ммоль, 1,5 экв.) и трехосновный фосфат калия (96,3 г, 454,5 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-phosPdG2 (11,9 г, 15,1 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 140°C в течение 4 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (1 л) и экстрагировали этилацетатом (2 × 2 л). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA191-1** (40 г, 79%), МС (ЭР): m/z 334,2 $[M+H]^+$

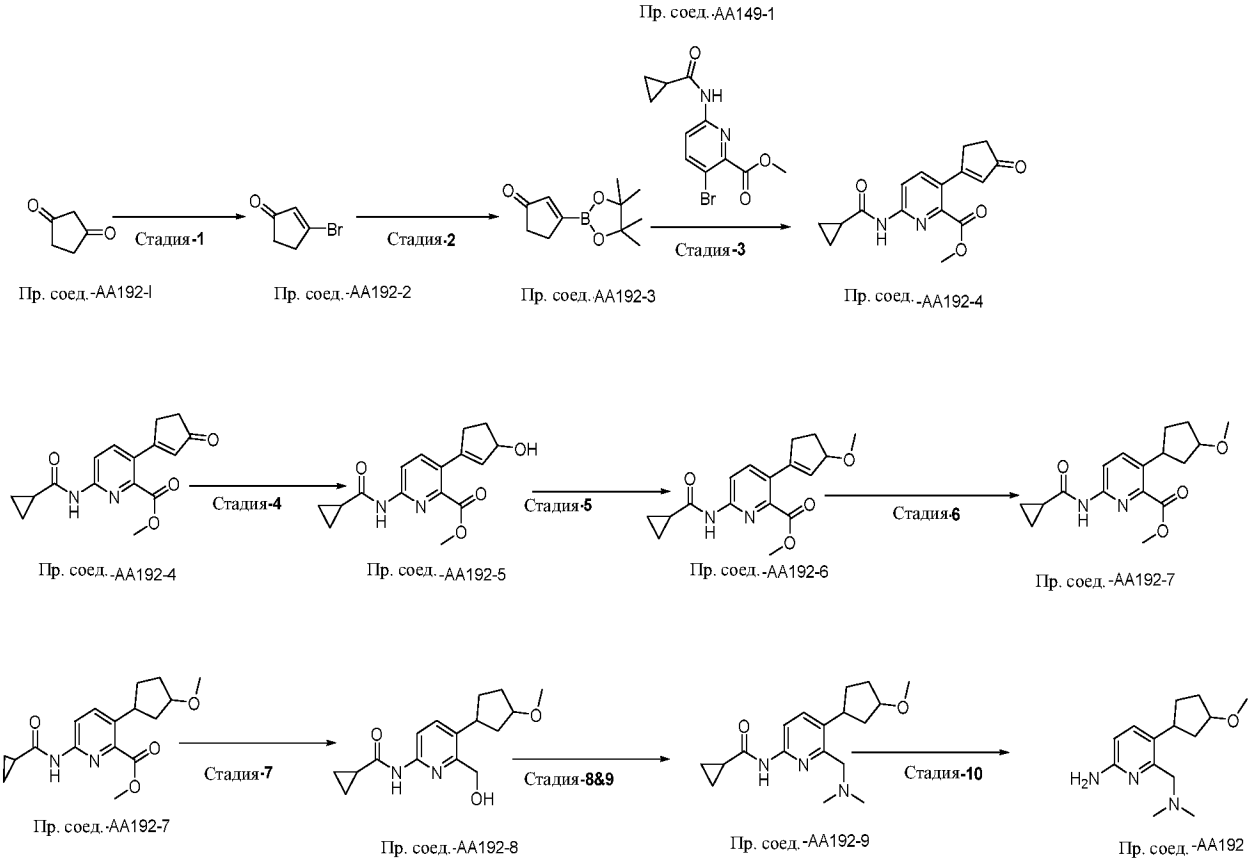
Стадия-2 Синтез трет-бутил-(6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA191-2)

[00807] К суспензии гидроксида палладия (130г) в метаноле (600 мл) и ТГФ (40 мл) добавляли **Промежуточное соединение AA191-1** (130г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA191-2** (120 г, 91,75%). МС (ЭР): *m/z* 336,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA191).

[00808] К раствору **Промежуточного соединения AA191-2** (120 г, 356,9 ммоль,1,0 экв.) в ДХМ (1,2 л) по каплям добавляли ТФУ (360 мл). После перемешивания при 55°C в течение 2 ч реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенное гидроксид натрия раствор и экстрагировали 10 % метанола в ДХМ (4 × 10 л). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA191** (66 г, 78,40%). МС (ЭР): m/z 236,1 $[M+H]^+$

Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(3-метоксициклопентил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA192)



Стадия-1 Синтез 3-бромциклопент-2-ен-1-она (Промежуточное соединение AA192-2)

[00809] Раствор **Промежуточного соединения AA192-1** (10 г, 10,19 ммоль) в ДХМ (240 мл) обрабатывали порциями с трифенилфосфином (29,1 г, 11,11 ммоль). После перемешивания при 0^0C в течение 30 мин добавляли триэтиламин (17 мл, 14,12 ммоль, 2,0 экв.) и затем бром (5,7 мл, 11,11 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном

давлении, разбавляли водой (500 мл), и подвергали экстракции посредством этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA192-2** (10 г, 96,88%), МС (ЭР): m/z 303 $[M+1]^+$

Стадия-2 Синтез 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклопент-2-ен-1-она (Промежуточное соединение AA192-3)

[00810] К раствору **Промежуточного соединения AA192-2** (1,5 г, 46,55 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли ацетат калия (2,6 г, 39,65 ммоль, 4 экв.) с последующим добавлением по каплям биспинаколиндиборана (2,98 г, 40,55 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством аргона в течение 10 мин добавляли $PdCl_2(dppf)_2$(0,702 г,32,74 ммоль,0,07 экв.). После перемешивания при 120^0C в течение 30 мин, реакционную смесь гасили водой (500 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 10% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA192-3** (1,2 г, 96%), МС (ЭР): m/z 299[M +1]+

Стадия-3 Синтез метил-6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(3-оксоциклопент-1-ен-1-ил)пиколината (Промежуточное соединение AA192-4)

[00811] К раствору **Промежуточного соединения AA149-1** (1 г, 12,94 ммоль) в диоксане (15 мл) добавляли калий фосфат (2,2 г, 39,65 ммоль, 3 экв.) затем по каплям добавляли **Промежуточное соединение AA192-3** (0,900 г, 40,55 ммоль, 2,0 экв.). После дегазирования посредством аргона в течение 10 мин добавляли X-phose PdG2 (0,302 г, 32,74 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 80^0C в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 12-15% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA192-4** (0,820 г, 95%), МС (ЭР): m/z 300[M +1]$^+$

Стадия-4 синтез метил-6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(3-гидроксициклопент-1-ен-1-ил)пиколината (Промежуточное соединение AA192-5)

[00812] Раствор **Промежуточного соединения AA192-4** (1 г, 33,89 ммоль) в метаноле (20 мл) обрабатывали порциями борогидрида натрия (0,380 г, 16,9 ммоль, 3,0 экв.) и затем хлоридом цезия (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь гасили водой (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 20-30% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA192-5** (0,700 г, 100%). МС (ЭР): m/z =302 $[M+H]^+$.

Стадия-5 синтез трет-бутил--4-(6-(бензиламино)-3-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA192-6)

[00813] К раствору **Промежуточного соединения AA192-5** (0,700 г, 12,70 ммоль,1,0 экв.) в ТГФ (20 мл) и метаноле (3 мл) добавляли комплекс ТМС-диазометан (0,965 г, 12,70 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь медленно разбавляли раствором бикарбоната натрия и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 20% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA192-6** (0,580 г, 98%), МС (ЭР): m/z 316 $[M+1]^+$

Стадия-6 синтез метил-6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(3-метоксициклопентил) пиколината (Промежуточное соединение AA192-7)

[00814] К раствору **Промежуточного соединения AA192-6** (0,580 г, 13,30 ммоль) в ТГФ (5,8 мл) с уксусной кислотой (0,4 мл) и формиатом аммония (0,169 г, 26,7 ммоль, 2,0 экв.) добавляли гидроксид палладия (1,0г) в автоклаве. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи с газообразным водородом при давлении 20 psi реакционную смесь фильтровали через Целитовый слой. Фильтрат концентрировали, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2%

метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA192-7** (0,410 г, 94%). МС (ЭР): m/z =318 $[M+H]^+$

Стадия-7 Синтез N-(6-(гидроксиметил)-5-(3-метоксициклопентил)пиридин-2-ил) циклопропан карбоксамида (Промежуточное соединение AA192-8)

[00815] Раствор **Промежуточного соединения AA192-7** (0,580 г, 37,27 ммоль) в этаноле (7 мл) обрабатывали порциями борогидрида натрия (0,320 г, 23,62 ммоль, 6,0 экв.). После перемешивания при 70^0C в течение 30 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA192-8** (0,400 г, 96,88%), МС (ЭР): m/z 290 $[M+1]^+$

Стадия-8 и 9 синтез N-(6-((диметиламино)метил)-5-(3-метоксициклопентил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA192-9)

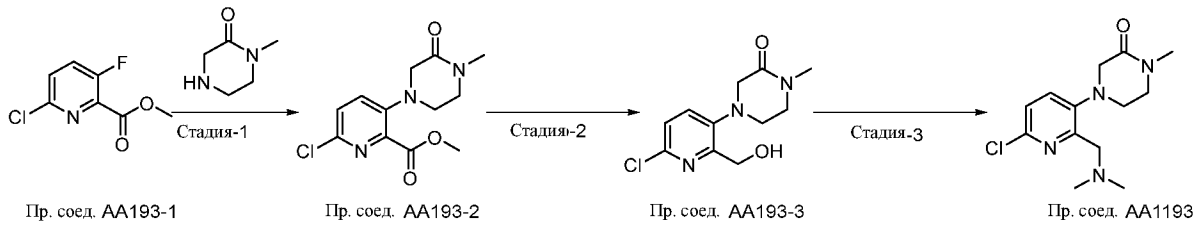
[00816] К раствору **Промежуточного соединения AA192-8** (0,450 г, 37,02 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C с диизопропилэтиламином (0,240 г, 20,55 ммоль, 1,5 экв. добавляли мезилхлорид (0,530 г, 11,06 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 0°C до комнатной температуры в течение 15 мин реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении**.** (0,420 г, 74%), МС (ЭР): m/z 482 $[M+1]^+$

[00817] К раствору мезилированного промежуточного соединения (0,420 г, 17,22 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) порциями добавляли карбонат калия (0,780 г, 33,22 ммоль, 6,0 экв.) и по каплям добавляли диметиламингидрохлорид (0,362 г, 51,66 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 70°C в течение 2 ч. реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 5% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-9** (0,290 г, 81,92%), МС (ЭР): m/z 317 $[M+1]^+$

Стадия-10 Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(3-метоксициклопентил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA192)

[00818] Раствор **Промежуточного соединения AA192-9** (0,290 г, 33,89 ммоль) в метаноле (5 мл) и воде (1 мл) обрабатывали порциями с гидридом натрия (0,320 г, 16,9 ммоль, 3,0 экв.) После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч, реакционную смесь гасили водой (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 20-30% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA192** (0,120 г, 93%). МС (ЭР): m/z =249 $[M+H]^+$.

Синтез 4-(6-хлор-2-((диметиламино) метил)пиридин-3-ил)-1-метилпиперазин-2-она (Промежуточное соединение AA193)



Стадия-1 Синтез метил-6-хлор-3-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиколината (Промежуточное соединение-AA193-2)

[00819] К раствору **Промежуточного соединения-AA193-1** (1,2 г, 6,36 ммоль) в ДМФА (12,5 л) добавляли K_2CO_3 (2,6 г, 18,9 ммоль, 3 экв.) и 1-метилпиперазин-2-он (0,935 г, 6,8 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 12 ч реакционную смесь гасили в воде (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA193-2.** (0,815 г, 47,33%).МС (ЭР): *m/z* 283,71 $[M+H]^+$.

Стадия-2 Синтез 4-(6-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1-метилпиперазин-2-она (Промежуточное соединение-AA193-3)

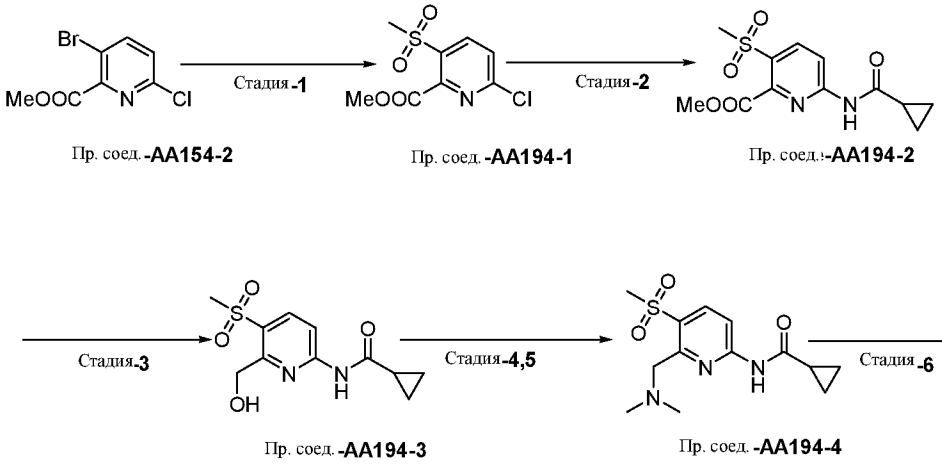
[00820] Раствор **Промежуточного соединения-AA193-2** (0,700 г, 2,4 ммоль) в этаноле (10 мл) обрабатывали порциями борогидрида натрия (0,289 г, 12,04 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при 60^0C в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, медленно гасили водой (80 мл), и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA193-3.** (400мг, 63,40%). МС (ЭР): m/z 256,70$[M+1]^+$

Стадия-3 Синтез 4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-1-метилпиперазин-2-она (Промежуточное соединение AA193)

[00821] К раствору **Промежуточного соединения-AA193-3** (0,480 г, 1,8 ммоль) в ДХМ (5 мл) с ТЭА (0,570 г, 56,4 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C добавляли мезилхлорид (0,429 г, 3,76 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой (70 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3x30 МЛ). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали мезилированное промежуточное соединение**.** (665 мг-неочищенного)**.**

[00822] К раствору указанного выше мезилированного продукта (0,665 г, 1,99 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли DIPEA (1,10 г, 8,5 ммоль, 4,3 экв.) и диметиламина гидрохлорид (0,501 г, 6,19 ммоль, 3,1 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 3 ч реакционную смесь упаривали, гасили в воде (70 мл), и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (60 мл), сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 1-5% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA193.** (0,370 г, количественный выход). МС (ЭР): m/z 282,12 $[M+1]^+$

Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(метилсульфонил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA194)



Пр. соед.-**AA154-2** Пр. соед.-**AA194-1** Пр. соед.-**AA194-2**

Пр. соед.-**AA194-3** Пр. соед.-**AA194-4** Пр. соед.-**AA194**

Стадия-1 Синтез 4-(6-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1-метилпиперазин-2-она (Промежуточное соединение-AA194-1)

[00823] К раствору **Промежуточного соединения-AA154-2** (1 г) в ТГФ (10 мл) добавляли метитионид натрия (0,418 г, 5 экв.). После перемешивания при 60^0C в течение 12 ч растворитель выпаривали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали тиоэфирное промежуточное соединение (400 мг).

[00824] К раствору промежуточного соединения тиоэфира (400 мг) в ДХМ (5 мл) добавляли mCPBA (1 г, 5 экв.). После перемешивания в течение ночи растворитель удаляли, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA194-1** (300мг, 30%), МС (ЭР): *m/z* 250,67 $[M+1]^+$.

Стадия-2 Синтез метил-6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(метилсульфонил)пиколината (Промежуточное соединение AA194-2)

[00825] К раствору **Промежуточного соединения AA194-1)** (0,6г) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли циклопропилкарбоксамид (0,3 г, 1,2 экв.) и Cs_2CO_3 (0,71 г, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,2 г, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,157, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали

этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA194-2** (0,4 г, 55%). МС (ЭР): m/z = 299,31 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез N-(6-(гидроксиметил)-5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA194-3).

[00826] Раствор **Промежуточного соединения AA194-2** (1,5г) в этаноле (15 мл) обрабатывали порциями борогидрида натрия (6 экв.). После перемешивания при 60^0C в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, медленно разбавляли водой (100 мл), и подвергали экстракции посредством ДХМ (4 х 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA194-3** (800г), МС (ЭР): m/z = 270,31 $[M+H]^+$

Стадия-4 и Стадия-5 Синтез N-(6-((диметиламино)метил)-5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA194-4)

[00827] К раствору **Промежуточного соединения AA194-3** (1 г, 3,7 ммоль) в ДХМ (15 мл) с диизопропилэтиламином (1,8 мл, 11,11 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C добавляли мезилхлорид (0,446 г, 5,55 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2х100). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали мезилированное промежуточное соединение (1г), МС (ЭР): m/z 349 $[M+1]^+$

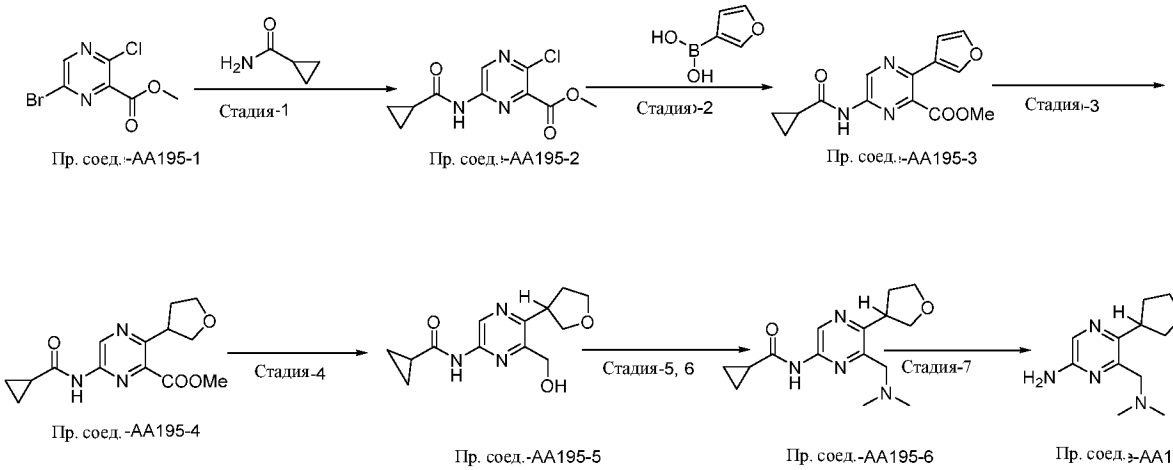
[00828] К раствору мезилированного промежуточного соединения (1 г, 2,8 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) по каплям добавляли диизопропилэтиламин (1,2, 9,8 ммоль, 3,5 экв.) при комнатной температуре. После нагревания до 100°C добавляли диметиламин (0,4 г, 5,6 ммоль, 2 экв.) при 100^0C. После перемешивания при той же температуре в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (50 мл) и подвергали экстракции посредством 10% метанола в ДХМ (2х500). Объединенный

органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA194-4** (0,5г), МС (ЭР): m/z 297,3 $[M+1]^+$

Стадия-6 Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(метилсульфонил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA194)

[00829] К раствору **Промежуточного соединения AA194-4** (0,5 г, 1,6 ммоль) в метаноле:воде (20 мл:5 мл) добавляли гидроксид натрия (0,673 г, 16,8 ммоль, 10 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (30 мл), нейтрализовали с помощью 1 н. соляной кислоты до pH~6,5 и экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA194** (03 г, 64%). МС (ЭР): *m/z* 229,3 $[M+H]^+$.

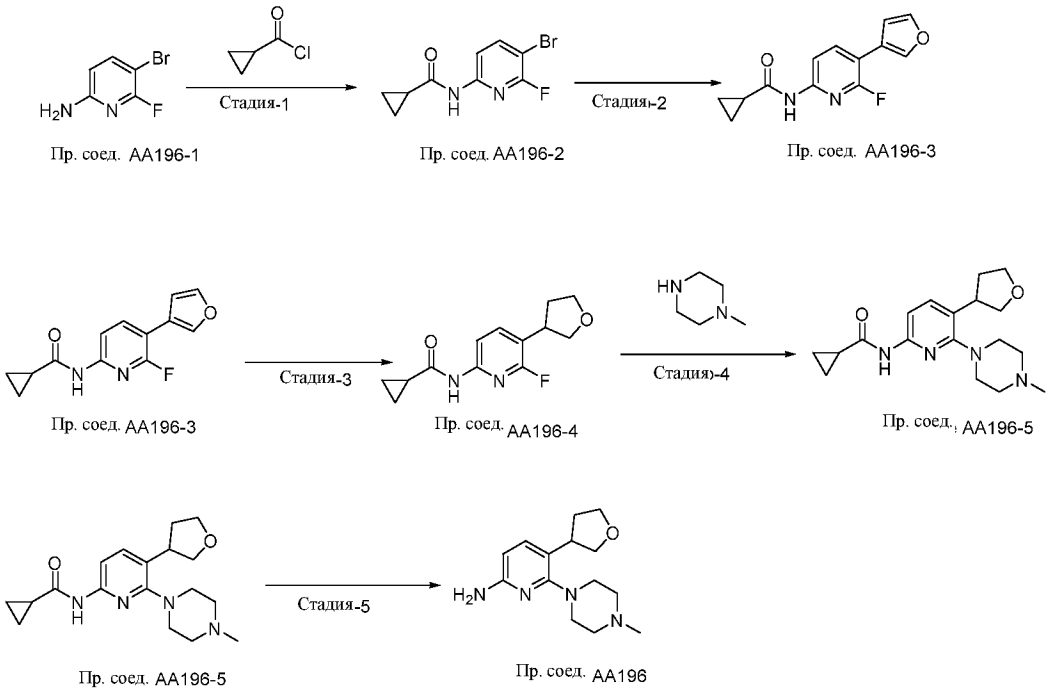
Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиразин-2-амина (Промежуточное соединение-AA195)



[00830] Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиразин-2-амина (Промежуточное соединение AA195) получали из метил-3-хлор-6-(циклопропанкарбоксамидо)пиразин-2-карбоксилата **(Промежуточное соединение AA195-2)** аналогично тому, как описана в методике для синтеза трет-бутил-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)карбамата **(Промежуточное соединение AA149)** (1,2 г,

87%). МС (ЭР) *m/z* 223,1 $[M+H]^+$ и Промежуточное соединение AA195-2 синтезировали в соответствии аналогичнм способом для **Промежуточного соединения** AA138-2.

Синтез 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA196)



Стадия-1 синтез N-(5-бром-6-фторпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA196-2)

[00831] К раствору **Промежуточного соединения AA196-1** (5,0 г, 26,17 ммоль) в ДХМ (50 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (11,0 мл, 78,51 ммоль, 3,0 экв.) и циклопропанкарбонилхлорид (10,8 г, 104,68 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 15-20% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA196-2** (8,0 г, 95,84%) МС (ЭР): *m/z* =259,9 $[M+H]^{+\cdot}$

Стадия-2 синтез N-(6-фтор-5-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA196-3)

[00832] К раствору **Промежуточного соединения AA196-**2 (4,0 г, 15,44 ммоль) в диоксане (86 мл) и водой (22 мл) добавляли фуран-3-илбороновую кислоту (2,5 г, 23,16 ммоль, 1,5 экв.) и трехосновный фосфат калия (8,1 г, 38,6 ммоль, 2,5 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли комплекс [1,1′-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с ДХМ (1,2 г, 1,54 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100ºC в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 150 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 34-37% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA196-3** (3,1 г, 81,54%), МС (ЭР): m/z 247,08 [M+H]+

Стадия-3 синтез N-(6-фтор-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA196-4)

[00833] К раствору **Промежуточного соединения AA196-3** (3,1 г, 12,60 ммоль) в метаноле (30 мл) и ТГФ (10 мл) добавляли формиат аммония (1,5 г, 25,2 ммоль, 2,0 экв.), уксусную кислоту (2,1 мл, 0,7V) и 20% влажный гидроксид палладия на угле (2,5г). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода в течение 24 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через Целитовый слой, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли нас. раствором $NaHCO_3$ и подвергали экстракции посредством ДХМ. Органический раствор концентрировали, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA196-4** (2,6 г, 82,52%). МС (ЭР): m/z 251,1 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез N-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA196-5)

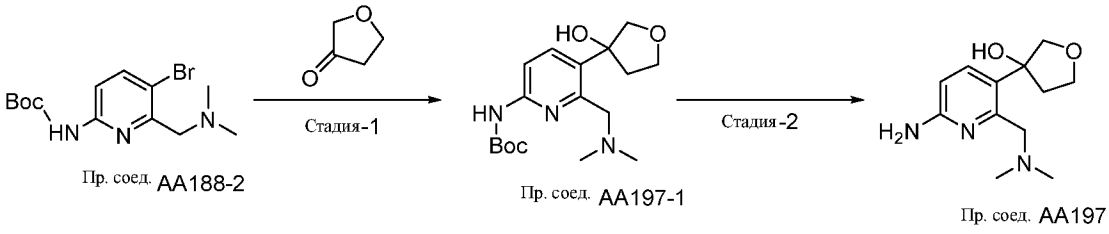
[00834] К охлажденному раствору **Промежуточного соединения AA196-4** (2,5 г, 10,00 ммоль) в ТГФ (50 мл) по каплям добавляли н-бутиллитий (1,6М в гексане) (12,5 мл, 20 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин при 0°C добавляли 1-метилпиперазин (2,0 г, 20 ммоль, 2,0 экв.), растворенный в ТГФ (10 мл). После

перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре реакционную смесь гасили водой (150 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (2 х 60 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 2,5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение АА196-5** (1,5 г, 45,44%),МС (ЭР): m/z 331,2 $[M+H]^+$

Стадия-5 синтез 6-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение АА196)

[00835] К раствору **Промежуточного соединения АА196-5** (0,350 г, 4,54 ммоль) в метаноле (6 мл) и водой (2 мл) добавляли гидроксид натрия (1,8 г, 45,4 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 70°С в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали ДХМ (4× 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение АА196** (0,9 г, 75,57%),m/z =263,1 $[M+H]^+$

Синтез 3-(6-амино-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)ТГФ-3-ола (Промежуточное соединение – АА197)



Стадия-1 синтез трет-бутил-(6-((диметиламино)метил)-5-(3-гидроксиТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение АА197-1)

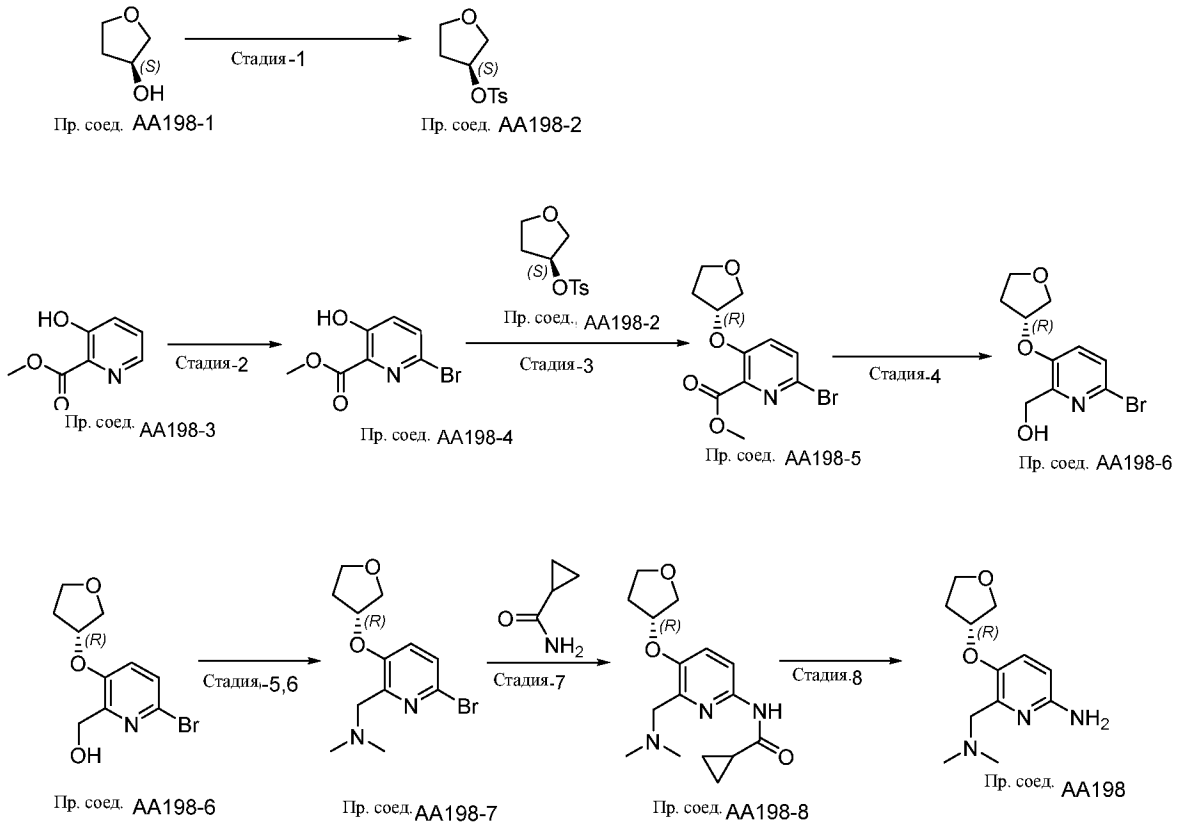
[00836] К раствору **Промежуточного соединения АА188-2** (7,0 г, 21,21 ммоль) в ТГФ (70 мл) добавляли н-бутиллитий при -78°С. После перемешивания в течение 1 ч при -78°С медленно по каплям добавляли дигидрофуран-3(2Н)-он (3,64 г, 42,42 ммоль, 2,0 экв.), растворенный в ТГФ (10 мл). После перемешивания в течение 2 ч при -78°С нагревали до

комнатной температуры и реакционную смесь гасили ледяной водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA197-1** (3,7 г, 51,73%), МС (ЭР): m/z 338,2 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 3-(6-амино-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)ТГФ-3-ола (Промежуточное соединение AA197)

[00837] К **Промежуточному соединению AA197-1** (1,5 г, 4,45 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). После перемешивания при 50°C в течение 2 ч реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом раствор и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA197** (0,75 г, 71,09%). МС (ЭР): m/z 238,1 $[M+H]^+$

Синтез (R)-6-((диметиламино)метил)-5-((ТГФ-3-ил)окси)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA198)



Стадия-1 синтез (S)-ТГФ-3-ил-4-метилбензолсульфоната (Промежуточное соединение AA198-2)

[00838] К раствору **Промежуточного соединения AA198-1** (4,0 г, 45,45 ммоль,1,0 экв.) в ДХМ (40 мл) при 0 °С добавляли триметиламин (6,3 мл, 45,45 ммоль) и DMAP (1,6 г, 13,63 ммоль,0,3 экв.). После перемешивания в течение 10 мин при 0°С по каплям добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (6,4 мл, 45,45 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре и при 55°С в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли 1 н. HCl (80 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 х 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA198-2** (3,5 г, 31,82%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 243,06 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез метил-6-бром-3-гидроксипиколинат (Промежуточное соединение AA198-4)

[00839] К раствору **Промежуточного соединения AA198-3** (5,0 г, 32,67 ммоль) в воде (50 мл) при 0°C медленно по каплям добавляли бром (2,0 мл, 39,20 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 2 ч реакционную смесь подвергали экстракции ДХМ (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA198-4** (4,0 г, 52,80%), МС (ЭР): m/z 232,9 $[M+H]^+$

Стадия-3 синтез метил-(R)-6-бром-3-((ТГФ-3-ил)окси)пиколината (Промежуточное соединение AA198-5)

[00840] К раствору **Промежуточного соединения AA198-4** (4,0 г, 17,24 ммоль) и **Промежуточного соединения AA198-2** (5,4 г, 22,41 ммоль, 1,5 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли карбонат калия (7,1 г, 51,72 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли ледяной водой (250 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 17% этилацетата в гексане, в результате чего получали Промежуточное соединение **AA198-5** (3,5 г, 67,20%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 302,9$[M+H]^+$

Стадия-4 синтез (R)-(6-бром-3-((ТГФ-3-ил)окси)пиридин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение AA198-6)

[00841] К раствору **Промежуточного соединения AA198-5** (3,5 г, 11,58 ммоль) в этаноле (35 мл) порциями добавляли борогидрид натрия (0,717 г, 23,16 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли ледяной водой (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 60 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 35% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA198-6** (2,2 г, 69,28%). МС (ЭР): m/z 275,0$[M+H]^+$

Стадия-5, 6 синтез (R)-1-(6-бром-3-((ТГФ-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение AA198-7)

[00842] К охлажденному раствору **Промежуточного соединения AA198-6** (3,0 г, 10,98 ммоль) в ДХМ (20 мл) с N, N-Диизопропилэтиламином (6,7 мл, 38,43 ммоль, 3,5 экв.) при 0°C по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,28 мл, 16,47 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (100 мл), промывали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении (1,61г).

[00843] К раствору мезилированного промежуточного соединения (1,9 г, 5,39) в ацетонитриле (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,8 мл, 16,17 ммоль, 3,0 экв.) и N-метилэтанамин (2,1 г, 26,95 ммоль, 5,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания 6 ч при 90°C реакционную смесь разбавляли ледяной водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 4,5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA198-7** (1,8 г, 74,46%) в виде желтого масла. МС (ЭР): m/z 302,05 $[M+H]^+$

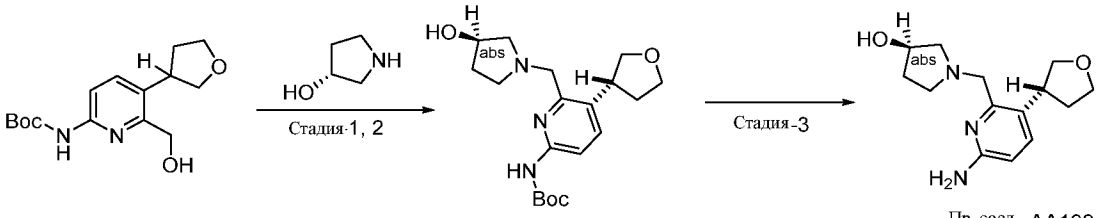
Стадия-7 Синтез (R)-N-(6-((диметиламино)метил)-5-((ТГФ-3-ил)окси)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA198-8)

[00844] К раствору **Промежуточного соединения AA198-7** (2,0 г, 6,64 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли циклопропанкарбоксамид (1,24 г, 14,61 ммоль, 2,2 экв.) и K_2CO_3 (2,74 г, 19,92 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,383 г, 0,66 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,603 г, 0,66 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100 °C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 2-4% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA198-8** (1,8 г, 88,76%), m/z = 306,18 $[M+H]^+$

Стадия-8 синтез (R)-6-((диметиламино)метил)-5-((ТГФ-3-ил)окси)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA198)

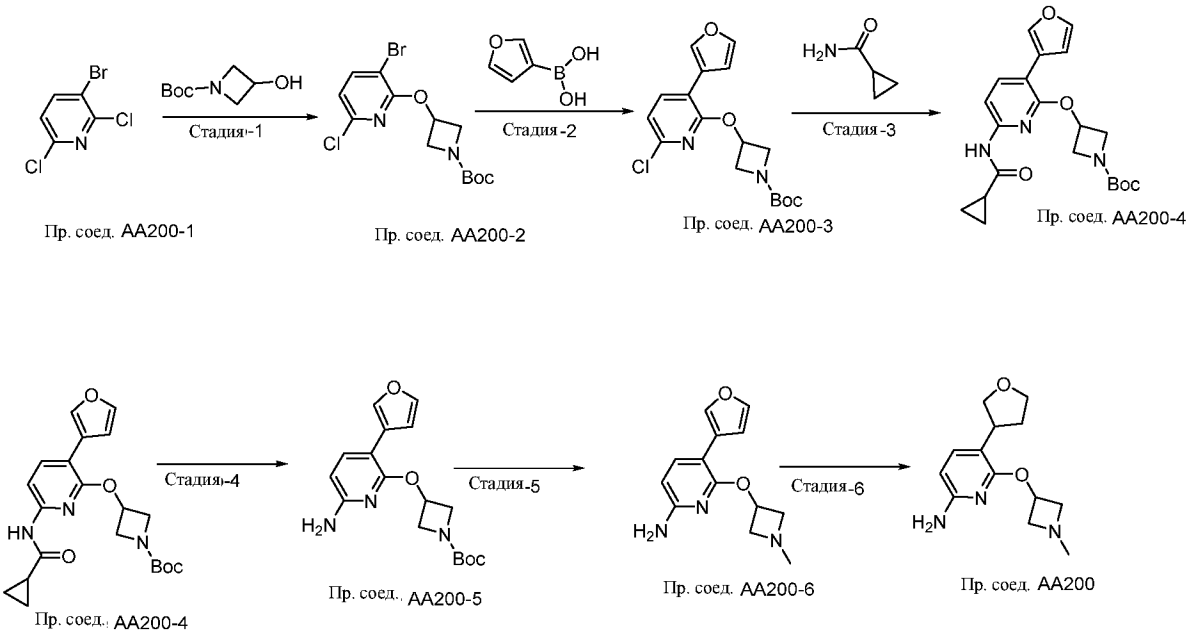
[00845] К раствору **Промежуточного соединения AA198-8** (1,8 г, 5,90 ммоль) в метаноле (20 мл) и воде (4 мл) добавляли гидроксид натрия (2,3 г, 59,0 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью растирания гексаном, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA198** (0,9 г, 57,19%), МС (ЭР): m/z 238,1 $[M+H]^+$

Синтез (R)-1-((6-амино-3-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ола (Промежуточное соединение – AA199)



[00846] (R)-1-((6-амино-3-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-3-ол (Промежуточное соединение – AA199) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** (R)-пирролидин-3-ола тем же способом, что и для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных в синтезе 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,8 г, количественный%). *m/z* 264,1 $[M+H]^+$

Синтез 6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA200)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-((3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA200-2)

[00847] К раствору **Промежуточного соединения AA200-1** (15,0 г, 66,37 ммоль) и трет-бутил-3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (17,22 г, 99,55 ммоль, 1,5 экв.) в ацетонитриле (150 мл) добавляли карбонат цезия (43,1 г, 132,74 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента а 1-3% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA200-2** (14,0 г, 58,23%), МС (ЭР): m/z 364,00 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-((6-хлор-3-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA200-3)

[00848] К раствору **Промежуточного соединения AA200-2** (14,0 г, 38,56 ммоль) в 1,4-Диоксане:воде (140 мл:30 мл) добавляли фуран-3-илбороновую кислоту (8,63 г, 77,12 ммоль, 2,0 экв.) и карбонат натрия (8,1 г, 77,12 ммоль, 2,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин комплекс [1,1′-Бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) с ДХМ (3,1 г, 3,85 ммоль, 0,1 экв.)

добавляли. После перемешивания при 80°C 16 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита. Фильтрат разбавляли водой (400 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (250 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA200-3** (9,0 г, 66,64%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 351,1 $[M+H]^+$

Стадия-3 синтез трет-бутил-3-((6-(циклопропанкарбоксамидо)-3-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA200-4)

[00849] К раствору **Промежуточного соединения AA200-3** (9,0 г, 25,71 ммоль) в 1,4-диоксане (90 мл) добавляли циклопропанкарбоксамид (4,37 г, 51,42 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (10,64 г, 77,13 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (1,48 г, 2,57 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (2,3 г, 2,57 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 25-градиент 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA200-4** (6,5 г, 63,43%),m/z = 400,18 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-3-((6-амино-3-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение AA200-5)

[00850] К раствору **Промежуточного соединения AA200-4** (6,5 г, 16,29 ммоль) в метаноле (70 мл) и водой (20 мл) добавляли гидроксид натрия (6,51 г, 162,9 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 16 ч реакционную смесь гасили ледяной водой, нейтрализовали с помощью 2 н. раствора HCl и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента

20-30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA200-5** (2,8 г, 51,93%), МС (ЭР): m/z 332,16 $[M+H]^+$

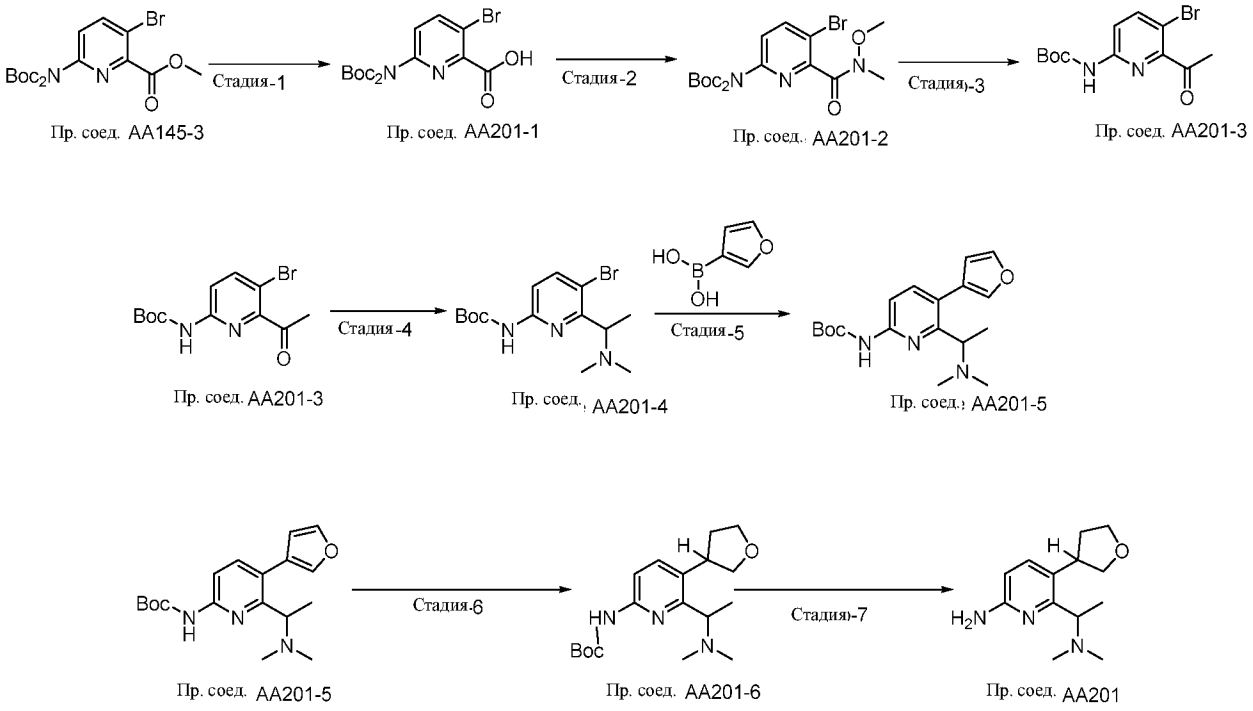
Стадия-5 Синтез 5-(фуран-3-ил)-6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA200-6)

[00851] К охлажденному раствору **Промежуточного соединения AA200-5** (2,8 г, 8,45 ммоль) в ТГФ (30 мл) при -10°C добавляли литийалюминийгидрид (1,0 мл, 25,35 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь гасили ледяной водой и этилацетатом и фильтровали через слой целита. Водный слой подвергали экстракции этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 0-10% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA200-6** (1,2 г, 57,90%), МС (ЭР): m/z 246,1 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез 6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA200)

[00852] К раствору **Промежуточного соединения AA200-6** (1,2 г, 4,89 ммоль) в метаноле : ТГФ (10 мл:2 мл) добавляли уксусную кислоту (0,8 мл), гидроксид палладия на угле (0,6г) и формиат аммония (1,2 г, 19,56 ммоль, 4,0 экв.). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 16 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью растирания с н-пентаном, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA200** (0,9 г, 73,79%). МС (ЭР): *m/z* 250,15 $[M+H]^+$

Синтез 6-(1-(диметиламино)этил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA201)



Стадия-1 Синтез 3-бром-6-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиколиновой кислоты (Промежуточное соединение AA201-1)

[00853] К раствору **Промежуточного соединения AA145-3** (20,0 г, 46,51 ммоль) в ТГФ: метаноле:воде (200 мл:200 мл:30 мл) добавляли гидроксид натрия (9,3 г, 232,55 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток нейтрализовали с помощью раствора лимонной кислоты, в результате чего твердое вещество осаждалось из раствора. Твердое вещество фильтровали и сушили под высоким вакуумом, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA201-1** (13,6 г, 70,29%), МС (ЭР): m/z 418,06 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-(5-бром-6-(метокси(метил)карбамоил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA201-2)

[00854] К раствору **Промежуточного соединения AA201-1** (5,0 г, 11,96 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (1,4 г, 14,35 ммоль, 1,2 экв.), гидроксибензотриазол (2,4 г, 17,94 ммоль, 1,5 экв.), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (5,7 г, 29,9 ммоль, 2,5 экв.) и триэтиламин (5,0 мл, 35,88 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 8 ч реакционную смесь переносили в воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60

мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA201-2** (4,6 г, 83,39%). МС (ЭР): *m/z* 461,1 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-(6-ацетил-5-бромпиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA201-3)

[00855] К раствору **Промежуточного соединения AA201-2** (4,6 г, 10,00 ммоль) в ТГФ (50 мл)) при 0°C по каплям добавляли 3М раствора метилмагнийбромида (1,48 г, 2,57 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 6 ч реакционную смесь разбавляли раствором бикарбоната натрия (80 мл), экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл) и фильтровали через слой целита. Объединенные органические экстракты концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 20-25% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA201-3** (3,1 г, 98,43%),m/z = 316,02 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(5-бром-6-(1-(диметиламино)этил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA201-4)

[00856] К раствору **Промежуточного соединения AA201-3** (2,8 г, 9,84 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли уксусную кислоту (2,8 мл) и раствор диметиламина (2М в ТГФ). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч порциями добавляли цианоборогидрид натрия (3,0 г, 49,2 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при 70°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 70 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (150 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 1-5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA201-4** (1,9 г, 56,11%), МС (ЭР): m/z 345,09$[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез трет-бутил-(6-(1-(диметиламино)этил)-5-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA201-5)

[00857] К раствору **Промежуточного соединения AA201-4** (1,9 г, 5,53 ммоль) и фуран-3-илбороновой кислоты (0,93 г, 8,29 ммоль, 1,5 экв.) в 1,4-диоксане:воде (20 мл:4 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (3,5 г, 16,59 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xphose PdG2 (0,434 г, 0,55 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 20 мин реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (80 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA201-5** (1,1 г, 60,14%), МС (ЭР): m/z 332,1 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез трет-бутил-(6-(1-(диметиламино)этил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA201-6)

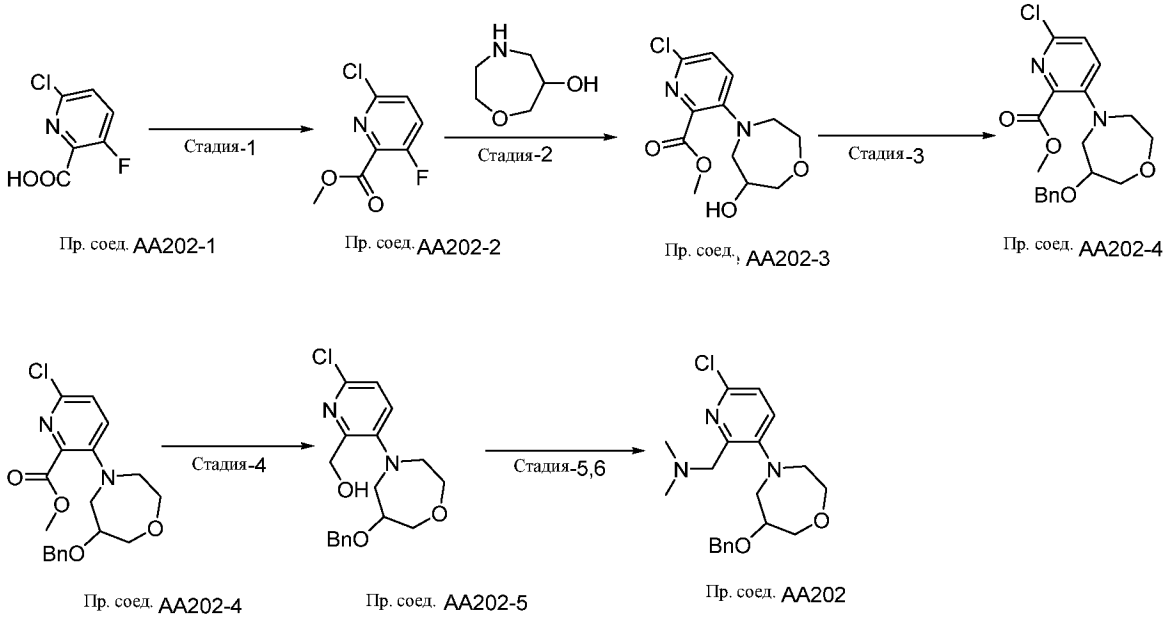
[00858] К раствору **Промежуточного соединения AA201-5** (1,1 г, 3,32 ммоль) в метаноле : ТГФ (10 мл:2 мл) добавляли уксусную кислоту (0,8 мл), гидроксид палладия на угле (0,6г) и формиат аммония (1,2 г, 19,92 ммоль, 6,0 экв.). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при атмосферном давлении в течение 16 ч при комнатной температуре реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью растирания н-пентаном, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA201-6** (1,0 г, 89,82%). МС (ЭР): *m/z* 336,22 $[M+H]^+$

[00859] Стадия-7 Синтез 6-(1-(диметиламино)этил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA201)

[00860] К раствору **Промежуточного соединения AA201-6** (1,5 г, 2,98 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой (30 мл) и ДХМ (15 мл). Водный слой собирали, нейтрализовали с помощью 1 н. раствора NaOH и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в

результате чего получали **Промежуточное соединение AA201** (0,560 г, 79,82%). МС (ЭР): m/z 236,1 $[M+H]^+$

Синтез 4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-1,4-оксазепан-6-ола (Промежуточное соединение – AA202)



Стадия-1 Синтез метил-6-хлор-3-фторпиколината (Промежуточное соединение AA202-1).

[00861] К раствору **Промежуточного соединения AA202-1** (4,0 г, 22,85 ммоль) в ДМФА (40 мл) с карбонатом калия (15,7 г, 114,25 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C по каплям добавляли метилиодид (4,2 мл, 68,55 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания от 0 до омнатной температуры в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (120 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA202-1** (2,58 г, 59,73%), МС (ЭР): m/z 190,0 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез метил-6-хлор-3-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиколината (Промежуточное соединение AA202-2)

[00862] К раствору **Промежуточного соединения AA202-1** (2,5 г, 13,22 ммоль) и 1,4-оксазепан-6-ола (3,0 г, 26,45 ммоль, 2,0 экв.) в ДМФА (25 мл) добавляли N, N-Диизопропилэтиламин (11,5 мл, 66,1 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при 80°C в

течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 40-45% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA202-2** (1,5 г, 39,67%), МС (ЭР): m/z 287,08 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез метил-3-(6-(бензилокси)-1,4-оксазепан-4-ил)-6-хлорпиколината (Промежуточное соединение AA202-4)

[00863] К раствору **Промежуточного соединения AA202-2** (0,9 г, 3,14 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C порциями добавляли 60% гидрид натрия (0,376 г, 9,42 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при 0°C по каплям добавляли бензилбромид (0,5 мл, 4,71 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь гасили ледяной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA202-4** (0,750 г, 63,40%),m/z = 377,1 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 3-(6-(бензилокси)-1,4-оксазепан-4-ил)-6-хлорпиридин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение AA202-5)

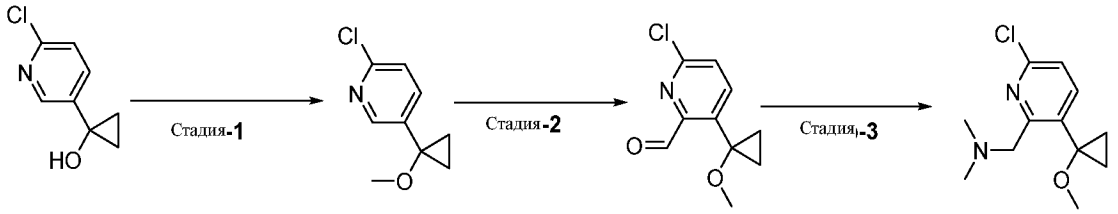
[00864] К раствору **Промежуточного соединения AA202-4** (0,750 г, 1,99 ммоль) в этаноле (8 мл) при 0°C порциями добавляли борогидрид натрия (0,376 г, 9,95 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 20% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA202-5** (0,5 г, 72,02%). МС (ЭР): m/z 349,13$[M+H]^+$

Стадия-5,6 Синтез 1-(3-(6-(бензилокси)-1,4-оксазепан-4-ил)-6-хлорпиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение AA202)

[00865] К раствору **Промежуточного соединения AA202-5** (0,5 г, 1,43 ммоль) в ДХМ при 0°C (5 мл) с триэтиламином (1,0 мл, 7,15 ммоль, 5,0 экв.) добавляли метансульфонилхлорид (0,33 мл, 4,29 ммоль, 3,0 экв.) по каплям. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (50 мл), промывали раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали промежуточный мезилат (0,39г).

[00866] К промежуточному мезилату (0,39 г, 0,91 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,56 мл, 9,1 ммоль, 10 экв.) и N-метилэтанамин (0,773 г, 9,1 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 6 ч при 90°C реакционную смесь разбавляли ледяной водой (150 мл) и экстрагировали ДХМ (3 × 40 мл) Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 4,5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA202** (1,8 г, 63,10%). МС (ЭР): m/z 376,17 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-хлор-3-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение AA203)



Пр. соед.-**AA203-1** Пр. соед.-**AA203-2** Пр. соед.**AA203-3** Пр. соед.-**AA203**

[00867] Промежуточное соединение-AA203-1 синтезировали, используя методику WO2008/110611.

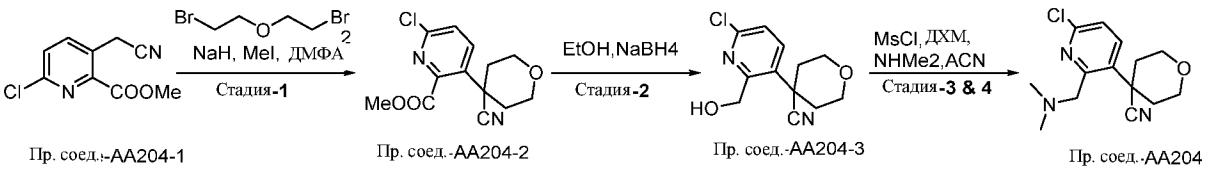
Стадия-1 Синтез 2-хлор-5-(1-метоксициклопропил)пиридина (Промежуточное соединение-AA203-2)

[00868] К раствору **Промежуточного соединения-AA203-1** (1,5 г, 3,09 ммоль, 1 экв.) в ТГФ при 0°C добавляли NaH (0,123 г, 6,1 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин добавляли MeI (0,5 г, 4,6 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 2 ч, реакционную смесь разбавляли этилацетатом (70 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA203-1** (1,2 г, 73,5%). МС (ЭР): m/z = 183,64 [M+1]+.

Стадия-2 Синтез 2-хлор-5-(1-метоксициклопропил)пиридин 1-оксида (Промежуточное соединение-AA203-3) и Стадия-3 Синтез 1-(6-хлор-3-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение-AA203)

[00869] 2-хлор-5-(1-метоксициклопропил)пиридин-1-оксид **(Промежуточное соединение – AA203-3) и** 1-(6-хлор-3-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамин (**Промежуточное соединение AA202**) получали из **Промежуточного соединения AA203-2** тем же способом, что и для стадии-4, стадии-5, описанных для синтеза **6-хлор-3-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиколинонитрила (Промежуточное соединение AA208)** (150мг, 33% общее для двух стадий). МС (ЭР): m/z = 241,73 (M+H)+.

Синтез 4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила (Промежуточное соединение AA204)



Пр. соед.-AA204-1 Пр. соед.-AA204-2 Пр. соед.-AA204-3 Пр. соед.-AA204

[00870] Промежуточное соединение-AA204-1 синтезировали, используя методику WO2015/94912, 2015, A1

Стадия-1 Синтез метил-6-хлор-3-(4-цианотетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиколината (Промежуточное соединение-AA204-2)

[00871] К раствору **Промежуточного соединения-AA204-1**) (1 г, 4,7 ммоль, 1 экв.), в ТГФ (10 мл) при 0°C добавляли NAH (0,571 г, 14,2 ммоль, 3 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси)этан (2,15 г, 9,4 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (60 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA204-2** (600мг, 45%). МС (ЭР): m/z = 280,71 [M+1]+

Стадия-2 Синтез 4-(6-хлор-2-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила (Промежуточное соединение-AA204-3)

[00872] К раствору **Промежуточного соединения-AA204-2** (1,5 г, 5,3 ммоль, 1 экв.) в EtOH (20 мл) при 0°C добавляли NaBH4 (0,5 г, 10,6 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь концентрировали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA204-2.** (1,1 г, 81%) МС (ЭР): m/z = 253,5 $[M+H]^+$

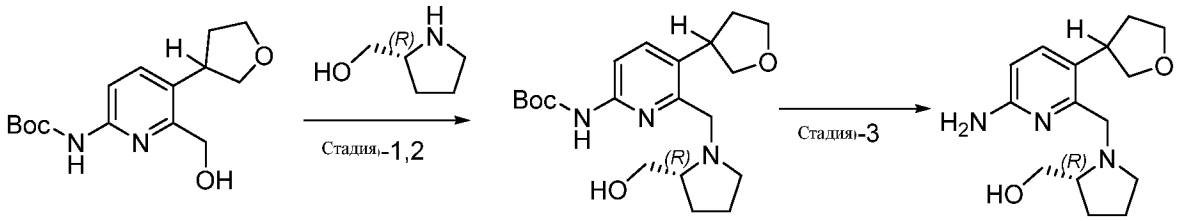
Стадия-3 и Стадия-4 Синтез 4-(6-хлор-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбонитрила (Промежуточное соединение-AA204)

[00873] К раствору **Промежуточного соединения-AA204-2** (1 г, 4,7, 1 экв.) в ДХМ (10 мл) при 0°C добавляли DIPEA (2,12 г, 16,45 ммоль, 3,5 экв.) и метансульфонилхлорид (0,4 г, 7,05 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали промежуточный мезилат (1,2г) МС (ЭР): m/z = 331,5 $[M+H]^{+\cdot}$

[00874] К раствору мезилированного промежуточного соединения (1,2 г, 3,6 ммоль) в MeCN (12 мл) по каплям добавляли DIPEA (2,1 г, 16,3 ммоль, 4,5 экв.) и диметиламина

гидрохлорид (0,8 г, 7,2 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 3 ч реакционную смесь концентрировали, гасили в воде (55 мл), и подвергали экстракции посредством ДХМ (3x30 л). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (80 мл), сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-AA204** (600мг, количественный выход), в виде полутвердого вещества коричневого цвета. МС (ЭР): m/z 280,39 $[M+1]^+$.

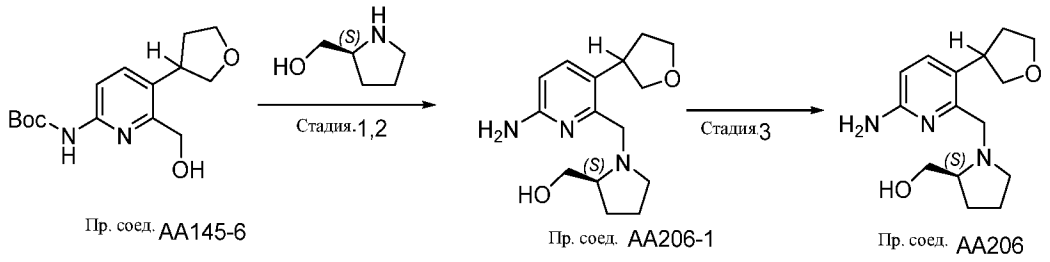
Синтез (2R)-1-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение – AA205)



Пр. соед. AA145-6 Пр. соед. AA205-1 Пр. соед.: AA205

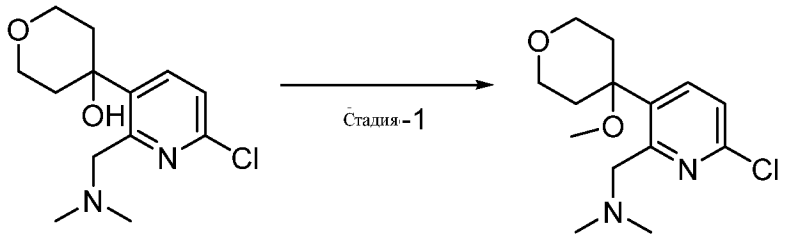
[00875] ((2R)-1-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-2-ил)метанол (Промежуточное соединение – AA205) получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** (R)-пирролидин-2-илметанола тем же способом, что и в методике для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных для синтеза 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,85 г, количественный%). *m/z* 278,1$[M+H]^+$

Синтез (2S)-1-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение – AA206)



[00876] **((2S)-1-((6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метил)пирролидин-2-ил)метанол (Промежуточное соединение – AA206)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил) пиридин-2-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AA145-6) и** (S)-пирролидин-2-илметанола тем же способом, что и в методике для стадии-6, стадии-7 и стадии-8, описанных для синтеза 5-циклопентил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-амина **(Промежуточное соединение AA145)** (0,85 г, количественный%). *m/z* 278,1$[M+H]^+$

Синтез 1-(6-хлор-3-(4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение – AA207)

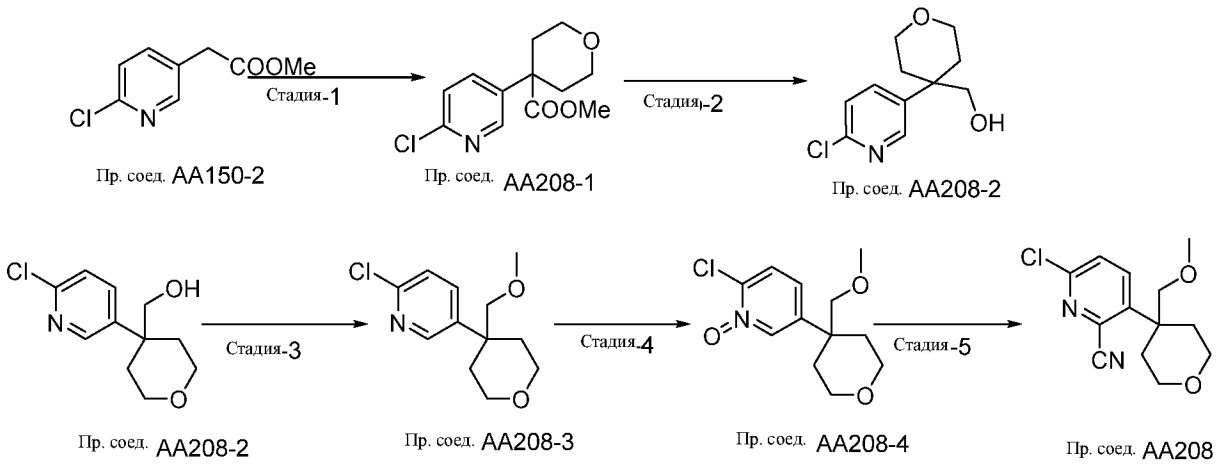


Стадия-1 синтез 1-(6-хлор-3-(4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение AA207).

[00877] К раствору **Промежуточного соединения AA154** (0,5 г, 1,85 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%) (0,22 г, 5,55 ммоль, 3,0 экв.) и затем метилиодид (0,315 г, 2,22 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли холодной водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при

пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA207** (0,220 г, 41,83%) МС (ЭР): m/z = 285,1 $[M+H]^+$

Синтез 6-хлор-3-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиколинонитрила (Промежуточное соединение – AA208)



Стадия-1 Синтез метил-4-(6-хлорпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-карбоксилата (Промежуточное соединение AA208-1)

[00878] К раствору **Промежуточного соединения AA150-2** (3 г, 16,21 ммоль) в ДМФА (30 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (1,6 г, 40,52 ммоль, 2,5 экв.). После 15 мин добавляли 1-бром-2-(2-бромэтокси) этан (7,5 г, 32,42 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь гасили в ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (90 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA208-2** (2,1 г, 50,81%) МС (ЭР): m/z 256,07$[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 4-(6-хлорпиридин-3-ил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метанола (Промежуточное соединение AA208-2)

[00879] К раствору **Промежуточного соединения AA208-1** (2,1 г, 8,23 ммоль) в метаноле (100 мл) при 0 ^{0}C порциями добавляли борогидрид натрия (1,8 г, 49,38 ммоль, 6,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом (80

мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA208-2** (1,5 г, 80,22%) МС (ЭР): m/z 228,07 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез 2-хлор-5-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридина (Промежуточное соединение AA208-3)

[00880] К охлажденному раствору **Промежуточного соединения AA208-2** (0,5 г, 2,20 ммоль) в ДМФА (5 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (0,220 г, 5,5 ммоль, 2,5 экв.). После 15 мин добавляли метилиодид (0,27 мл, 4,4 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь гасили в ледяной водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA208-3** (0,450 г, 84,78%) МС (ЭР): m/z 242,09 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 2-хлор-5-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-1-оксида (Промежуточное соединение AA208-4)

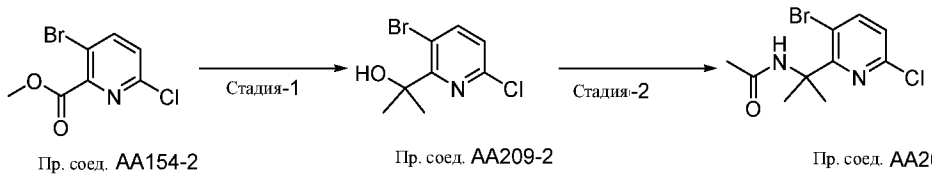
[00881] К раствору **Промежуточного соединения AA208-4** (0,485 г, 1,86 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C добавляли мочевину H_2O_2 (0,524 г, 5,58 ммоль, 3,0 экв., cas no:124-43-6). После перемешивания в течение 15 мин при 0°C добавляли трифторуксусный ангидрид (1,1 г, 5,58 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь гасили в воде (60 мл) и экстрагировали ДХМ (3 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA208-4** (0,420 г, 87,54%) МС (ЭР): m/z 258,09 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 6-хлор-3-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиколинонитрила (Промежуточное соединение AA208)

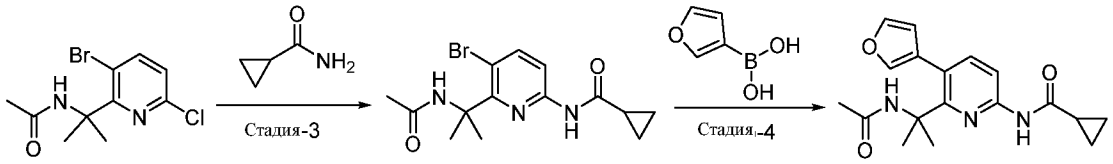
[00882] К раствору **Промежуточного соединения AA208-4** (0,420 г, 1,63 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли триметиламин (0,6 мл г, 4,89 ммоль, 3,0 экв.) и триметилсилилцианид (0,6 мл, 4,89 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 120°C в течение 16 ч реакционную смесь гасили в воде (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x

20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 1% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA208** (0,250 г, 57,51%) МС (ЭР): m/z 267,02 $[M+H]^+$

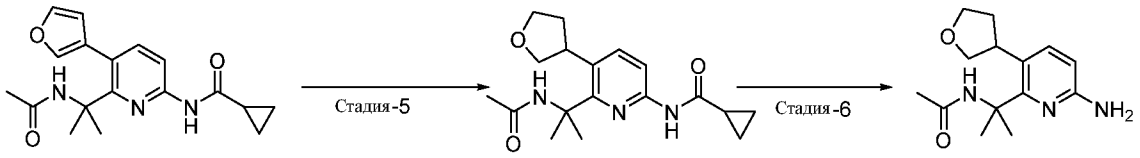
Синтез N-(2-(6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение – AA209)



Пр. соед. AA154-2 Пр. соед. AA209-2 Пр. соед. AA209-3



Пр. соед. AA209-3 Пр. соед. AA209-4 Пр. соед. AA209-5



Пр. соед. AA209-5 Пр. соед. AA209-6 Пр. соед. AA209

Стадия-1 синтез 2-(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)пропан-2-ола (Промежуточное соединение AA209-2)

[00883] К раствору **Промежуточного соединения AA154-2** (10 г, 40,32 ммоль) в ТГФ (100 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор метилмагнийбромида (3,0M в диэтиловом эфире) (100 мл). После перемешивания при 0°C в течение 1 ч и в течение 15 мин при комнатной температуре реакционную смесь гасили в воде (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым

раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA209-2** (7,0 г, количественный %), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z 250,9 $[M+H]^+$

Стадия-2 синтез N-(2-(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)пропан-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение AA209-3)

[00884] Раствор серной кислоты (100 мл) в ацетонитриле (25 мл) при 0°C по каплям добавляли к раствору **Промежуточного соединения AA209-2** (5,5 г, 22,00 ммоль) в ацетонитриле (60 мл). После перемешивания при 55°C в течение 4 ч реакционную смесь гасили в ледяной водой и растворе бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA209-3** (2,5 г, 39,05%) МС (ЭР): m/z = 291,1 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез N-(6-(2-ацетамидопропан-2-ил)-5-бромпиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамид (Промежуточное соединение AA209-4)

[00885] К раствору **Промежуточного соединения AA209-3** (3,6 г, 12,37 ммоль) и циклопропанкарбоксамида (3,1 г, 37,11 ммоль, 3,0 экв.) в 1,4-диоксане (36 мл) добавляли K_2CO_3 (5,1 г, 37,11 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (1,4 г, 2,47 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (1,1 г, 1,23 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (70 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 40-45% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA209-4** (2,5 г, 59,51%),m/z =341,06 $[M+2]^+$

Стадия-4 синтез N-(6-(2-ацетамидопропан-2-ил)-5-(фуран-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA209-5)

[00886] К раствору **Промежуточного соединения AA209-4** (2,5 г, 7,30 ммоль) в 1,4-диоксане:воде (25 мл:5 мл) добавляли фуран-3-илбороновую кислоту (2,0 г, 18,27 ммоль, 2,5 экв.) и трехосновный фосфат калия (4,64 г, 21,9 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos pd G2 (0,573 г, 0,73 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (120 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (130 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 40-45% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA209-5** (1,7 г, 70,67%), МС (ЭР): m/z 328,1 $[M+H]^+$

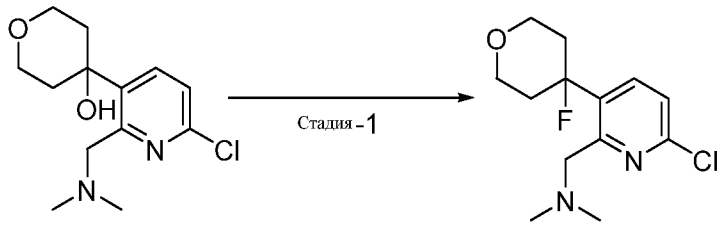
Стадия-5 Синтез N-(6-(2-ацетамидопропан-2-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)циклопропанкарбоксамида (Промежуточное соединение AA209-6)

[00887] К раствору **Промежуточного соединения AA209-5** (0,9 г, 2,75 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли родий на оксиде алюминия (0,9г). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через слой целита и промывали 10% метанола в ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 60% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA209-6** (0,6 г, 65,86%), m/z =332,1 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез N-(2-(6-амино-3-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)пропан-2-ил)ацетамида (Промежуточное соединение AA209)

[00888] К раствору **Промежуточного соединения AA209-6** (0,6 г, 1,81 ммоль) в метаноле (8 мл) и водой (2 мл) добавляли гидроксид натрия (0,868 г, 21,72 ммоль, 12,0 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали ДХМ (4× 15 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA209** (0,400 г, 83,90%), МС (ЭР) m/z = 264,1 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-хлор-3-(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение – AA210)

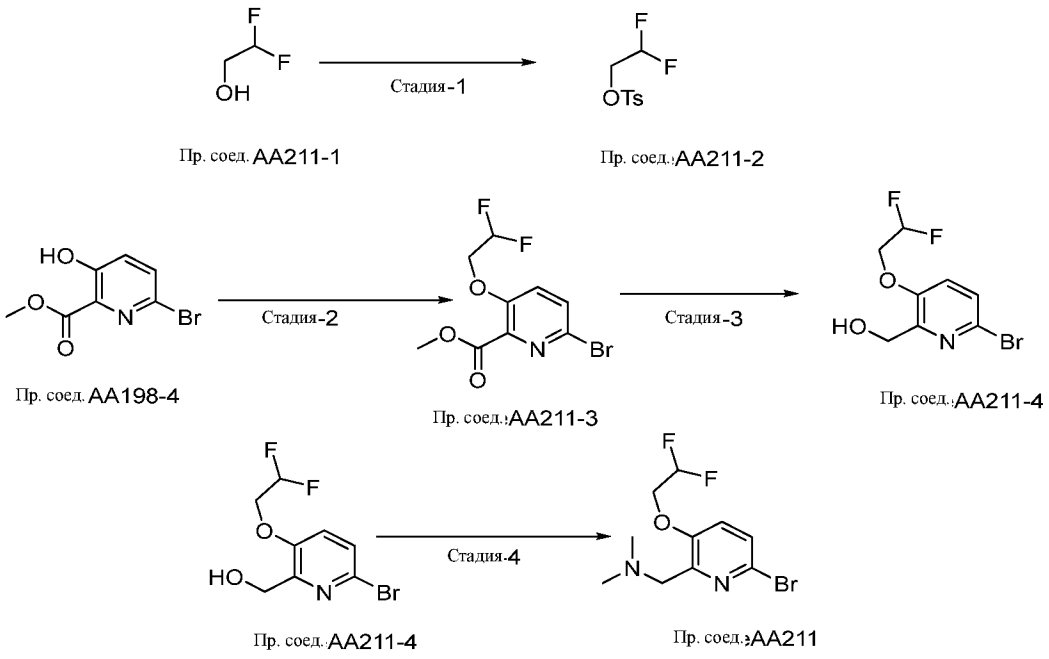


Пр. соед. AA154 Пр. соед.. AA210

Стадия-1 Синтез 1-(6-хлор-3-(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение AA210)

[00889] К раствору **Промежуточного соединения AA154** (0,250 г, 0,92 ммоль) в ДХМ (5 мл) при -15°C по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,296 г, 1,84 ммоль, 2,0 экв.), разбавленный в ДХМ. После перемешивания при -15°C в течение 15 мин реакционную смесь разбавляли холодной водой (30 мл), гасили раствором бикарбоната натрия и экстрагировали ДХМ (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA210** (0,150 г, 59,56%) МС (ЭР): m/z = 273,1 $[M+H]^+$

Синтез 1-(6-бром-3-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение – AA211)



Стадия-1 Синтез 2,2-дифторэтил-4-метилбензолсульфонатметил6-бром-3-(2,2-дифторэтокси)пиколината (Промежуточное соединение AA211-2)

[00890] К раствору **Промежуточного соединения AA211-1** (3,1 г, 37,80 ммоль) в ДХМ (30 мл) по каплям добавляли триэтиламин (3,81г /5,2 мл, 37,80 ммоль, 1 экв.), DMAP (1,38 г, 11,3 ммоль, 0,3 экв.) и тозилхлорид (7,18 г, 37,80 ммоль, 1 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при 60°C и в течение 1 ч реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (2x100). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 5-10% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение - AA211-2**. (7,4 г, 100%) МС (ЭР): m/z 236[M +1]$^+$

Стадия-2 Синтез метил-6-бром-3-(2,2-дифторэтокси)пиколината (Промежуточное соединение AA211-3)

[00891] К раствору **Промежуточного соединения AA198-4** (1,5 г, 46,55 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли карбонат калия (2,6 г, 39,65 ммоль, 3 экв.) и по каплям **Промежуточное соединение-AA211-2** (1,98 г, 40,55 ммоль, 0,3 экв.). После перемешивания при 100°C и в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой (300 мл) и

подвергали экстракции посредством EtOAc (2x100). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (5-10% градиента этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA211-3** (1,2 г, 98%),МС (ЭР): m/z 295$[M+1]^+$.

Стадия-3 Синтез 6-бром-3-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение AA211-4)

[00892] Раствор **Промежуточного соединения AA211-3** (1 г, 33,89 ммоль) в этаноле (20 мл) обрабатывали порциями борогидрида натрия (0,380 г, 16,9 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 80^0C в течение 1 ч реакционную смесь гасили водой (200 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (3 x 80 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 20-30% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA211-4** (0,700 г, 100%). МС (ЭР): m/z =268 $[M+H]^+$.

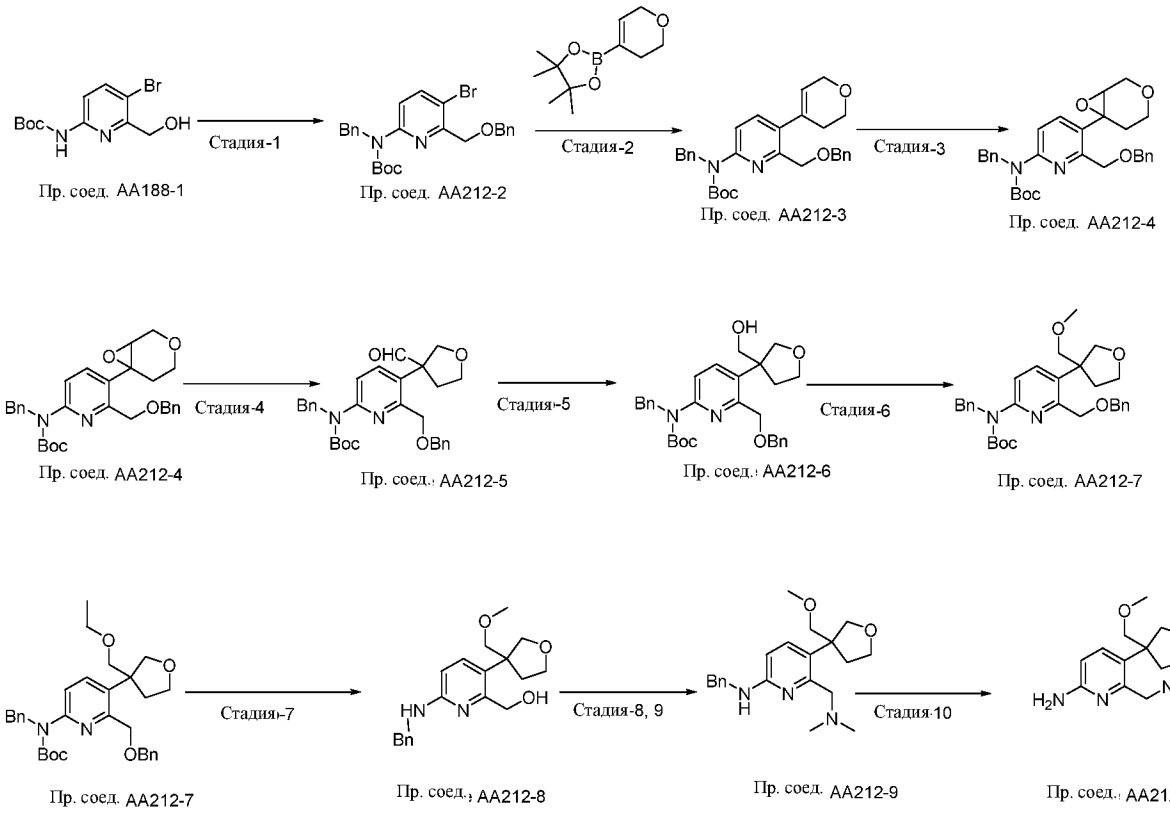
Стадия-4 Синтез 1-(6-бром-3-(2,2-дифторэтокси)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение AA211).

[00893] К раствору **Промежуточного соединения AA211-4** (0,700 г, 26,11 ммоль) в ДХМ (15 мл) с диизопропилэтиламином (1,0 мл, 35,73 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C добавляли мезилхлорид (0,446 г, 39,17 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 0°C до комнатной температуры в течение 30 мин реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали промежуточный мезилат**.** (0,6 г, количественный%), МС (ЭР): m/z 346 $[M+1]^+$

[00894] К раствору промежуточного мезилата (0,600 г, 73,4 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) по каплям добавляли диизопропилэтиламин (0,7 мл, 69,3 ммоль, 3,5 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч добавляли диметиламин (0,280 г, 34,68 ммоль, 2 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством 10% метанола в ДХМ (2x100). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали

через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение AA211** (035 г, 96%), которое применяли как есть, МС (ЭР): m/z 294 $[M+1]^+$

Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(3-(метоксиметил)ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA212)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-бензил(6-((бензилокси)метил)-5-бромпиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA212-2)

[00895] К раствору **Промежуточного соединения AA188-1** (10 г, 33,00 ммоль) в ДМФА (100 мл) при 0°C обрабатывали порциями с гидридом натрия (1,98 г, 25,08 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания в течение 20 мин при 0°C по каплям добавляли мезилхлорид (2,75 мл г, 35,64 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при 0°C до комнатной температуры в течение 10 мин добавляли бензилбромид (16,9 г, 99,00 ммоль,3,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором

(100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 1-2% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-2** (9,3 г, 88%), МС (ЭР): m/z 483,41 $[M+1]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-бензил(6-((бензилокси)метил)-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA212-3)

[00896] К раствору **Промежуточного соединения AA212-2** (5 г, 68,60 ммоль,1,0 экв.) в диоксане (100 мл) и воде (50 мл) добавляли 2-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (4,7 г,27,54 ммоль,1,1 экв.) и добавляли K_3PO_4 (13,15 г,58,90 ммоль,3,0 экв.). После дегазирования посредством аргона в течение 10 мин добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (1,45 г, 20,58 ммоль,0,1 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 1 ч реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции посредством EtOAc. Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 12% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-3** (9,0 г, 99,38%), МС (ЭР): m/z 486 $[M+1]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-бензил(6-((бензилокси)метил)-5-(3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA212-4)

[00897] К раствору **Промежуточного соединения AA212-3** (10 г, 57,61 ммоль) в ДХМ (125 мл) добавляли порциями метахлорпербензойную кислоту (8,89 г, 40,20 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли раствором $NaHCO_3$, и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 10% EtOAc в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-4** (5 г, 89,73%), МС (ЭР): m/z 502 $[M+1]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-бензил(6-((бензилокси)метил)-5-(3-формил-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA212-5)

[00898] К раствору **Промежуточного соединения AA212-4** (10 г, 20,33 ммоль) в

диоксане (25 мл) порциями добавляли трифлат скандия(III) (0,980 г, 19,92 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 10 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли раствором $NaHCO_3$ и подвергали экстракции этилацетатом. Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 12% EtOAc в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-5** (4,6 г, 80%), МС (ЭР): m/z 502 $[M+1]^+$

Стадия-5 Синтез трет-бутил-бензил(6-((бензилокси)метил)-5-(3-(гидроксиметил)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA212-6)

[00899] К раствору **Промежуточного соединения AA212-5** (6 г, 19,52 ммоль) в этаноле (25 мл) при 0^0C добавляли борогидрид натрия (1,36 г, 58,56 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, медленно гасили водой (500 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ. Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 18% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-6** (3 г, 95%), МС (ЭР): m/z 504 $[M+1]^+$

Стадия-6 Синтез трет-бутил-бензил(6-((бензилокси)метил)-5-(3-(метоксиметил)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA212-7)

[00900] К раствору **Промежуточного соединения AA212-6** (1 г, 19,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) и метанола (0,4 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (0,143 г,59,94 ммоль,3,0 экв.). После перемешивания в течение 15 мин добавляли метилиодид (0,42 г, 2,97 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания в течение 6 ч реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 10% EtOAc в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-7** (0,900 г, 90%), МС (ЭР): m/z 515,65 $[M+1]^+$

Стадия-7 Синтез 6-(бензиламино)-3-(3-(метоксиметил)-ТГФ -3-ил) пиридин -2-

ил)метанола (Промежуточное соединение AA212-8)

[00901] К раствору **Промежуточного соединения AA212-7** (0,500 г, 9,64 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°C по каплям добавляли трифликовую кислоту (0,3 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-8** (0,450 г, 81,92%), МС (ЭР): m/z 328,41 $[M+1]^+$

Стадия-8 и 9 Синтез N-бензил-6-((диметиламино)метил)-5-(3-(метоксиметил)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA212-9)

[00902] К раствору **Промежуточного соединения AA211-8** (0,450 г, 37,02 ммоль) в ДХМ (5 мл) с диизопропилэтиламином (0,240 г, 20,55 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C добавляли мезилхлорид (0,530 г, 11,06 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 0°C до комнатной температуры в течение 15 мин реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2x100). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали мезилированное промежуточное соединение. (0,700 г, 74%),МС (ЭР): m/z 906,5 $[M+1]^+$

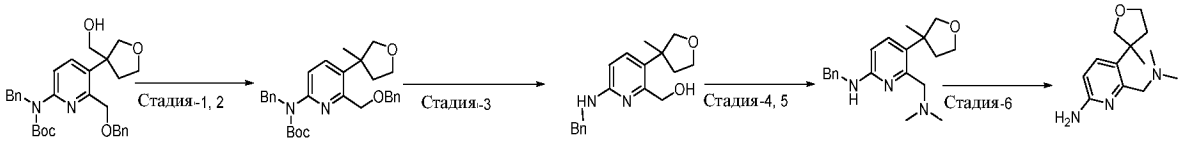
[00903] К раствору мезилированного промежуточного соединения (0,7 г, 17,22 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) по каплям добавляли диизопропилэтиламин (1,33 г, 33,22 ммоль, 6,0 экв.) и диметиламингидрохлорид (0,420 г, 51,66 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 70°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 5% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212-9** (0,450 г, 81,92%), МС (ЭР): m/z 365,47 $[M+1]^+$

Стадия-10 Синтез 6-((диметиламино)метил) -5- (3-(метоксиметил)-ТГФ-3-ил)

пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA212)

[00904] К раствору **Промежуточного соединения AA212-9** (0,400 г, 9,64 ммоль) в ДХМ (1 мл) по каплям добавляли трифликовую кислоту (0,1 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3-4% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA212** (0,190 г, 92%), МС (ЭР): m/z 265,36 $[M+1]^+$

Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(3-метилТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение – AA213)



Стадия-1 и 2 синтез трет-бутил-бензил(6-((бензилокси)метил)-5-(3-метил ТГФ-3-ил) пиридин-2-ил)карбамата (Промежуточное соединение AA213-1)

[00905] К раствору **Промежуточного соединения AA212-6** (1,2 г, 20,68 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C с диизопропилэтиламином (0,767 г, 59,52 ммоль, 1,5 экв.) добавляли мезилхлорид (0,339 г, 29,76 ммоль, 3 экв.). После перемешивания от 0°C до комнатной температуры в течение 15 мин реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2x100). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали мезилированное промежуточное соединение. (1,2 г, 80%), МС (ЭР): m/z 582 $[M+1]^+$ который непосредственно применяли на следующей стадии.

[00906] К раствору промежуточного мезилата (1,2 г, 20,68 ммоль) в ДМФА (14 мл) порциями добавляли иодид натрия (1,53 г, 30,99 ммоль, 5,0 экв.) и порциями цинковую пыль (2,0 г, 30,92 ммоль, 15 экв.). После перемешивания при 130°C в течение в течение ночи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (300 мл) и

подвергали экстракции посредством этилацетата. Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 6,4% этилацетата в гексане), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA213-1** (0,300 г, 81%), МС (ЭР): m/z 488 $[M+1]^+$

Стадия-3 Синтез 6-(бензиламино)-3-(3-метилТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)метанола (Промежуточное соединение AA213-2)

[00907] К раствору **Промежуточного соединения AA213-1** (0,500 г, 9,64 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°С по каплям добавляли трифликовую кислоту (0,3 мл). После перемешивания в течение 1 ч реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2x100). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA213-2** (0,270 г, 81,92%), МС (ЭР): m/z 298 $[M+1]^+$

Стадия-4 и 5 Синтез N-бензил-6-((диметиламино)метил)-5-(3-метилтетрагидро фуран-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AA213-3)

[00908] К раствору **Промежуточного соединения AA213-2** (0,270 г, 37,02 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0°С с диизопропилэтиламином (0,350 г, 20,55 ммоль, 1,5 экв.) добавляли мезилхлорид (0,154 г, 11,06 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 0°С до комнатной температуры в течение 15 мин реакционную смесь гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (2x100). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали промежуточный мезилат (0,334 г, 72%),МС (ЭР): m/z 377 $[M+1]^+$

[00909] К раствору промежуточного мезилата (0,334 г, 17,22 ммоль) в ацетонитриле (14 мл) добавляли по каплям диизопропилэтиламин (0,685 г, 33,22 ммоль, 6,0 экв.) и по каплям диметиламингидрохлорид (0,216 г, 51,66 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 70°С в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата. Объединенный

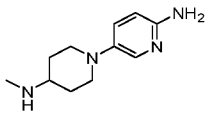
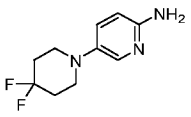
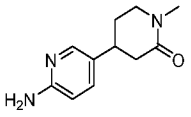
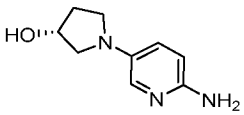
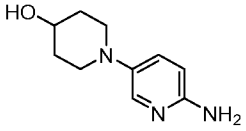
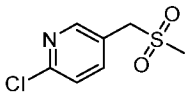
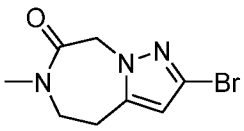
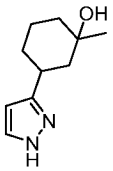
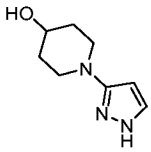
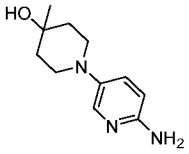
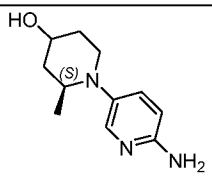
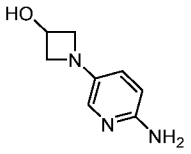
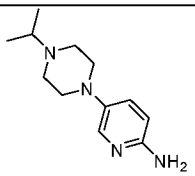
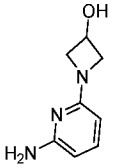
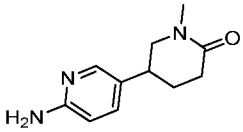
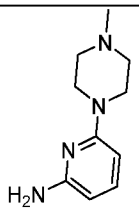
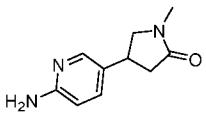
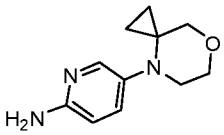
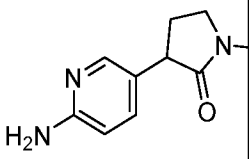
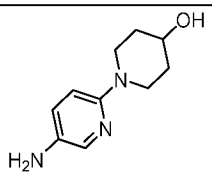
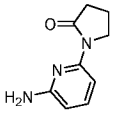
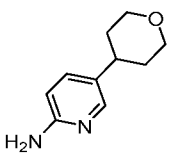
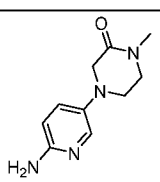
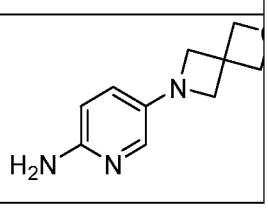
органический слой промывали солевым раствором (100 мл), пропускали через Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 5% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA213-3** (0,260 г, 81%), МС (ЭР): m/z 325 $[M+1]^+$

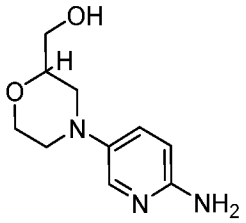
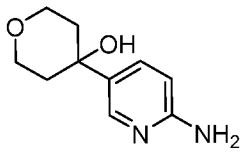
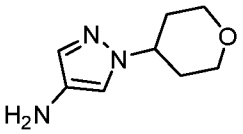
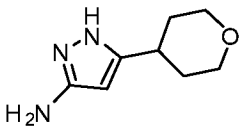
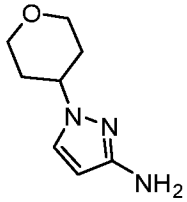
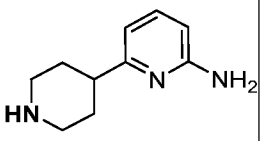
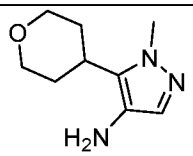
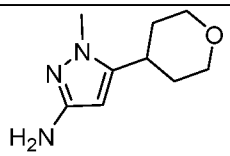
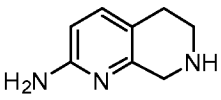
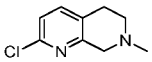
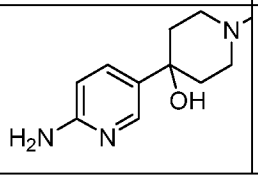
Стадия-6 Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(3-метилТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (Промежуточное соединение AA213)

[00910] К раствору **Промежуточного соединения AA213-3** (0,400 г, 9,64 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0°C по каплям добавляли трифликовую кислоту (2 мл). После перемешивания в течение 20 мин реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия (300 мл) и экстрагировали ДХМ (2 x 100 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3-4% метанола в ДХМ), в результате чего получали **Промежуточное соединение AA213** (0,190 г, 95%), МС (ЭР): m/z 235 $[M+1]^+$

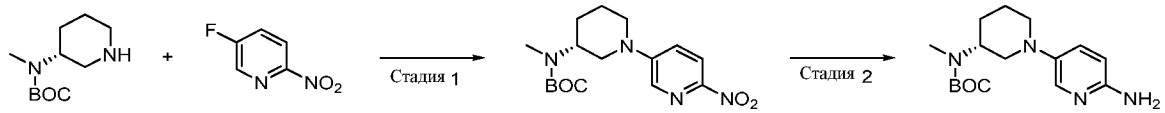
Следующие промежуточные соединения в таблице 2 были коммерчески доступны или получены известными из литературы способами.

Таблица 2. Промежуточные продукты, полученные известными из литературы способами или коммерчески доступные.

#	Структура	#	Структура	#	Структура
AA4		**AA5**		**AA8**	
AA11		**AA12**		**AA16**	
AA17		**AA24**		**AA26**	
AA27		**AA28**		**AA29**	
AA31		**AA33**		**AA35**	
AA36		**AA38**		**AA40**	
AA41		**AA42**		**AA44**	
AA45		**AA46**		**AA47**	

AA53		**AA57**		**AA60**	
AA61		**AA62**		**AA68**	
AA71		**AA75**		**AA76**	
AA79		**AA82**			

Синтез *трет*-бутил-(*R*)-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение AB1) (Способ A1)



Пр. соед.:-**AB1-1** Пр. соед.:-**AB1-2** Пр. соед. -**AB1-3** **AB1**

Стадия 1: *трет*-Бутил-(*R*)-метил-(1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамат (Промежуточное соединение AB1-3)

[00911] Смесь (*R*)-*трет*-бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AB1-1)** (1,00 г, 4,67 ммоль) ммоль), 5-фтор-2-нитро-пиридина **(Промежуточное соединение AB1-2)** (660 мг, 4, 67 ммоль) и *N,N-диизопропилэтиламина* (8,1 мл, 46,66 ммоль) в ДМСО (12 мл) энергично перемешивали и нагревали при 120 °C в течение 1,5 ч. Охлажденную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc. Органическую фазу сушили на фазовом сепараторе и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-100% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке

соединение **Промежуточное соединение AB1-3** (1,35 г, 86%) в виде желтого масла.

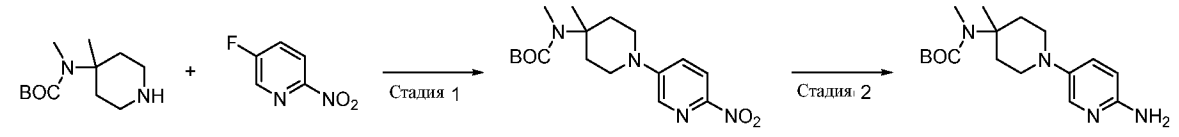
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,27 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 8,16 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 3,1, 9,3 Гц, 1 H), 4,11 (d, J = 14,0 Гц, 1 H), 3,97-3,74 (m, 2 H), 3,16 (dd, J = 12,1, 12,1 Гц, 1 H), 3,01-2,92 (m, 1 H), 2,79 (s, 3 H), 1,88-1,77 (m, 3 H), 1,62-1,55 (m, 1 H), 1,43 (s, 9 H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-(*R*)-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)(метил)карбамат (AB1)

[00912] Раствор *трет*-бутил-(*R*)-метил(1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AB1-3)** (1,35 г, 4,01 ммоль) в метаноле (40 мл) обрабатывали посредством 10% палладия на активированном угле (140 мг, 0,13 ммоль). После перемешивания в атмосфере водорода в течение 18 ч, смесь фильтровали через Celite® промывали метанолом и концентрировали под вакуумом путем азеотропной перегонки с ДХМ/ Et_2O (1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB1)** (1,29 г, колич.) в виде оранжевого стеклянного твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,63 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,17 (dd, J = 3,0, 8,8 Гц, 1 H), 6,40 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 5,41 (s, 2 H), 3,97-3,97 (m, 1 H), 3,28 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 2,75 (s, 3 H), 2,71-2,57 (m, 1 H), 2,49-2,41 (m, 1 H), 1,79-1,54 (m, 4 H), 1,42 (s, 9 H).

Синтез *трет*-бутил-метил(4-метил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамата (Промежуточное соединение AB2)-Способ B1



Пр. соед.-**AB2-1** Пр. соед.-**AB2-2** Пр. соед.-**AB2-3** **AB2**

Стадия 1: трет-бутил-метил(4-метил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамат (Промежуточное соединение AB2-3)

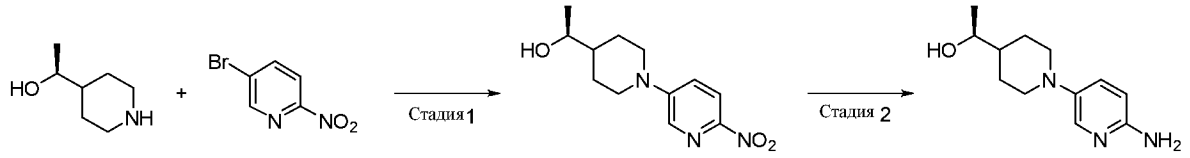
[00913] Реакцию выполняли аналогично получению **Промежуточного соединения AB1-3** с заменой *N,N*-диизопропилэтиламина на 2,2 эквивалента карбоната калия. **Промежуточное соединение AB2-3**:

^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ 8,16 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,13 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,18 (dd, J = 3,1, 9,2 Гц, 1 H), 3,62-3,54 (m, 2 H), 3,30-3,22 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,64-2,57 (m, 2 H), 1,86-1,78 (m, 2 H), 1,55 (s, 3 H), 1,47 (s, 9 H).

Стадия 2: *трет*-бутил-метил(4-метил-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамат (AB2)

[00914] Стадия 2 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB1 – Способ A1, Стадия 2. Промежуточное соединение AB2:** ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ 7,78 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,18 (dd, J = 2,9, 8,8 Гц, 1 H), 6,48 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,17-4,11 (m, 2 H), 3,11-3,04 (m, 2 H), 2,98-2,90 (m, 2 H), 2,86 (s, 3 H), 2,49-2,41 (m, 2 H), 1,93-1,85 (m, 2 H), 1,30 (s, 3 H).

Синтез (*S*)-1-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ола (Промежуточное соединение AB3) Способ C1



Пр. соед. **-AB3-1** Пр. соед. **-AB3-2** Пр. соед. **-AB3-3** **AB3**

Стадия 1: (S)-1-(1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол (Промежуточное соединение AB3-3)

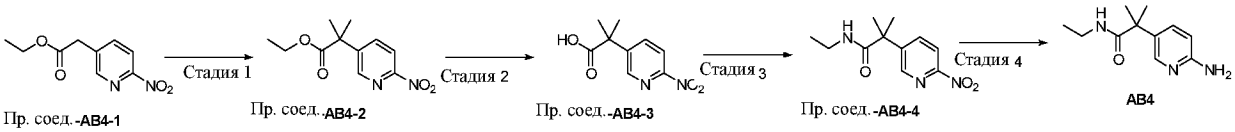
[00915] Смесь S)-1- (пиперидин-4-ил)этан-1-олгидрохлорид (**Промежуточное соединение AB3-1**) (0,82 г, 4,9 ммоль) ммоль), 5-бром-2-нитро-пиридин **(Промежуточное соединение AB3-2)** (1,0 г, 4,9 ммоль), иодид тетрабутиламмония (0,36 г, 9,8 ммоль) и карбонат калия (2,0 г, 14,7 ммоль) в ДМСО (10 мл) нагревали при 120 °C в течение 1 ч. Охлажденную смесь разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2 × 50 мл). Органическую фазу сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-100% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB3-3)** (0,91 г, 73%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,23 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 8,12 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,3 Гц, 1 H), 4,43 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 4,16-4,11 (m, 2 H), 3,39 (dd, J = 7,1, 11,4 Гц, 1 H), 3,00-2,89 (m, 2 H), 1,87 (d, J = 13,1 Гц, 1 H), 1,65 (d, J = 12,6 Гц, 1 H), 1,53-1,42 (m, 1 H), 1,35-1,17 (m, 2 H), 1,04 (d, J = 6,3 Гц, 3 H).

Стадия 2: (*S*)-1-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)этан-1-ол (AB3)

[00916] Стадия 2 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB1**, **Стадия 2**. **AB3:** ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,59 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,14 (dd, J = 3,0, 8,8 Гц, 1 H), 6,38 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 5,33 (s, 2 H), 4,36 (d, J = 4,5 Гц, 1 H), 3,42-3,35 (m, 3 H), 2,48-2,39 (m, 2 H), 1,86-1,80 (m, 1 H), 1,64-1,57 (m, 1 H), 1,39-1,18 (m, 3 H), 1,04 (d, J = 6,3 Гц, 3 H).

Синтез 2-(6-аминопиридин-3-ил)-*N*-этил-2-метилпропанамида (Промежуточное соединение AB4)-Способ D1



Стадия 1: Этил-2-метил-2-(6-нитропиридин-3-ил)пропаноат (Промежуточное соединение AB4-2)

[00917] Раствор этил-2-(6-нитропиридин-3-ил)ацетата (**Промежуточное соединение AB4-1**) (980 мг, 4,6 ммоль) в ДМФА (20 мл) при 0 °C обрабатывали посредством гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 196 мг, 4,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 мин, и затем по каплям добавляли иодметан (0,316 мл, 5,0 ммоль). После 2 ч добавляли дополнительную порцию гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 196 мг, 4,8 ммоль), затем 5 мин спустя добавляли иодметан (0,316 мл, 5,0 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, гасили водой (30 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (2 × 30 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-50% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение AB4-2**) (758 мг, 68%) в виде желтого масла.

[00918] ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ 8,63 (s, 1 H), 8,22 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 4,16 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,67 (s, 6 H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3 H)

Стадия 2: 2-Метил-2-(6-нитропиридин-3-ил)пропановая кислота (Промежуточное соединение AB4-3)

[00919] Раствор этил-2-метил-2-(6-нитропиридин-3-ил)пропаноата (**Промежуточное**

соединение AB4-2) (750 мг, 3,1 ммоль) в метаноле:воде (14 мл, 1:1) обрабатывали посредством моногидрата гидроксида лития (198 мг, 4,7 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи pH доводили до ~5, используя 1M водного раствора HCl и экстрагировали 9:1 ДХМ-MeOH (3 × 25 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде неочищенного твердого вещества грязно-белого цвета (**Промежуточное соединение AB4-2**) (423 мг, 63%).

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,87 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,19 (dd, J = 2,4, 8,5 Гц, 1 H), 1,59 (s, 6 H).

Стадия 3: N-Этил-2-метил-2-(6-нитропиридин-3-ил)propenамид (Промежуточное соединение AB4-4)

[00920] К суспензии 2-метил-2-(6-нитропиридин-3-ил)пропановой кислоты (**Промежуточное соединение AB4-3**) (430 мг, 2,0 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли 1-гидроксибензотриазол (359 мг, 2,6 ммоль) и N-(3-диметиламинопропил)-N′-этилкарбодиимида гидрохлорид (510 мг, 2,6 ммоль). После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре добавляли DIPEA (1,069 мл, 6,1 ммоль) и этиламин (2M раствор в ТГФ, 2,04 мл, 4,0 ммоль). После перемешивания в течение ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл). Органическую фазу промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили ($MgSO_4$), фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-100% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение AB4-4**) (375 мг, 77%) в виде бледно-желтого масла.

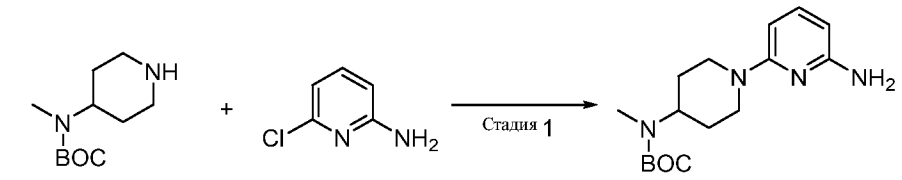
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,58 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,27 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,10 (dd, J = 2,4, 8,5 Гц, 1 H), 7,60 (dd, J = 6,2, 6,2 Гц, 1 H), 3,11-3,03 (m, 2 H), 1,53 (s, 6 H), 0,97 (dd, J = 7,2, 7,2 Гц, 3 H).

Стадия 4: 2-(6-Аминопиридин-3-ил)-N-этил-2-метилпропанамид (AB4)

[00921] **Стадию 4** выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB1**, **Стадия 2**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,83 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,26 (dd, J = 2,5, 8,6 Гц, 2 H), 6,38 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 5,74 (s, 2 H), 3,05-3,01 (m, 2 H), 1,36 (s, 6 H), 0,93 (t, J = 7,0 Гц, 3 H).

Синтез *трет*-бутил-(1-(6-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение AB5) Способ E1



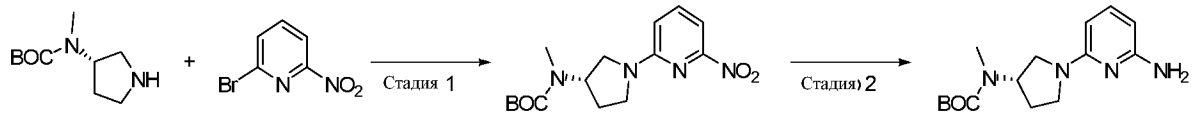
Пр. соед. **-AB5-1** Пр. соед. **-AB5-2** **AB5**

Стадия 1: *трет*-Бутил-(1-(6-аминопиридин-2-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение AB5)

[00922] Смесь *трет*-бутил-метил(пиперидин-4-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AB31-1)** (3,33 г, 15,56 ммоль) и 6-хлор-2-аминопиридина **(Промежуточное соединение AB5-2)** (1,00 г, 7,78 ммоль) аккуратно нагревали при 140 °C в течение 18 ч. Охлажденную смесь разбавляли EtOAc и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-10% MeOH в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB5)** (612 мг, 26%) в виде красного масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ, 7,25-7,23 (m, 1 H), 6,02 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 5,85 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 5,30 (s, 2 H), 4,35 (d, J = 12,6 Гц, 2 H), 4,18 (d, J = 16,2 Гц, 2 H), 2,81-2,76 (m, 1 H), 2,71 (s, 3 H), 1,69 (s, 9 H), 1,57 (s, 4 H).

Синтез *трет*-бутил-(*S*)-(1-(6-аминопиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение AB6)-Способ F1



Пр. соед. **-AB6-1** Пр. соед. **-AB6-2** Пр. соед. **-AB6-3** **AB6**

Стадия 1: *трет*-Бутил-(*S*)-метил(1-(6-нитропиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамат (Промежуточное соединение AB6-3)

[00923] Смесь 2-бром-6-нитропиридина **(Промежуточное соединение AB6-2)** (1,00 г,

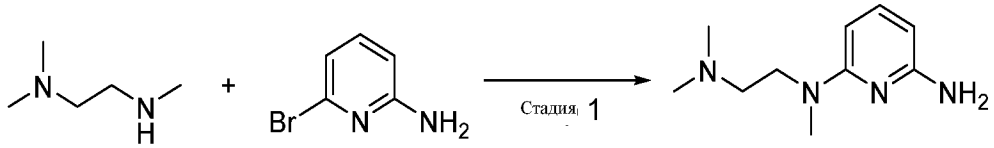
4,93 ммоль), *трет*-бутил-(*S*)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата **(Промежуточное соединение AB6-1)** (1,09 г, 5,42 ммоль), XantPhos (0,29 г, 0,493 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (0,36 г, 0,394 ммоль) и карбоната цезия (3,21 г, 9,85 ммоль) в толуоле (40 мл) дегазировали азотом и нагревали при 95 °C в течение 4 ч. Охлажденную реакционную смесь концентрировали под вакуумом и остаток распределяли между EtOAc и водой. Водный слой дополнительно экстрагировали EtOAc (2x). Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-75% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB6-3)** (523 мг, 33%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,67 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,43 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 6,64 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,92 (s, 1 H), 3,75 (t, J = 10,2 Гц, 2 H), 3,50 (dd, J = 8,2, 19,3 Гц, 1 H), 3,41 (dd, J = 8,5, 10,8 Гц, 1 H), 2,83 (s, 3 H), 2,27-2,14 (m, 2 H), 1,48 (s, 9 H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-(*S*)-(1-(6-аминопиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение AB6)

[00924] **Стадию 2** выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB1 – Способ A1, Стадия 2. AB6:** ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,24 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 5,81 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 5,74 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 3,64-3,55 (m, 2 H), 3,37-3,34 (m, 1 H), 3,33-3,27 (m, 1 H), 2,80 (s, 3 H), 2,19-2,09 (m, 1 H), 2,07-1,98 (m, 1 H), 1,48 (s, 9 H).

Синтез N^2-(2-(диметиламино)этил)-N^2-метилпиридин-2,6-диамина (Промежуточное соединение AB7)



Пр. соед.-**AB7-1** Пр. соед.-**AB7-2** **AB7**

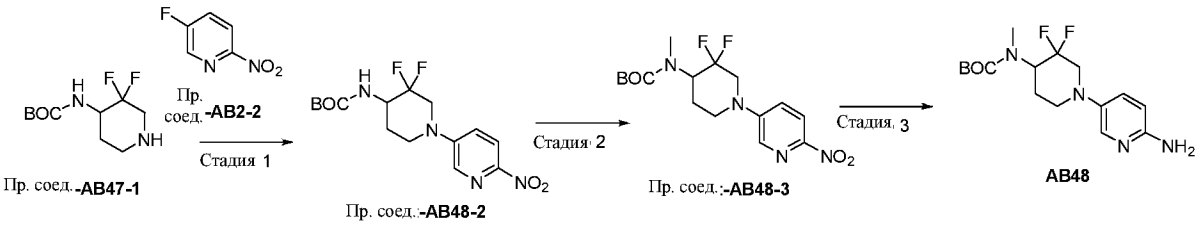
Стадия 1: N^2-(2-(диметиламино)этил)-N^2-метилпиридин-2,6-диамин (AB7)

[00925] Смесь 6-бром-2-амино-пиридина **(Промежуточное соединение AB7-2)** (500 мг, 2,89 ммоль), *N, N, N'*-триметилэтилендиамина **(Промежуточное соединение AB7-1)** (591 мг, 5,78 ммоль) и карбоната цезия (1,41 г, 4,33 ммоль) в NMP (10 мл) нагревали при 200 °C

в течение 20 мин, используя микроволновое облучение (Biotage Initiator®). Смесь вливали в воду и подвергали экстракции посредством EtOAc (3x). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-20% MeOH в ДХМ, затем 1:1 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB7)** (581 мг, колич.) в виде остатка красного/оранжевого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) 7,22 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 5,85 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 5,77 (d, J = 7,9 Гц, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 3,61 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 2,98 (s, 3 H), 2,46 (t, J = 7,5 Гц, 2 H), 2,29 (s, 6 H)

Синтез *трет*-бутил-(1-(6-аминопиридин-3-ил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)(метил)карбамата (Промежуточное соединение AB48)-Способ H1



Стадия 1: *трет*-бутил-(3,3-дифтор-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)карбамат (Промежуточное соединение AB48-2)

[00926] Стадия 1 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединение AB1 - Способ A1, Стадия 1**, используя 4-(Boc-амино)-3,3-дифторпиперидин **(Промежуточное соединение AB48-1),** в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB48-2)** в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,20-8,16 (m, 2 H), 7,28 (dd, J = 2,1, 8,3 Гц, 1 H), 4,80 (s, 1 H), 4,23-4,16 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 2,3, 13,7 Гц, 1 H), 3,39-3,27 (m, 1 H), 3,24-3,16 (m, 1 H), 2,22-2,14 (m, 1 H), 1,79 (ddt, J = 4,1, 12,7, 12,5 Гц, 1 H).

Стадия 2: *трет*-бутил-(3,3-дифтор-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-ил)(метил)карбамат (Промежуточное соединение AB48-3)

[00927] Раствор *трет*-бутил-(3,3-дифтор-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-4-

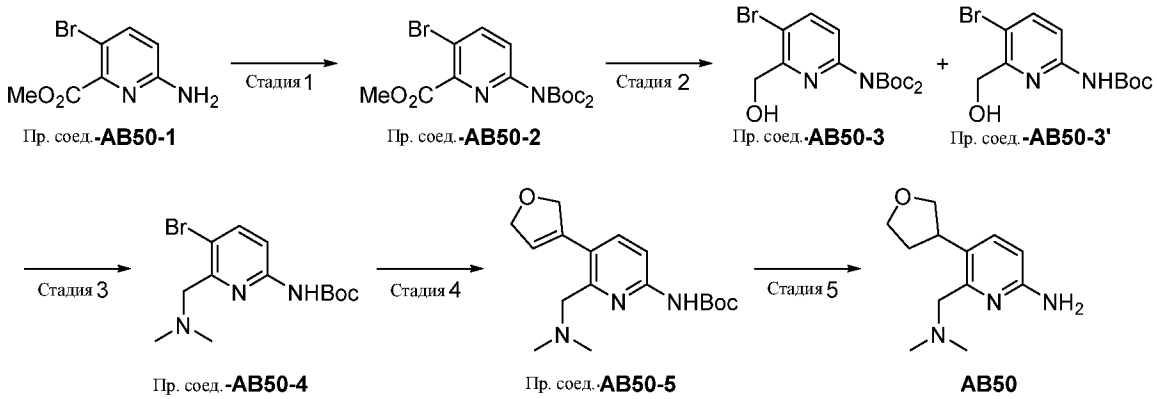
ил)карбамата **(Промежуточное соединение AB48-2)** (370 мг, 1,03 ммоль) и иодметана (161 мг, 1,14 ммоль) в ДМФА (3 мл) обрабатывали посредством гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 45 мг, 1,14 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 ч, реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и подвергали экстракции посредством EtOAc (2x). Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 10-70% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB48-3)** (274 мг, 71%) в виде желтого твердого вещества.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,20-8,17 (m, 2 H), 7,31-7,27 (m, 1 H), 4,78-4,77 (m, 1 H), 3,36-3,19 (m, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,23-2,16 (m, 1 H), 1,94-1,93 (m, 1 H), 1,59 (s, 1 H).

Стадия 3: трет-бутил-(1-(6-аминопиридин-3-ил)-3,3-дифторпиперидин-4-ил)(метил)карбамат (AB48)

Стадию 3 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB1** – Способ A, Стадия 2, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**AB48**) (258 мг) в виде остатка желтого цвета, который применяли неочищенным в последующих реакциях.

Синтез 6-((диметиламино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AB50)-Способ I1



Пр. соед.-**AB50-1** Пр. соед.-**AB50-2** Пр. соед.-**AB50-3** Пр. соед.-**AB50-3'**

Пр. соед.-**AB50-4** Пр. соед.-**AB50-5** **AB50**

Стадия 1: Метил 6-(*бис*(*трет*-бутоксикарбонил)амино)-3-бромпиколинат (Промежуточное соединение AB50-2)

[00928] Раствор метил 6-амино-3-бромпиколината **(Промежуточное соединение AB50-1)** (2,00 г, 8,7 ммоль) и DMAP (0,21 г, 1,7 ммоль) в ТГФ (50 мл) охлаждали до 0 °C,

порциями добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,27 г, 10,4 ммоль) и затем нагревали при 60 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем порциями добавляли дополнительно ди-*трет*-бутилдикарбонат (2,27 г, 10,4 ммоль) и нагревали при 60 °C в течение 5 ч. После охлаждения до комнатной температуры, растворитель удаляли под вакуумом и остаток распределяли между EtOAc (3 x 30 мл) и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл). Объединенную органическую фазу промывали солевым раствором (20 мл), пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-30% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB50-2)** (3,37 г, 7,8 ммоль, 90%) в виде бесцветного масла, которое затвердевало при выдерживании и превращалось в белое твердое вещество.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,98 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,33 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 3,96 (s, 3 H), 1,46 (s, 18 H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-(5-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)(*трет*-бутоксикарбонил)карбамат (Промежуточное соединение AB50-3) и *трет*-бутил-(5-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение AB50-3')

[00929] К раствору **Промежуточного соединения AB50-2)** (3,37 г, 7,8 ммоль) в этаноле (40 мл) добавляли борогидрид натрия (0,89 г, 23,4 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь гасили по каплям водой (10 мл), и этанол удаляли под вакуумом. Остаток подвергали экстракции посредством EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (10 мл), пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-50% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали 1:1 неразделимую смесь **Промежуточного соединения AB50-3)** и **(Промежуточного соединения AB50-3')** (1,86 г) в виде маслянистого твердого вещества белого цвета.

[00930] ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,87 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,82-7,76 (m, 2 H), 7,23 (s, 1 H), 7,19 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 4,72 (d, J = 4,4 Гц, 2 H), 4,66 (d, J = 4,6 Гц, 2 H), 3,88 (t, J = 4,8 Гц, 1 H), 3,86 (t, J = 4,9 Гц, 1 H), 1,53 (s, 9 H), 1,48 (s, 18 H) – 1:1 смесь *ди*-Boc и *моно*-Boc

Стадия 3: *трет*-Бутил (5-бром-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение AB50-4)

[00931] К раствору смеси **Промежуточного соединения AB50-3** и **Промежуточного соединения AB50-3'** (1,77 г, 4,9 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) при 0 °C добавляли DIPEA (3,1 мл, 17,6 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,68 мл, 8,8 ммоль). После перемешивания в течение 20 мин при 0 °C, затем нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 ч, реакционную смесь гасили водой (40 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (3 x 40 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали под вакуумом. Остаток растворяли в ацетонитриле (35 мл), обрабатывали диметиламина гидрохлоридом (4,29 г, 52,7 ммоль) и карбонатом калия (7,28 г, 52,7 ммоль) и нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-100% EtOAc в циклогексане, затем 0-10% 7 н. метанольного раствора аммиака в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB50-4)** (1,16 г, 71%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,76 (d, J=8,6 Гц, 1H), 7,72 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,37 (s, 1 H), 3,60 (s, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 1,51 (s, 9 H).

Стадия 4: *трет*-Бутил (5-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение AB50-5)

[00932] Смесь **Промежуточного соединения AB50-4** (1,16 г, 3,5 ммоль), 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,76 г, 3,9 ммоль), XPhos-Pd-Gen4 (0,30 г, 0,35 ммоль), XPhos (0,17 г, 0,35 ммоль) и трехосновного фосфата калия (1,49 г, 7,0 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (17 мл) и водой (2 мл), дегазировали азотом. После нагревания при 110 °C, используя микроволновое облучение (Biotage Initiator®) в течение 1 ч, охлажденную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (40 мл), пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-20% 7 н. метанольного раствора аммиака в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB50-5)**

(737 мг, 66%) в виде желтого масла.

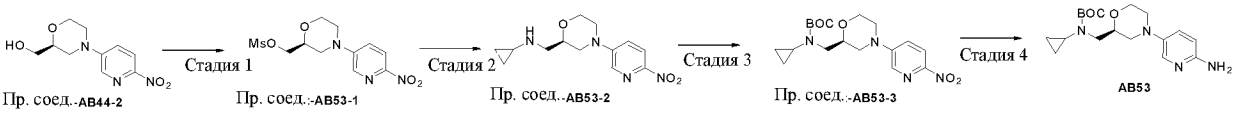
^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,80 (d, J=8,3 Гц, 1 H), 7,45 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 4,88 (s, 4 H), 3,47 (s, 2 H), 2,26 (s, 6 H), 1,51 (s, 9 H).

Стадия 5: 6-((Диметиламино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-амин (AB50)

[00933] Раствор **Промежуточного соединения AB50-5)** (470 мг, 1,5 ммоль) в метаноле (5 мл) и этаноле (15 мл) обрабатывали посредством 10% палладия на угле (157 мг, 10 моль%). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре в течение 36 ч реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт растворяли в ДХМ (5 мл), обрабатывали по каплям трифторуксусной кислотой (3,0 мл, 39,2 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель удаляли под вакуумом, и остаток очищали с помощью картриджа Isolute® SCX-2, элюируя с использованием 0-10% метанола/ДХМ затем 10% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(AB50)** (276 мг, 85%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,40 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 6,43 (d, J=8,1 Гц, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 4,08 - 4,00 (m, 2 H), 3,90 (td, J=7,6, 8,6 Гц, 1 H), 3,81 - 3,73 (m, 1 H), 3,62 (dd, J=6,6, 8,3 Гц, 1 H), 3,51 (d, J=12,4 Гц, 1 H), 3,42 (d, J=12,4 Гц, 1 H), 2,36 - 2,26 (m, 1 H), 2,25 (s, 6 H), 1,91 - 1,81 (m, 1 H).

Синтез *трет*-бутил-(*S*)-((4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метил)(циклопропил)карбамата (Промежуточное соединение AB53)-Способ J1



[00934] **Промежуточное соединение AB45-2** получали следуя аналогичной методике для **Промежуточного соединения AB1 - Способ A1, Стадия 1**, используя (*S*)-морфолин-2-илметанол.

Стадия 1: (*S*)-(4-(6-Нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метил-метансульфонат (Промежуточное соединение AB53-1)

[00935] Раствор (*S*)-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метанола

(Промежуточное соединение AB44-2) (600 мг, 2,51 ммоль) и *N,N*-диизопропилэтиламина (2,2 мл, 12,54 ммоль) в ацетонитриле (25 мл) при 0 °C обрабатывали по каплям метансульфонилхлоридом (0,58 мл, 7,52 ммоль). Через 1,5 ч реакционную смесь гасили водой и подвергали экстракции посредством EtOAc (3x). Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB53-1)** (700 мг, 88%) в виде твердого вещества оранжевого цвета, которое применяли как есть в последующих реакциях.

Стадия 2: (*R*)-*N*-((4-(6-Нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метил)циклопропанамин (Промежуточное соединение AB53-2)

[00936] Смесь *S*)-(4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метилметансульфоната **(Промежуточное соединение AB53-1)** (700 мг, 2,21 ммоль), циклопропиламина (0,76 мл, 11,03 ммоль) и карбоната калия (915 мг, 6,62 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). После перемешивания при 80 °C в течение 16 ч, охлажденную реакционную смесь фильтровали, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-20% метанол в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB53-2)** (720 мг, колич.) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,32 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 8,23 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 3,4, 9,2 Гц, 1 H), 4,05 (d, J = 11,9 Гц, 2 H), 3,94 (d, J = 12,1 Гц, 1 H), 3,70-3,63 (m, 2 H), 3,06 (ddd, J = 12,2, 12,2, 4,2 Гц, 1 H), 2,82-2,76 (m, 3 H), 2,17 (ddd, J = 3,5, 6,5, 10,0 Гц, 1 H), 0,42 (ddd, J = 6,4, 6,4, 4,4 Гц, 2 H), 0,28 (ddd, J = 3,6, 3,6, 6,2 Гц, 2 H).

Стадия 3: *трет*-Бутил-(*S*)-циклопропил((4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метил)карбамат (Промежуточное соединение AB53-3)

[00937] Раствор (*R*)-*N*-((4-(6-нитропиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метил)циклопропанамина **(Промежуточное соединение AB53-2)** (800 мг, 2,87 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (721 мг, 3,31 ммоль), DMAP (35 мг, 0,287 ммоль) и триэтиламина (0,76 мл, 8,62 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, органическую фазу сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью картриджа Isolute® SCX-2, элюируя с использованием ДХМ, в

результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB53-3)** (907 мг, колич.) в виде желтого масла.

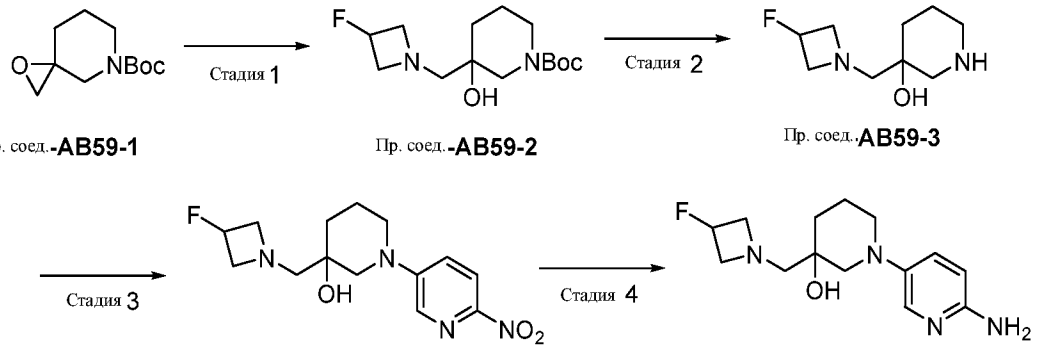
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,30 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 8,24 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 7,55 (dd, J = 3,2, 9,5 Гц, 1 H), 4,06 (dd, J = 12,1, 20,8 Гц, 2 H), 3,96-3,91 (m, 2 H), 3,83 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 3,67 (t, J = 11,1 Гц, 2 H), 3,15-3,05 (m, 1 H), 2,82 (dd, J = 11,7, 11,7 Гц, 1 H), 2,66-2,61 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 0,75 (d, J = 5,4 Гц, 2 H), 0,70-0,67 (m, 1 H), 0,62-0,59 (m, 1 H).

Стадия 4: *трет*-Бутил-(*S*)-((4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)метил)(циклопропил)карбамат (AB53)

[00938] Стадию 4 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB1 – Способ A1, Стадия 2**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,64 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,22 (dd, J = 3,3, 8,9 Гц, 1 H), 6,47 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 5,49 (s, 2 H), 3,97-3,91 (m, 3 H), 3,83-3,78 (m, 1 H), 3,71-3,61 (m, 2 H), 3,33-3,28 (m, 2 H), 2,64 (ddd, J = 11,4, 11, 4, 3,7 Гц, 1 H), 2,37 (t, J = 9,3 Гц, 1 H), 1,46 (s, 9 H), 0,74 (d, J = 8,5 Гц, 2 H), 0,67-0,63 (m, 1 H), 0,60-0,57 (m, 1 H).

Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AB59)-Способ K1



Пр. соед.-**AB59-1** Пр. соед.-**AB59-2** Пр. соед.-**AB59-3**

Пр. соед.-**AB59-4** **AB59**

Стадия 1: трет-бутил-3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение AB59-2)

[00939] К раствору трет-бутил-1-окса-5-азаспиро[2,5]октан-5-карбоксилата (1,0 г, 4,6 ммоль) и 3-фторазетидина гидрохлорида (1,05 г, 9,3 ммоль) в этаноле (15 мл) и воде (1,7 мл) добавляли триэтиламин (2 мл, 14,0 ммоль). После нагревания при 100 °C, используя микроволновое облучение (Biotage Initiator®) в течение 3 ч, смесь концентрировали под

вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-10% 7 н. метанольного раствора аммиака в EtOAc/циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB59-2)** (1,08 г, 80%) в виде бледно-желтого масла.

[00940] ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 5,22-5,00 (m, 1 H), 3,86-3,72 (m, 2 H), 3,42-3,39 (m, 1 H), 3,33 (ddd, J = 4,1, 6,7, 9,7 Гц, 2 H), 3,27-3,22 (m, 1 H), 3,11 (s, 2 H), 2,60 (d, J = 12,9 Гц, 1 H), 2,46 (d, J = 13,3 Гц, 1 H), 1,77-1,71 (m, 2 H), 1,62-1,54 (m, 2 H).

Стадия 2: 3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)пиперидин-3-ол (Промежуточное соединение AB59-3)

[00941] К перемешиваемому раствору трет-бутил-3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (**Промежуточное соединение AB59-2**) (1,28 г, 4,4 ммоль) в ДХМ (11 мл) при 0 °C добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). После перемешивания в течение 4 ч давали возможность нагреться до комнатной температуры, смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью картриджа Isolute® SCX-2, элюируя с использованием 20% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение AB59-3**) (790 мг, 94%) в виде желтого масла.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 5,21-5,00 (m, 1 H), 3,79-3,69 (m, 2 H), 3,48 (s, 1 H), 3,38-3,25 (m, 2 H), 2,97 (d, J = 12,4 Гц, 1 H), 2,77 (d, J = 12,4 Гц, 1 H), 2,60-2,51 (m, 2 H), 2,50 (d, J = 2,9 Гц, 2 H), 1,79 (ddd, J = 7,9, 3,7, 25,1 Гц, 1 H), 1,63-1,55 (m, 1 H), 1,54-1,46 (m, 1 H), 1,39-1,30 (m, 1 H).

Стадия 3: 3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-1-(6-нитропиридин-3-ил)пиперидин-3-ол (Промежуточное соединение AB59-4)

[00942] Стадия 3 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB2 - Способ B1, Стадия 1.**

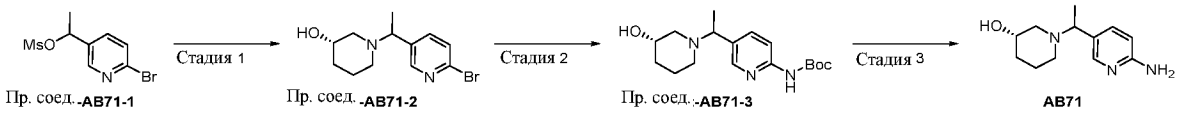
[00943] ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,14 (dd, J = 3,0, 6,1 Гц, 2 H), 7,20 (dd, J = 3,2, 9,2 Гц, 1 H), 5,25-5,05 (m, 1 H), 3,85-3,74 (m, 2 H), 3,69-3,61 (m, 1 H), 3,50-3,35 (m, 3 H), 3,26-3,14 (m, 2 H), 2,89 (s, 1 H), 2,65 (d, J = 13,1 Гц, 1 H), 2,55 (d, J = 13,1 Гц, 1 H), 2,03-1,92 (m, 1 H), 1,73-1,66 (m, 2 H).

Стадия 4: Синтез 1-(6-аминопиридин-3-ил)-3-((3-фторазетидин-1-ил)метил)пиперидин-3-ола (AB59)

[00944] **Стадию 4** выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB1 – Способ A1, Стадия 2**.

^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,16-8,12 (m, 2 H), 7,25-7,20 (m, 1 H), 5,26-5,07 (m, 1 H), 3,68-3,61 (m, 1 H), 3,54 (d, J = 13,1 Гц, 1 H), 3,28-3,21 (m, 2 H), 3,11-2,94 (m, 4 H), 2,74-2,69 (m, 2 H), 2,59 (dd, J = 1,5, 13,6 Гц, 1 H), 2,18-1,96 (m, 3 H), 1,80-1,61 (m, 3 H).

Синтез 3*S*)-1-(1-(6-аминопиридин-3-ил)этил)пиперидин-3-ола (Промежуточное соединение AB71)-Способ L1



Пр. соед. -AB71-1 Пр. соед. -AB71-2 Пр. соед. -AB71-3 AB71

[00945] 1-(6-бромпиридин-3-ил)этилметансульфонат **(Промежуточное соединение AB71-1)** получали как описано в US20200038378.

Стадия 1: (3*S*)-1-(1-(6-бромпиридин-3-ил)этил)пиперидин-3-ол (Промежуточное соединение AB71-2)

[00946] **Стадия 1** выполняли в соответствии с методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB53 - Способ J1, Стадия 2**, используя (*S*)-пиперидин-3-ол.

^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,31 (s, 1 H), 7,68 (dd, J = 2,5, 8,2 Гц, 1 H), 7,60 (dd, J = 2,6, 8,0 Гц, 1 H), 4,54 (dd, J = 5,1, 9,5 Гц, 1 H), 3,60 (ddd, J = 6,7, 13,6, 18,7 Гц, 1 H), 3,47-3,36 (m, 1 H), 2,76 (ddd, J = 11,9, 11,9, 4,0 Гц, 1 H), 2,69 (dd, J = 3,7, 10,0 Гц, 1 H), 2,56 (d, J = 11,2 Гц, 1 H), 1,85-1,71 (m, 1 H), 1,66-1,58 (m, 1 H), 1,38 (td, J = 3,1, 11,2 Гц, 1 H), 1,28 (d, J = 6,9 Гц, 3 H), 1,05-0,91 (m, 1 H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-(5-(1-((*S*)-3-гидроксипиперидин-1-ил)этил)пиридин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение AB71-3)

[00947] **Стадию 2** выполняли в соответствии с методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB6 - Способ F1, Стадия 1**, используя *трет*-бутил карбамат.

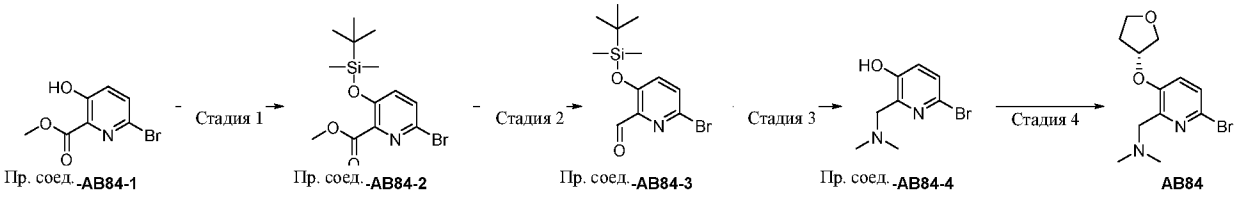
^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,68 (s, 1 H), 8,12 (dd, J = 2,4, 2,4 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,63 (td, J = 2,1, 8,9 Гц, 1 H), 4,56-4,49 (m, 1 H), 3,56-3,49 (m, 1 H), 3,44-3,37 (m, 1 H),

2,77-2,67 (m, 2 H), 2,59 (d, J = 10,5 Гц, 1 H), 1,79-1,73 (m, 2 H), 1,63-1,56 (m, 2 H), 1,46 (s, 9 H), 1,28 (d, J = 6,7 Гц, 6 H).

Стадия 3: (3*S*)-1-(1-(6-аминопиридин-3-ил)этил)пиперидин-3-ол (AB71)

[00948] **Стадия 3** выполняли в соответствии с методикой, описанной для **Промежуточного соединения AB50 - Способ I1, Стадия 5** [только обработка ТФУ/ДХМ], в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**AB71**) в виде остатка желтого цвета, которое применяли неочищенным в последующих реакциях.

Синтез (*R*)-1-(6-бром-3-((ТГФ-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-*N*,*N*-диметилметанамина (Промежуточное соединение AB84)-Способ M1



Стадия 1: Метил-6-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиколинат (Промежуточное соединение AB84-2)

[00949] Смесь метил-6-бром-3-гидроксипиридин-2-карбоксилата **(Промежуточное соединение AB84-1)** (2,50 г, 10 77 ммоль), TBDMSCl (2,44 г, 16,16 ммоль) и имидазола (1,10 г, 16,16 ммоль) в ДХМ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли ДХМ и промывали водой. Органический раствор промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB84-2)** (3,21 г, 9,27 ммоль) в виде бледно-желтого масла, которое применяли неочищенным в последующих реакциях.

Стадия 2: 6-Бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиколинальдегид (Промежуточное соединение AB84-3)

[00950] Раствор метил-6-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиколината **(Промежуточное соединение AB84-2)** (3,20 г, 9,24 ммоль) в ДХМ (30 мл) при -78 °C в атмосфере азота обрабатывали по каплям DIBAL-H (1,5M раствор в толуоле, 13,6 мл, 20,33 ммоль). После перемешивания на холоде в течение 3 ч, реакционную смесь гасили сегнетовой солью (насыщенное раствор), разбавляли ДХМ и перемешивали при

комнатной температуре в течение 20 мин. Гель удаляли путем фильтрации через Celite® и фильтрат отделяли. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB84-3)** как смесь желаемого продукта и некоторого продукта с потерей TBS-защитной группы (3,01 г). Переносили на следующую стадию в виде смеси.

Стадия 3: 6-Бром-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ол (Промежуточное соединение AB84-4)

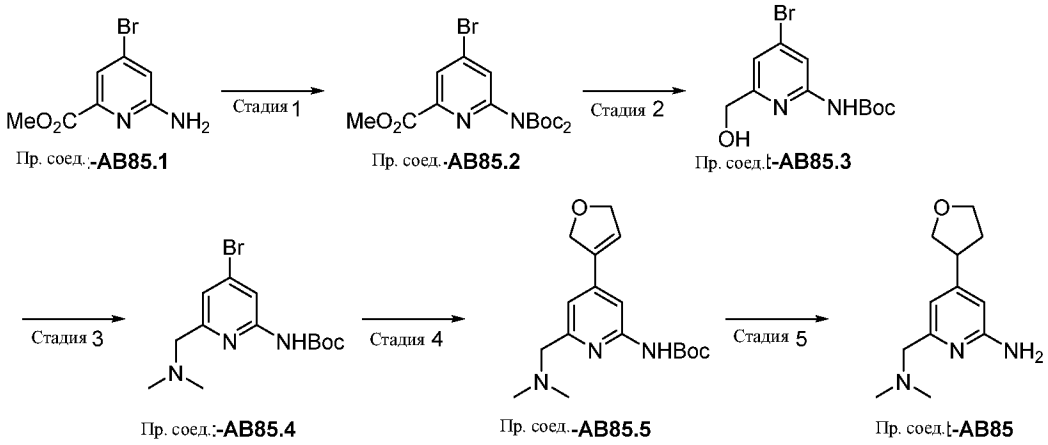
[00951] Раствор 6-бром-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пиколинальдегида **(Промежуточное соединение AB84-3)** (3,00 г, 9,49 ммоль) и диметиламина (2М раствора в ТГФ, 9,5 мл, 18,97 ммоль) в ДХМ/MeOH (6:1, 35 мл), с добавлением осушающего агента $MgSO_4$, обрабатывали посредством триацетоксиборогидрида натрия (3,02 г, 14,23 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 часов реакционную смесь всухую загружали в одноразовые колонки для жидкостно-жидкостной экстракции ISOLUTE® HM-N и очищали на колонке (градиент элюирования: 0-10% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение AB84-4)** (1,14 г, 4,94 ммоль) в виде масла оранжевого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,24 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 3,84 (s, 2 H), 2,38 (s, 6 H).

Стадия 4: (*R*)-1-(6-Бром-3-((ТГФ-3-ил)окси)пиридин-2-ил)-N,N-диметилметанамин (AB84)

[00952] Раствор 6-бром-2-((диметиламино)метил)пиридин-3-ола **(Промежуточное соединение AB84-4)** (350 мг, 1,51 ммоль) и (*R*)-(-)-3-гидрокси-ТГФ (200 мг, 2,27 ммоль) в ТГФ (10 мл) в атмосфере азота обрабатывали посредством трифенилфосфина (675 мг, 2,57 ммоль), затем по каплям добавляли диэтилазодикарбоксилат (528 мг, 3,03 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч добавляли раствор 2 н. гидроксид натрия. После перемешивания в течение 30 мин, смесь разбавляли водой и подвергали экстракции посредством EtOAc (2x). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования: 0-10% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ), в результате чего получали масло оранжевого цвета и затем картриджем Isolute® SCX-2, элюируя с

использованием MeOH затем 7 н. метанольным аммиаком в ДХМ (1:1), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(AB84)** (370 мг, 1,23 ммоль) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,32 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 4,93 (ddd, J = 2,0, 4,2, 8,2 Гц, 1 H), 4,04-3,92 (m, 4 H), 3,59 (s, 2 H), 2,34 (s, 6 H), 2,32-2,10 (m, 2 H).

Синтез 6-((диметиламино)метил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-амина (Промежуточное соединение AB85)



Стадия 1: метил 6-(бис(трет-бутоксикарбонил)амино)-4-бромпиколината (Промежуточное соединение-AB85.2)

[00953] К раствору метил 6-амино-4-бром-пиридин-2-карбоксилата (2,00 г, 8,66 ммоль, 1,00 экв.) -(Промежуточное соединение-**AB85.1**) в ТГФ (60,00 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (3,0 мл, 21,6 ммоль, 2,50 экв.), Ди-трет-бутил декарбонат (4,0 мл, 17,3 ммоль, 2,00 экв.) и DMAP (0,21 г, 1,73 ммоль, 0,200 экв.). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин и затем при комнатной температуре 4 ч, растворитель удаляли под вакуумом и неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-5% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение-AB85.2)** (3,51 г, 8,13 ммоль, 94%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,20 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 8,18 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 3,94 (s, 3 H), 1,46 (s, 18 H).

Стадия 2: трет-бутил-(4-бром-6-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение-AB85.3)

[00954] Раствор Промежуточного соединения-**AB85.2** (3,51 г, 8,13 ммоль) в этаноле (80 мл) порциями обрабатывали борогидридом натрия (1,22 г, 32,5 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин и затем перемешивания при 70°C в течение 2 ч, охлажденную реакционную смесь гасили по каплям добавлением воды (30 мл), и этанол удаляли под вакуумом. Остаток подвергали экстракции посредством EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом , в результате чего получали указанное в заголовке соединение (Промежуточное соединение-**AB85.3)** (2,34 г, 7,71 ммоль, 95%) в виде желтого масла. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,10 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 1,3 Гц, 1 H), 7,33 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 5,56 (t, J = 5,9 Гц, 1 H), 4,50 (d, J = 5,7 Гц, 2 H), 1,51 (s, 9 H).

Стадия 3: трет-бутил-(4-бром-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение-AB85.4)

[00955] К раствору **Промежуточного соединения-AB85.3** (2,34 г, 7,72 ммоль) и DIPEA (5,4 мл, 30,9 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) при 0 °C добавляли метансульфонилхлорид (1,2 мл, 15,4 ммоль). После перемешивания в течение 20 минут при 0 °C и затем при комнатной температуре в течение 1,5 ч, реакционную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором, пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали под вакуумом.

[00956] К остатку, растворенному в ацетонитриле (60 мл), добавляли диметиламин (2M раствора в ТГФ, 11,5 мл, 23,157 ммоль) и карбонат калия (3,2 г, 23,157 ммоль). После перемешивания с обратным холодильником в течение 3 ч, реакционную смесь охлаждали, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 40 мл). Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-20% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение-AB85.4** (1,37 г, 54%) в виде коричневого твердого вещества.^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,12 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 7,31 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 3,46 (s, 2 H), 2,24 (s, 6 H), 1,51 (s, 9 H).

Стадия 4: трет-бутил-(4-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)карбамат (Промежуточное соединение-AB85.5)

[00957] К смеси **Промежуточного соединения-AB85.4** (1,37 г, 4,15 ммоль) в 1,4-диоксане (25,0 мл) и воде (4 мл) добавляли 2-(2,5-дигидрофуран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,89 г, 4,56 ммоль), XPhos-Pd-Gen2 (0,32 г, 0,415 ммоль), XPhos (0,20 г, 0,415 ммоль) и трехосновный фосфат калия (2,64 г, 12,4 ммоль). После дегазирования посредством азота и перемешивания при 80 °C в течение 3 ч, охлажденную смесь разбавляли водой (30 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (3 x 40 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором (50 мл) сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-100% EtOAc в циклогексана, затем 0-10% 7 н. метанольного раствора аммиака в EtOAc), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **Промежуточное соединение-AB85.5** (1,12 г, 3,51 ммоль, 85%) в виде масла оранжевого цвета.

[00958] ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,81 (s, 1 H), 7,66 (s, 1 H), 7,14 (s, 1 H), 6,77 (t, J = 2,0 Гц, 1 H), 4,97-4,92 (m, 2 H), 4,83-4,77 (m, 2 H), 3,45 (s, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 1,51 (s, 9 H).

Стадия 5: 6-((диметиламино)метил)-4-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-амин (AB85)

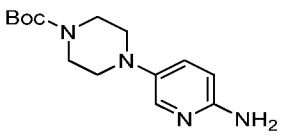
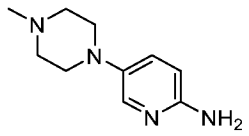
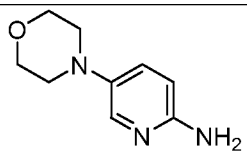
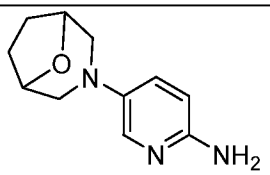
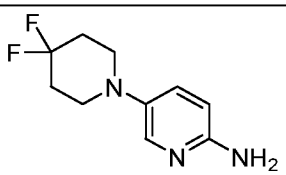
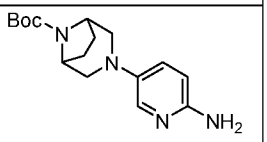
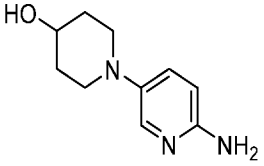
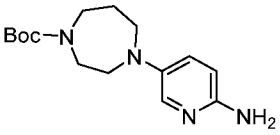
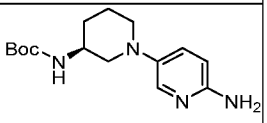
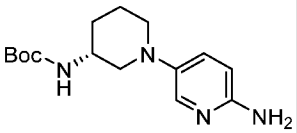
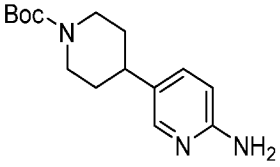
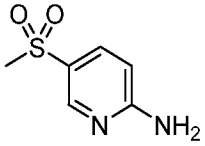
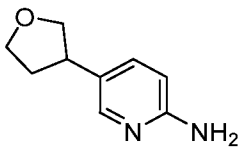
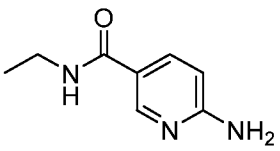
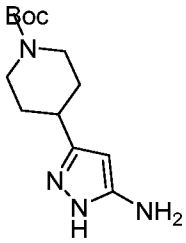
[00959] К раствору **Промежуточного соединения-AB85.5** (1,12 г, 3,51 ммоль) в метаноле (5 мл) и этаноле (15 мл) добавляли 10% палладия на угле (373 мг, 10 моль%). После перемешивания в атмосфере газообразного водорода при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через Celite® и концентрировали под вакуумом.

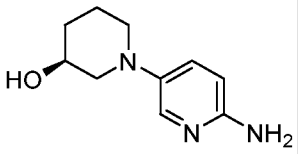
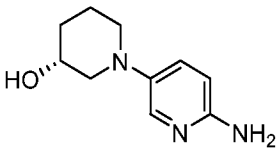
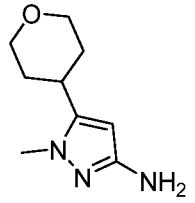
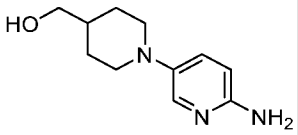
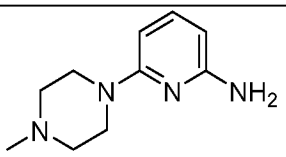
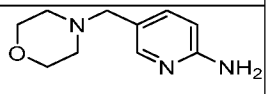
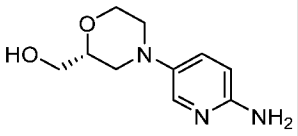
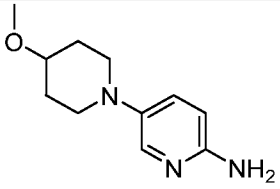
[00960] К раствору восстановленного продукта в ДХМ (15 мл) по каплям добавляли трифторуксусную кислоту (2,7 мл, 35,1 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, растворитель удаляли под вакуумом и неочищенный остаток очищали с помощью картриджа Isolute® SCX-2, элюируя с использованием 0-10% метанола/ ДХМ затем 10% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ. Остаток очищали дополнительно колоночной хроматографией (с использованием градиента элюирования 0-10% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(AB85)** (354 мг, 1,59 ммоль 45%) в виде масла оранжевого цвета. ^{1}H

ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 6,50 (s, 1 H), 6,24 (s, 1 H), 5,81 (s, 2 H), 4,02 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 3,98-3,92 (m, 1 H), 3,84-3,77 (m, 1 H), 3,57 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 3,28 (s, 2 H), 3,25-3,22 (m, 1 H), 2,35-2,27 (m, 1 H), 2,21 (s, 6 H), 1,94-1,87 (m, 1 H).

Следующие промежуточные соединения были коммерчески доступны или получены известными из литературы способами.

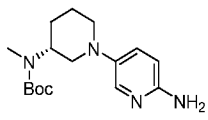
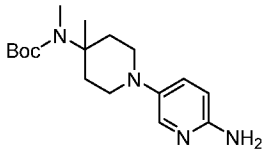
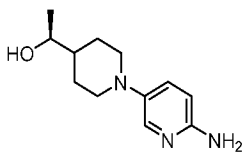
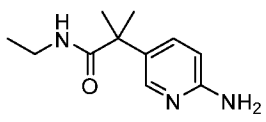
Таблица 3. Дополнительные промежуточные соединения, которые были коммерчески доступны или получены известными из литературы способами.

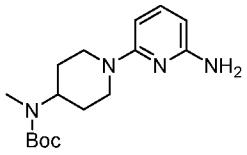
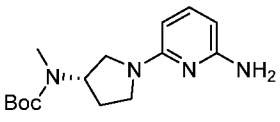
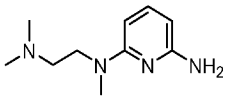
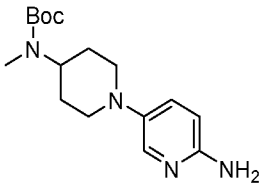
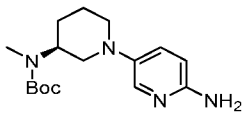
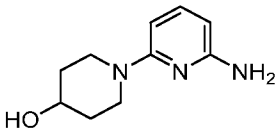
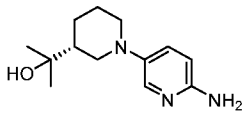
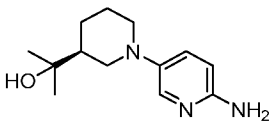
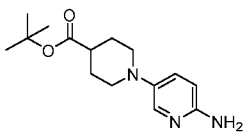
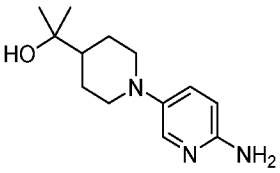
#	СТРУКТУРА	#	СТРУКТУРА	#	СТРУКТУРА
AC8		**AC9**		**AC10**	
AC11		**AC12**		**AC14**	
AC15		**AC16**		**AC17**	
AC18		**AC19**		**AC21**	
AC22		**AC23**		**AC24**	

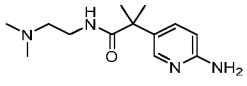
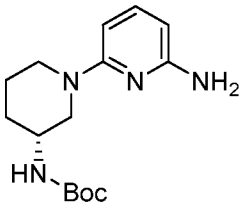
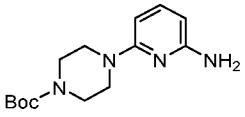
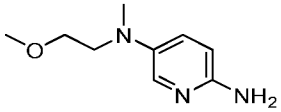
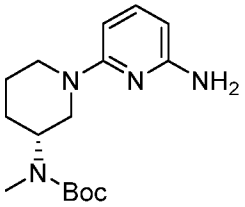
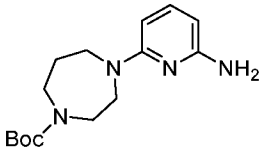
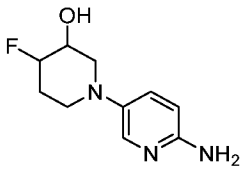
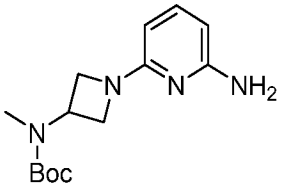
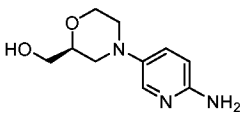
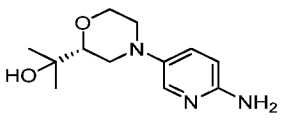
AC25		**AC26**		**AC27**	
AC32		**AC35**		**AC38**	
AC44		**AC49**			

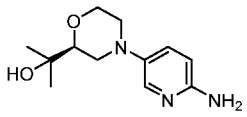
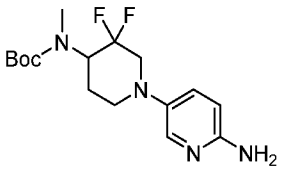
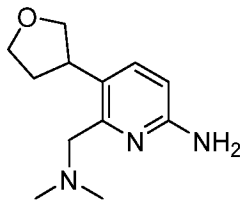
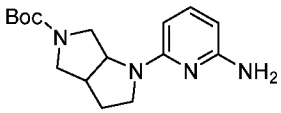
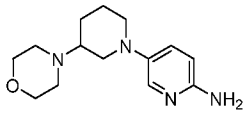
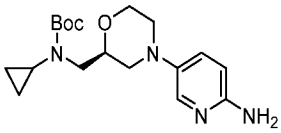
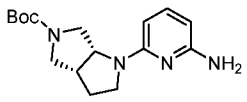
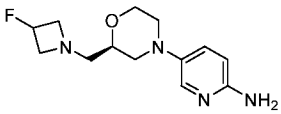
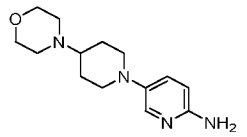
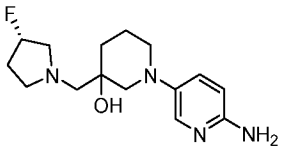
[00961] Следующие ромежуточные соединения получали в соответствии со **Способами A1 - M1** для **Промежуточных соединений** как описано выше.

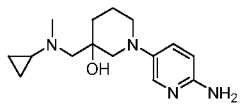
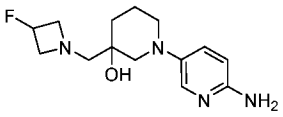
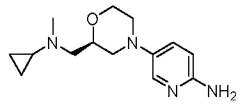
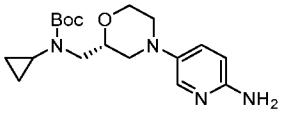
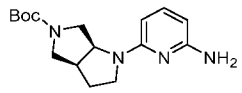
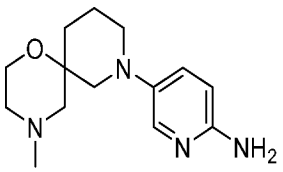
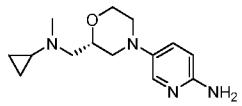
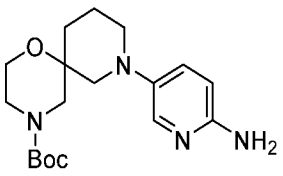
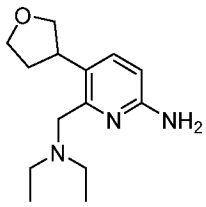
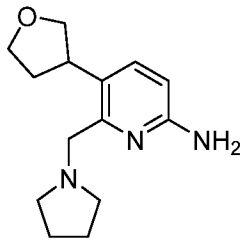
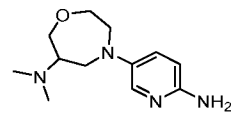
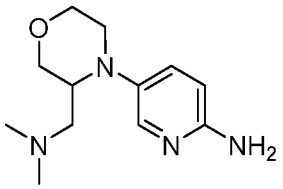
Таблица 4. Промежуточные соединения получали в соответствии со **Способами A1 - M1** для **Промежуточных соединений**.

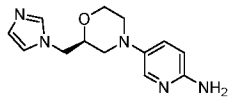
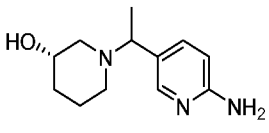
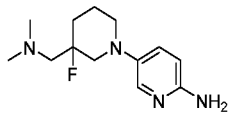
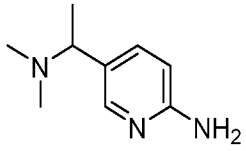
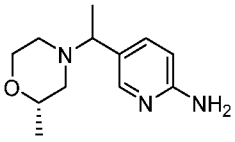
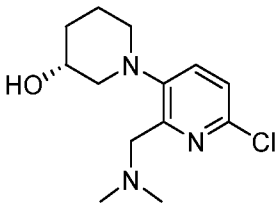
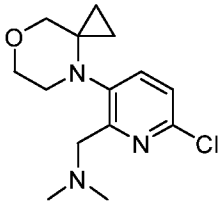
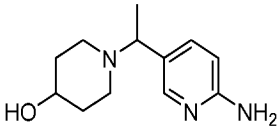
#	СТРУКТУРА	Способ	#	СТРУКТУРА	Способ
AC1		**Способ A1** с использованием (*R*)-*трет*-бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамата	**AC2**		**Способ B1** с использовании ем *трет*-бутил-метил(4-метилпиперидин-4-ил)карбамата
AC3		**Способ C1** с использованием (*R*)-1-(пиперидин-4-ил)этанола	**AC4**		**Способ D1** с использовании ем этиламина

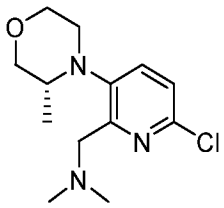
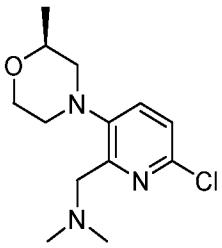
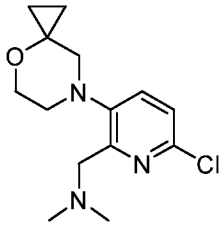
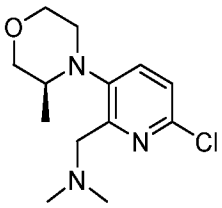
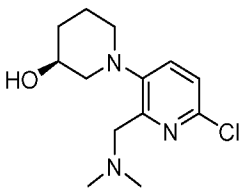
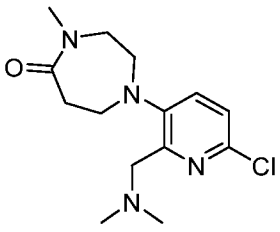
AC5		**Способ E1** с использованием *трет*-бутил-метил(4-пиперидинил)карбамата	**AC6**		**Способ F1** с использованием *трет*-бутил-(*S*)-метил(пирролидин-3-ил)карбамата
AC7		**Способ G1** с использованием *N, N, N'*-триметилэтилендиамина	**AC13**		**Способ A1** с использованием *трет*-бутилметил(4-пиперидинил)карбамата
AC20		**Способ A1,** используя (*S*)-*трет*-бутил-метил(пиперидин-3-ил)карбамат	**AC28**		**Способ E1,** используя 4-гидрокси-пиперидин
AC29		**Способ C1,** используя (*R*)-2-(пиперидин-3-ил)пропан-2-ол	**AC30**		**Способ C1,** используя (*S*)-2-(пиперидин-3-ил)пропан-2-ол
AC31		**Способ C1,** используя *трет*-бутил пиперидин-4-карбоксилат	**AC33**		**Способ C1,** используя 2-(пиперидин-4-ил)пропан-2-ол

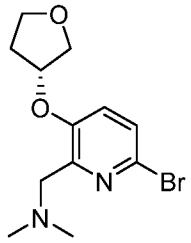
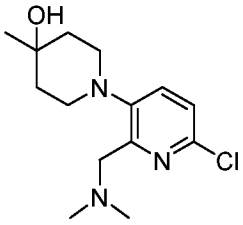
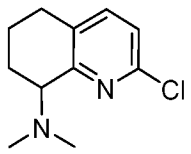
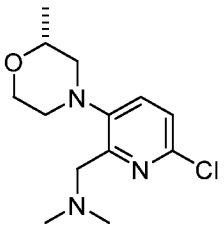
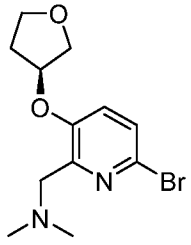
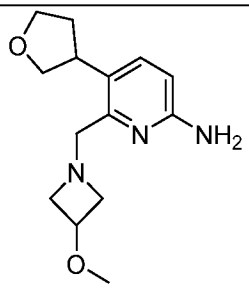
AC34		**Способ D1,** используя *N*,*N*-диметилэтилендиамин	**AC36**		**Способ E1,** используя *трет*-бутил(*R*)-пиперидин-3-илкарбамат
AC37		**Способ E1,** используя *трет*-бутил(*R*)-пиперидин-3-илкарбамат	**AC39**		**Способ A1,** используя 2-метокси-*N*-метилэтан-1-амин
AC40		**Способ E1,** используя *трет*-бутил(*R*)-метил(пиперидин-3-ил)карбамат	**AC41**		**Способ F1,** используя трет-бутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат
AC42		**синтез Промежуточного соединения AA49,** используя *транс*-4-фтор-3-гидроксипиперидин	**AC43**		**Способ F1,** используя *трет*-бутилазетидин-3-ил(метил)карбамат гидрохлорид
AC45		**Способ A1** используя (*S*)-морфолин-2-илметанол	**AC46**		**Способ A1** используя (*R*)-2-(морфолин-2-ил)пропан-2-ол

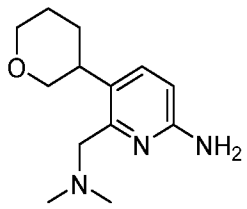
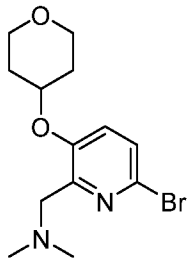
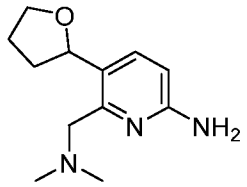
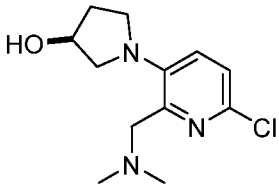
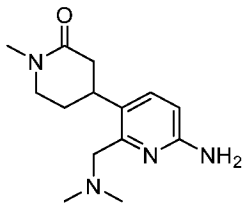
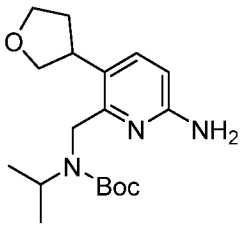
AC47		**Способ A1** используя (*S*)-2-(морфолин-2-ил)пропан-2-ол	**AC48**		**Способ H1,** используя 4-(Boc-амино)-3,3-дифторпиперидин
AC50		**Способ I1** Используя диметиламин	**AC51**		**Способ F1,** используя *трет*-бутилгексагидропирроло[3,4-
AC52		**Способ A1** используя 4-(пиперидин-3-ил) морфолин	**AC53**		**Способ J1,** используя циклопропиламин
AC54		**Способ F1,** используя (3a*R*,6a*R*)-трет-бутилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилат	**AC55**		**Способ J1,** используя 3-фторазетидин
AC56		**Способ A1,** используя 4-(пиперидин-4-ил)морфолин	**AC57**		**Способ K1,** используя (S)-3-фторпирролидин гидрохлорид

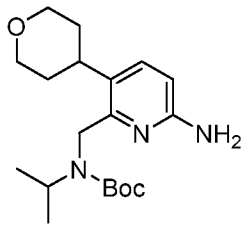
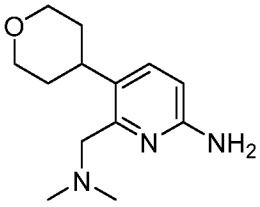
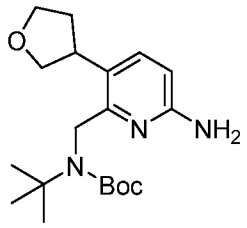
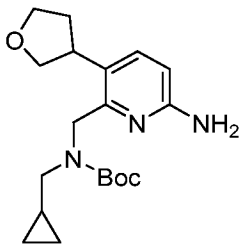
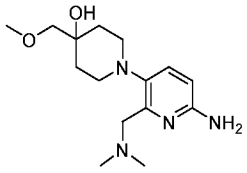
AC58		**Способ K1,** используя N-метилциклопропанамин	**AC59**		**Способ K1,** используя 3-фторазетидин гидрохлорид
AC60		**Способ J1,** используя *N*-метилциклопропанамин	**AC61**		**Способ J1,** используя циклопропанамин
AC62		**Способ F1,** используя (3a*S*,6a*S*)-*трет*-бутилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-5(1H)-карбоксилат	**AC63**		**Способ A1,** используя 4-метил-1-окса-4 8-диазаспиро[5, 5] ундекан
AC64		**Способ J1,** используя *N*-метилциклопропанамин	**AC65**		**Способ A1,** используя 4-Boc-1-окса-4,8-диазаспиро[5, 5]ундекан
AC66		**Способ I1,** используя диэтиламин	**AC67**		**Способ I1,** используя пирролидин
AC68		**Способ A1,** используя *N, N*-диметил-1,4-оксазепан-6-амин	**AC69**		**Способ A1** используя *N,* *N*-диметил(3-морфолинил) метанамин

AC70		**Способ J1,** используя имидазол	**AC71**		**Способ L1,** используя (*S*)-пиперидин-3-ол
AC72		**Способ A1, Стадия 1,** используя (3-фторпиперидин-3-ил) метанол затем **Способ J1**, используя диметиламин	**AC73**		**Способ L1,** используя диметиламин
AC74		**Способ L1,** используя (*S*)-2-метилморфолин	**AC75**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя (R)-пиперидин-3-ол
AC76		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя 7-окса-4-	**AC77**		**Способ L1,** используя 4-гидроксипиперидин

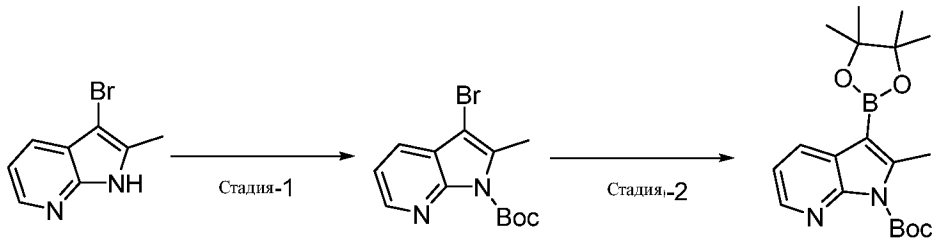
		азаспиро[2,5]октан			
AC78		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя (R)-3-метилморфолин	**AC79**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя (S)-2-метилморфолин
AC80		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя 4-окса-7-азаспиро[2,5]октан	**AC81**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя (S)-3-метилморфолин
AC82		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя (S)-пиперидин-3-ол	**AC83**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,**

					используя 4-метил-1,4-диазепан-5-он
AC84		**Способ M1,** используя (*R*)-(-)-3-гидрокси-ТГФ	**AC85**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя 4-метилпиперидин-4-ол
AC86		**Способ I1, стадия 3,** используя 2-Хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-8-ол	**AC87**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя (R)-2-метилморфолин
AC88		**Способ M1,** используя (*S*)-(-)-3-гидрокси-ТГФ	**AC89**		**Способ I1,** используя 3-метоксиазетидин

AC90		**Способ I1,** используя 2-(5,6-дигидро-2H-пиран-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан	**AC91**		**Способ M1,** используя тетрагидро-2H-пиран-4-ол
AC92		**Способ I1,** используя трибутил(4,5-дигидрофуран-2-ил)станнан (стадию 4 выполняли согласно протоколу, описанному в WO2013086397)	**AC93**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя (S)-пирролидин-3-ол
AC94		**Способ I1,** используя 1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,2,5,6-тетрагидропиридин-2-он	**AC95**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA157,** используя пропан-2-амин

AC96		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA157,** используя пропан-2-амин и 3,4-дигидро-2H-пиран-5-илбороновую кислоту, пинаколовый эфир	**AC97**		**Способ I1,** используя 3,4-дигидро-2H-пиран-5-илбороновую кислоту, пинаколовый эфир
AC98		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA157,** используя 2-метилпропан-2-амин	**AC99**		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA157,** используя циклопропилметанамин
AC100		Смотри методику синтеза для **Промежуточного соединения AA144,** используя 4-(метоксиметил)пиперидин-4-ол			

Синтез трет-бутил-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB11).



Пр. соед. BB11-1 Пр. соед. BB11-2 Пр. соед. BB11

Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-бром-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB11-2)

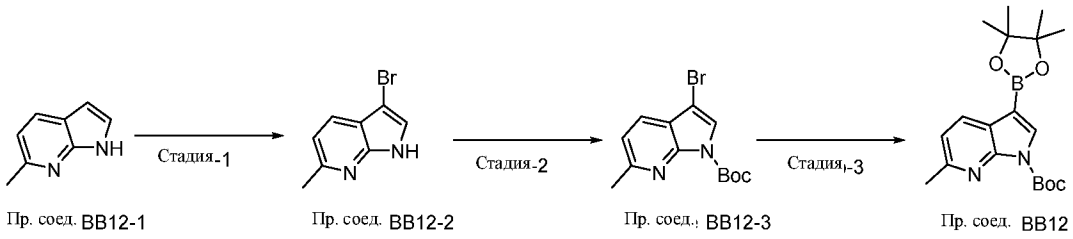
[00962] К раствору **Промежуточного соединения BB11-1** (1,5 г, 7,11 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли триметиламин (2,154 г, 21,32 ммоль, 3,0 экв.), N,N-DMAP (0,086 г, 0,71 ммоль, 0,1 экв.) и Boc-ангидрид (2,324 г, 10,66 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь вливали в ледяную воду (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 15% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB11-2** (1,6 г, 72,35%). МС (ЭР): *m/z* 312,15$[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB11).

[00963] К раствору **Промежуточного соединения BB11-2** (1,0 г, 3,21 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-Октаметил-2,2'-би-(1,3,2-диоксаборолана) (1,8 г, 7,06 ммоль, 2,2 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли ацетат калия (0,63 г, 6,42 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования, используя аргон газ в течение 20 мин, к реакционной смеси добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,147 г, 0,16 ммоль, 0,05 экв.) и трициклогексилфосфин (0,1 г, 0,38 ммоль, 0,12 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 16 ч реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB11** (1,0 г, количественный выход). МС (ЭР): *m/z* 359, 39[M+H]$^+$.

Синтез трет-бутил 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB12).



Пр. соед. BB12-1 Пр. соед. BB12-2 Пр. соед. BB12-3 Пр. соед. BB12

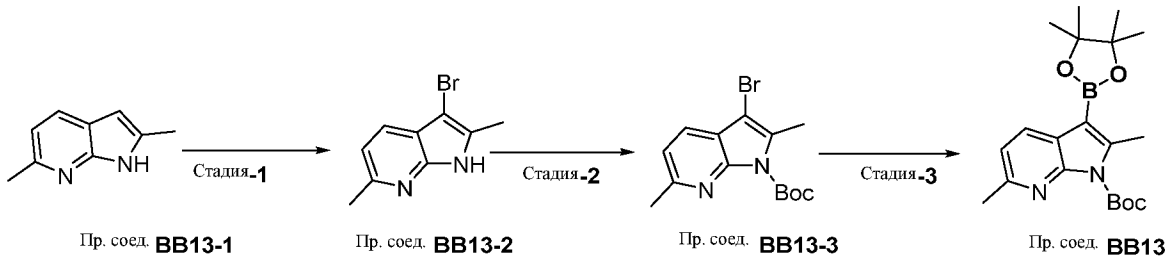
Стадия-1 Синтез 3-бром-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (Промежуточное соединение BB12-2)

[00964] К раствору **Промежуточного соединения BB12-2** (1,0 г, 7,57 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (2,021 г, 11,35 ммоль, 1,5 экв.) и затем соляную кислоту при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 дней реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный бикарбонат натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 x 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 35% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB12-2** (1,5 г, 93,93%), МС (ЭР): *m/z* 211,75[M+H]$^+$.

Стадия-2, 3 Синтез трет-бутил 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB12).

[00965] трет-бутил 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат **(Промежуточное соединение BB12)** получали из 3-бром-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина **(Промежуточное соединение BB12-2)** тем же способом, который описан для трет-бутил-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата **(Общая методика для промежуточного соединения BB11)**. (0,750 г, количественный выход). МС (ЭР): *m/z* 359,74[M+H]$^+$

Синтез трет-бутил-2,6-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB13).



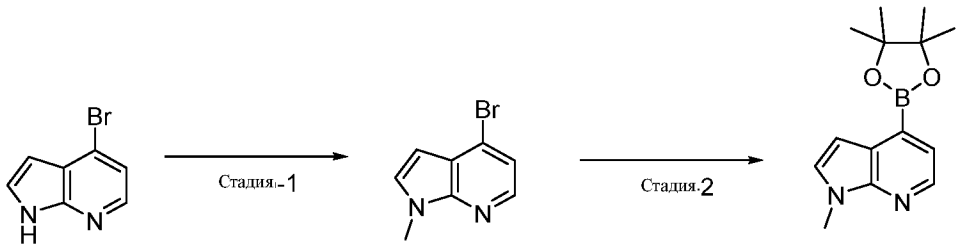
Стадия-1 Синтез 3-бром-2,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (Промежуточное соединение BB13-2).

[00966] К раствору **Промежуточного соединения BB13-1** (5,0 г, 34,240 ммоль) в трет-бутаноле (200 мл) добавляли пиридиний трибромид (12,0 г, 37,670 ммоль, 1,1 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания в течение 4 ч реакционную смесь гасили водой (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (250 мл X 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (300 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB13-2** (6,7 г, 87,63%) МС (ЭР): *m/z* 227 $[M+2]^+$

Стадия-2 3 Синтез трет-бутил-2,6-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB13).

[00967] трет-бутил-2,6-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат **(Промежуточное соединение BB13)** получали из 2,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина **(Промежуточное соединение BB13-1)** тем же способом, который описан для трет-бутил-6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата **(Общая методика для промежуточного соединения BB12)**. (0,16 г, 46,59%). МС (ЭР):71% *m/z* 191,5$[M-100]^+$ (Бороновый эфир) + 25% *m/z* 317,7 $[M-56]^+$ (Бороновая кислота).

Синтез 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (Промежуточное соединение BB14).



Пр. соед. BB14-1 Пр. соед. BB14-2 Пр. соед. BB14

Стадия 1 синтез 4-бром-1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (Промежуточное соединение BB14-2)

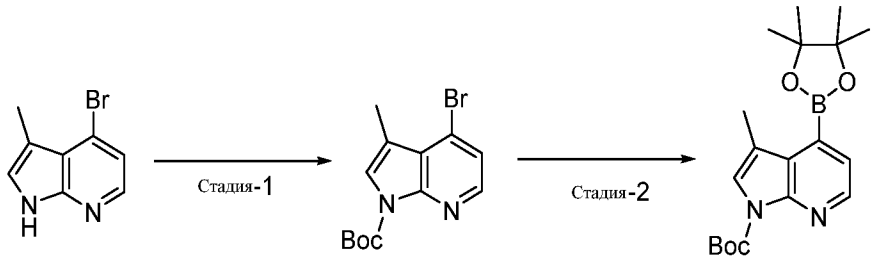
[00968] К раствору 60% гидрида натрия (8,12 г, 0,2030 моль, 2,0 экв.) в ДМФА (100 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли раствор **Промежуточного соединения BB14-1** (20,0 г, 0,0473 моль) в ДМФА (50 мл). После перемешивания при 0°C в течение 30 мин добавляли метилиодид (7,58 мл, 0,121 моль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом (300 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB14-2** (20 г, количественный выход). МС (ЭР): *m/z* 211,50 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,15 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,38(d, 1H),6,45(d,1H),3,90(s,3H).

Стадия 2 синтез 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (Промежуточное соединение BB14)

[00969] К раствору **Промежуточного соединения BB14-2** (10,0 г, 0,047 моль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-(1,3,2-диоксаборолана) (11,99 г, 0,0473 моль) в 1,4-диоксане (100 мл) добавляли ацетат калия (13,09 г, 0,141 моль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования посредством газообразного аргона в течение 20 мин добавляли комплекс [1,1′-Бис(дифенилфосфино) ферроцен]дихлорпалладия(II) ДХМ (3,85 г, 3,85 моль, 0,1 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2,5 ч реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали этилацетатом (250 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 15%

этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB14** (10,5 г, 82%). *m/z* 258,5 (M+H) $^{+1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,32 (d, 1H), 7,61 (d, 1H), 7,36 (d, 1H), 6,71 (d, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,39(m,12H).

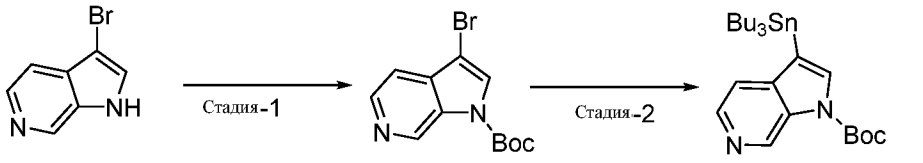
Синтез трет-бутил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB15).



Пр. соед. BB15-1 Пр. соед. BB15-2 Пр. соед.: BB15

[00970] трет-бутил-3-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат **(Промежуточное соединение BB15)** получали из 4-бром-3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина **(Промежуточное соединение BB15-1)** тем же способом, который описан для трет-бутил-2-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата **(Промежуточное соединение BB11).** (0,165 г, 19,85%). МС (ЭР): *m/z* 359,4[M+H]$^+$.

Синтез трет-бутил-3-(трибутилстаннил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилата(Промежуточное соединение BB38).



Пр. соед. BB38-1 Пр. соед. BB38-2 Пр. соед.: BB38

Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB38-2).

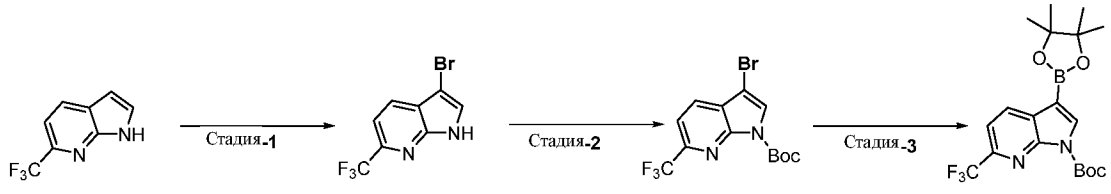
[00971] трет-бутил-3-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилат **(Промежуточное соединение BB38-2)** получали из 3-бром-1H-пирроло[2,3-c]пиридина **(Промежуточное соединение BB38-1)** тем же способом, который описан для трет-бутил-3-бром-2-метил-1H-

пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата **(Общая методика для Промежуточного соединения BB11-2)**. (0,7 г, 61,56%). (4 г, 75%). МС (ЭР): *m/z* 237,15 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-(трибутилстаннил)-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB38).

[00972] К раствору **Промежуточного соединения BB38-2** (0,5 г, 1,79 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли раствор н-бутиллития (0,8 мл, 1,97 ммоль, 1,1 экв.) при -78°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 20 мин добавляли хлорид трибутилолова (0,58 г, 1,79 ммоль). После перемешивания при -78°C в течение 10 мин реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH4Cl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 2-5% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB38** (0,25 г, 29,29%). МС (ЭР): *m/z* 507,9$[M+H]^+$.

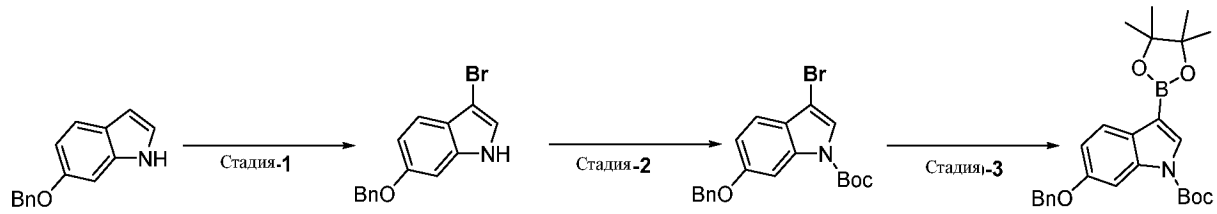
Синтез трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB44).



Пр. соед. BB44-1 Пр. соед. BB44-2 Пр. соед. BB44-3 Пр. соед. BB44

[00973] трет-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат **(Промежуточное соединение BB44)** получали из 2,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина **(Промежуточное соединение BB44-1)** тем же способом, который описан для трет-бутил-2,6-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата **(Общая методика Промежуточное соединение BB13)**. (0,16 г, 46,59%). МС (ЭР):71% *m/z* 191,5$[M-100]^+$ (Бороновый эфир) + 25% *m/z* 317,7 $[M-56]^+$ (Бороновая кислота).

Синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB50).



Пр. соед. BB50-1 Пр. соед. BB50-2 Пр. соед. BB50-3 Пр. соед. BB50

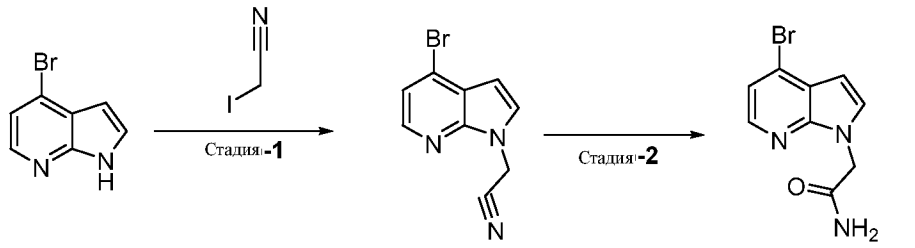
Стадия-1 Синтез 6-(бензилокси)-3-бром-1H-индола (Промежуточное соединение BB50-2).

[00974] К раствору **Промежуточного соединения BB50-1** (3,0 г 13,4 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (25,0 мл) добавляли бром (2,57 г, 16,1 ммоль, 1,2 экв.) при 0 ^{0}C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении при 25°C, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB50-2** (2 г, 49,2%). МС (ЭР): *m/z* **302** $(M+H)^+$

Стадия-2, 3 Синтез трет-бутил 6-(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB50).

[00975] трет-бутил 6-(бензилокси)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат **(Промежуточное соединение BB50)** получали из **6-(бензилокси)-3-бром-1H-индола (Промежуточное соединение BB50-2)** способом, аналогичным описанному для трет-бутил-2,6-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата **(Общая методика Промежуточное соединение BB13)**. (0,450 г, 49,2%). МС (ЭР): *m/z* 449 $(M+H)^+$.

Синтез 2-(4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетамида (Промежуточное соединение BB55).



Пр. соед.: BB55-1 Пр. соед.: BB55-2 Пр. соед. BB55

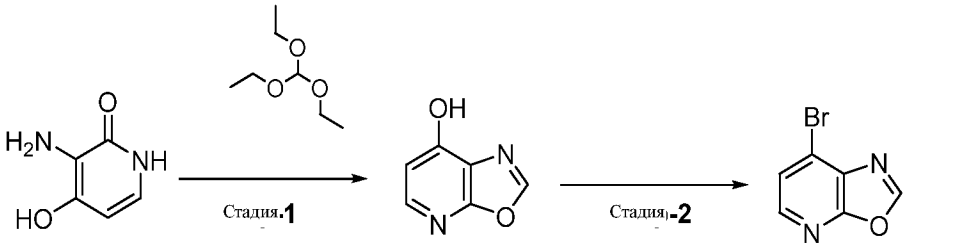
Стадия-1 Синтез 2-(4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетонитрила (Промежуточное соединение BB55-2).

[00976] К раствору **Промежуточного соединения BB55-1** (2,0 г 10,1 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (15,0 мл) добавляли гидрид натрия (0,49 г 20,3 ммоль, 2,0 экв.) при 0 ^{0}C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавляли 2-иодацетонитрил (2,3 г, 12,1 ммоль, 1,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB55-2** (1,7 г, 70,9%). МС (ЭР): *m/z* 236 $(M+H)^+$.

Стадия-2 Синтез 2-(4-бром-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетамида (Промежуточное соединение BB55).

[00977] К раствору **Промежуточного соединения BB55-2** (1,5 г 6,3 ммоль, 1,0 экв.) в диметилсульфоксиде (15,0 мл) добавляли карбонат калия (2,6 г, 19,0 ммоль, 3,0 экв.). После перемешивания при 60 ^{0}C в течение 20 мин добавляли пероксид водорода (1,08 г, 31,7 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при 60 ^{0}C в течение 20 мин реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB55** (1,7 г, 105,30%). МС (ЭР): *m/z* 254 $(M+H)^+$.

Синтез 7-бромоксазоло[5,4-b]пиридина (Промежуточное соединение BB56).



Стадия-1 Синтез оксазоло[5,4-b]пиридин-7-ола (Промежуточное соединение BB56-2).

[00978] Получали так же, как описано в WO**2016106106**.

Стадия-2 Синтез 7-бромоксазоло[5,4-b]пиридина (Промежуточное соединение BB56).

К раствору **Промежуточного соединения BB56-2** (0,130 г, 0,95 ммоль) в ДМФА(2 мл) добавляли фосфорилбромид (0,320 г, 1,14 ммоль, 1,2 экв.) при 0^0C. После перемешивания при 100^0C в течение 2 ч реакционную смесь гасили раствором бикарбоната натрия в воде (100 мл) и подвергали экстракции этилацетатом (100 мл X 3). Объединенные органические слои промывали солевым раствором(100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали, используя силикагель комби-флэш, элюируя с использованием 1-2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB56** (0,150 г, 78,92%) МС (ЭР): *m/z* 199,94 $[M+H]^+$

Синтез 3-иод-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB62).

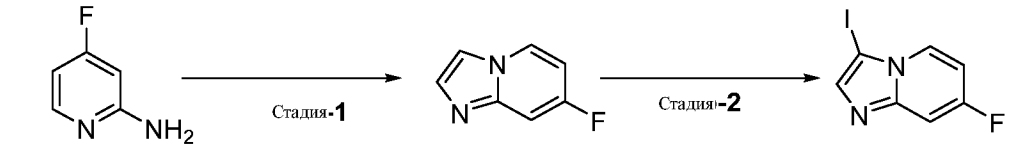


Стадия-1 Синтез 3-иод-7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB62)

[00979] К раствору **Промежуточного соединения BB62-1** (1,8 г, 1,32 ммоль,1 экв.) в ацетонитриле добавляли N-Иодсукцинимид (3,8 г, 41,8 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 90 мин реакционную смесь вливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенный органический слой промывали

солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB62**. (0,700 г, 20,21%): *m/z263,03* $[M+H]^+$.

Синтез 7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB63)



Пр. соед. BB63-1 Пр. соед. BB63-2 Пр. соед. BB63

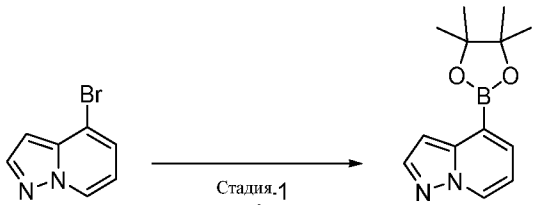
Стадия-1 Синтез 7-фторимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB63-2).

[00980] К раствору 4-фторпиридин-2-амина (50 г, 0,44 моль) в этаноле (450 мл) добавляли хлорацетальдегид (50% в воде) (300 мл, 6 об.) и бикарбонат натрия (74,9 г, 0,89 моль, 2,0 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 4 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 35% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB63-2** (50 г, 82,35%) МС (ЭР): *m/z* 137,16 $[M+H]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,62(t, 1H), 7,93(s, 1H), 7,54(s, 1H), 7,39(d, 1H), 6,96(t, 1H).

Стадия-2 Синтез 7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB63).

[00981] К раствору 7-фторимидазо[1,2-a]пиридин (28 г, 0,20 моль) в хлороформе (300 мл) добавляли N-иодсукцинимид (50,65. г, 0,22 моль, 1,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (600 мл X 3). Объединенный органический раствор сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 18% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB63.** (30 г, 56,6%) МС (ЭР): *m/z* 262,94 $[M+H]^+$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,11(m, 1H), 7,54(d, 1H), 7,69(s, 1H), 8,36-8,39 (t, 1H).

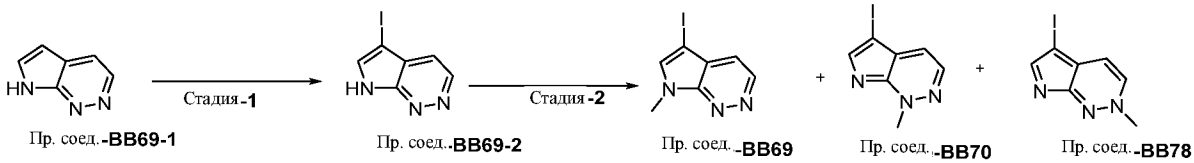
Синтез 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение BB68).



Пр. соед. BB68-1 Пр. соед. BB68

[00982] К раствору 4-бромпиразоло[1,5-a]пиридина Промежуточное соединение (**BB68-1**) (0,25 г, 1,27 ммоль) в 1-4 диоксане (580 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (0,991 г, 3,83 ммоль, 3,0 экв.) и ацетат калия (0,375 г, 3,83 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством потока аргона в течение 20 мин добавляли XPhos Pd G2 (0,05 г, 0,063 ммоль, 0,05 экв.) и снова дегазировали в течение 10 мин. После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали этилацетатом (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали водой (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 2,0% MeOH/ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB68** (0,2 г, 64%). МС (ЭР): m/z 245,3 $[M+H]^+$.

Синтез 5-иод-7-метил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазина (Промежуточное соединение BB69), 5-иод-7-метил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазина (Промежуточное соединение BB70) и 5-иод-2-метил-2H-пирроло[2,3-c]пиридазина ((Промежуточное соединение BB78).

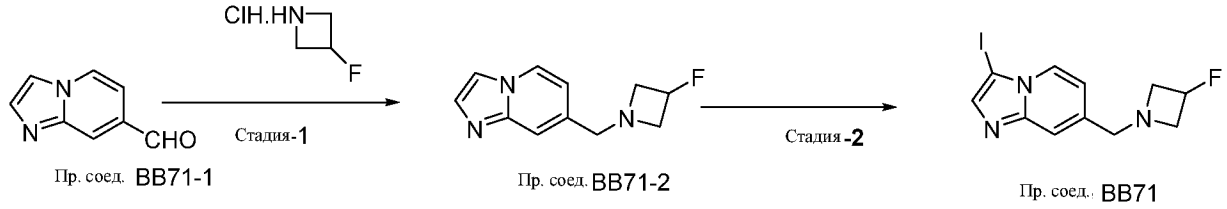


Пр. соед.-BB69-1 Пр. соед.-BB69-2 Пр. соед.-BB69 Пр. соед.-BB70 Пр. соед.-BB78

[00983] 5-иод-7-метил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин **(Промежуточное соединение BB69) и** 5-иод-7-метил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин **(Промежуточное соединение BB70)** получали из 7H-пирроло[2,3-c]пиридазина способом, аналогичным описанному для 3-иод-6-метил-6H-пирроло [2,3-d]пиридазина **(Промежуточное соединение BB43)**. **Промежуточное соединение BB69** (0,1 г, 20%). МС (ЭР): *m/z* 260,1 $(M+H)^+$. **Промежуточное соединение**

BB70 (0,05 г, 10%). МС (ЭР): *m/z* 260,1 $(M+H)^+$. **Промежуточное соединение BB78** (0,1 г, 20%). МС (ЭР): *m/z* 260,1 $(M+H)^+$.

Синтез 7-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB71)



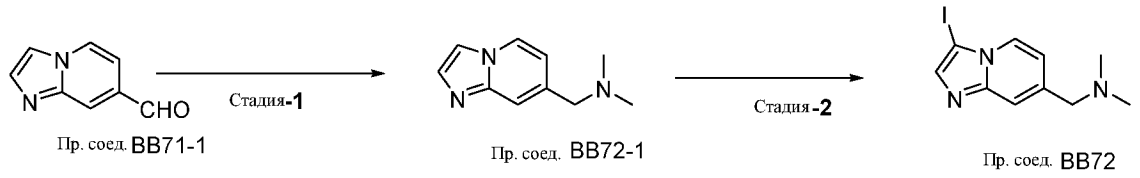
Стадия-1 Синтез имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбальдегида (Промежуточное соединение BB71-2).

[00984] К раствору имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбальдегида (1 г, 6,84 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли 3-фторазетидина гидрохлорид (2,3 г, 20,5 ммоль, 3,0 экв.), триметиламин (2 мл, 13,6 моль, 2,0 экв.) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин. Порциями добавляли цианоборогидрид натрия (5,8 г, 27,3 моль, 4,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл X 3). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный материал очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 40% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB71-2** (1,1 г, 78%) МС (ЭР): *m/z* 206,16 $[M+H]^+$**.**

Стадия-2 Синтез 7-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB71).

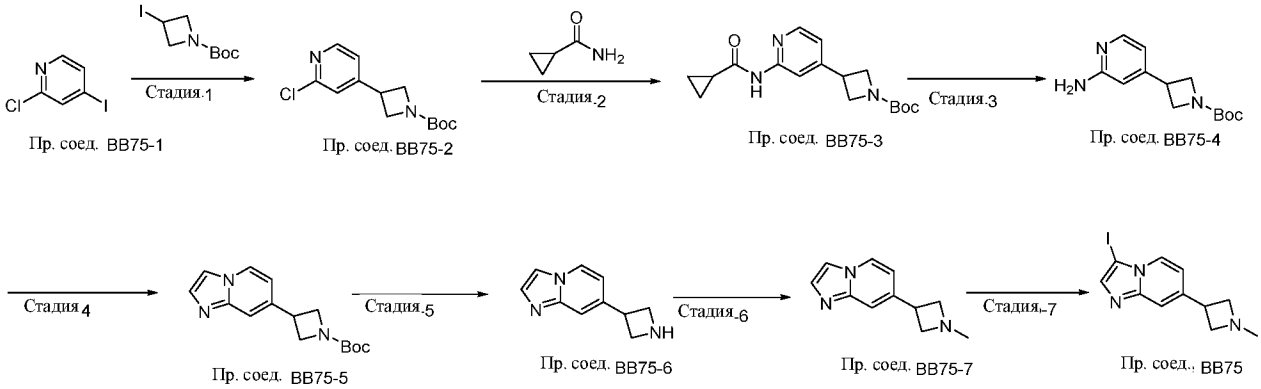
[00985] 7-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин **(Промежуточное соединение BB71)** получали из **7-((3-фторазетидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридина** способом, аналогичным описанному для **7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Общая методика Промежуточное соединение BB63)**. (0,8 г, 60%). МС (ЭР): *m/z* 332 $(M+H)^+$.

Синтез 1-(3-иодимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамина (Промежуточное соединение BB72)



[00986] 1-(3-иодимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)-N,N-диметилметанамин **(Промежуточное соединение BB72)** получали из имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбальдегида способом, аналогичным описанному для **7-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB71) (Общая методика Промежуточное соединение BB71)**. (0,7 г, 60%). МС (ЭР): *m/z* 302,6(M+H)$^+$**.**

Синтез 3-иод-7-(1-метилазетидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение – BB75)



Стадия-1 Синтез трет-бутил-3-(2-хлорпиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB75-2).

[00987] К дегазированному раствору Zn-пыли (9,5 г, 147,03 ммоль, 3,5 экв.) в диметилацетамиде (50 мл) по каплям добавляли триметилсилилхлорид (1,3 мл, 10,50 ммоль, 0,25 экв.) и 1,2 дибромэтан (1,57 г, 8,40 ммоль, 0,2 экв.). В отдельной колбе к дегазированной смеси комплекса [1,1′-of бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с ДХМ (6,8 г, 8,40 ммоль, 0,2 экв.) и иодида меди(I) (1,6 г, 8,40 ммоль, 0,2 экв.) добавляли раствор **Промежуточного соединения BB75-1** (10 г, 42,01 ммоль) в диметилацетамиде (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин обе реакционные смеси перемешивали. После перемешивания при 80°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре, разбавляли водой (500 мл) и экстрагировали

этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (300 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 10% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB75-2** (6,0 г, 53,46%), МС (ЭР): m/z =269,2 [M+H]

Стадия-2 Синтез трет-бутил-3-(2-(циклопропанкарбоксамидо)пиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB75-3).

[00988] Раствор Промежуточного соединения **BB75-2** (6,0 г, 22,38 ммоль) и циклопропанкарбоксамида (2,2 г, 26,85 ммоль, 1,2 экв.), Cs_2CO_3 (14,5 г, 44,76 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане (50 мл) дегазировали в потоке N_2. После 15 мин добавляли Xantphos (1,3 г, 2,23 ммоль, 0,1 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (1,0 г, 1,11 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 100 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (200 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 30% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB75-3** (5,0 г, 70,56%). МС (ЭР): m/z = 318,2 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-3-(2-аминопиридин-4-ил)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB75-4).

[00989] К раствору **Промежуточного соединения BB75-3** (5,0 г, 15,77 ммоль) в метаноле (50 мл) и воде (15 мл) добавляли гидроксид натрия (6,3 г, 157,7 ммоль, 10,0 экв.). После перемешивания 4 ч при 80°C реакционную смесь разбавляли ледяной водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение BB75-4** (5,0 г, количественный%), МС (ЭР): m/z = 250,3 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-3-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)азетидин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BB75-5).

[00990] К раствору **Промежуточного соединения BB75-4** (5,0 г, 20,08 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли водный бикарбонат натрия (3,4 г, 40,16 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания в течение 10 мин при комнатной температуре в реакционную смесь добавляли хлорацетальдегид (55% раствор в воде) (2,0 г, 26,10 ммоль, 1,3 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли ледяной водой (80 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение BB75-5** (2,5 г, 45,61%), МС (ЭР): m/z = 274,1 $[M+H]^+$

Стадия-5 Синтез 7-(азетидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB75-6).

[00991] К раствору **Промежуточного соединения BB75-5** (2,5 г, 9,15 ммоль,1,0 экв.) в ДХМ:метаноле (25 мл:8 мл) при 0°C добавляли 4M HCl в диоксане (25 мл). После перемешивания в течение 12 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДХМ, разбавляли раствором карбоната натрия (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение BB75-6** (1,9 г, количественный %), МС (ЭР): m/z = 174,2 $[M+H]^+$

Стадия-6 Синтез 7-(1-метилазетидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB75-7).

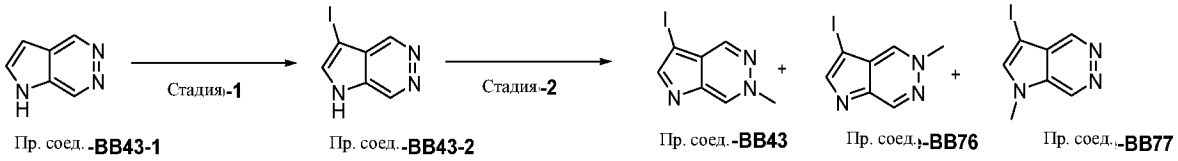
[00992] К раствору **Промежуточного соединения BB75-6** (1,9 г, 10,98 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли формальдегид (0,4 г, 13,17 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 30 мин при комнатной температуре добавляли в реакционную смесь уксусную кислоту (0,15 мл 2,74 ммоль, 0,25 экв.) и бороцианогидрид натрия (0,827 г, 13,17 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при 50°C в течение 16 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, нейтрализовали с помощью NaHCO3 раствор и экстрагировали этилацетатом (3 × 60 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и

концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал, который применяли на следующей стадии без очистки. **Промежуточное соединение BB75-7** (1,2 г, 58,43%), МС (ЭР): m/z = 188,2 $[M+H]^+$

Стадия-7 Синтез 3-иод-7-(1-метилазетидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB75).

[00993] К раствору **Промежуточного соединения BB75-7** (1,2 г, 6,41 ммоль) в хлороформе (60 мл) порциями добавляли N-Иодсукцинимид (1,7 г, 7,69 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 10% метанола в ДХМ (1,0% гидроксиламин), в результате чего получали **Промежуточное соединение BB75** (0,7 г, 34,88%) в виде кристаллического твердого вещества желтого цвета. МС (ЭР): m/z = 314,2 $[M+H]^+$

Синтез 3-иод-6-метил-6H-пирроло[2,3-d]пиридазина (Промежуточное соединение BB43),3-иод-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиридазина (Промежуточное соединение BB76) и 3-иод-1-метил-1H-пирроло[2,3-d]пиридазина (Промежуточное соединение BB77).



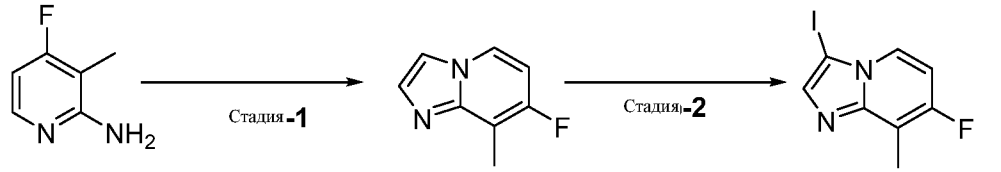
Стадия-1 Синтез Синтез 3-иод-1H-пирроло[2,3-d]пиридазина (Промежуточное соединение BB43-2)

[00994] К раствору **Промежуточного соединения BB43-1** (0,98 г 8,22 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (13,0 мл) при 0°C добавляли N-Иодсукцинимид (2,3 г, 9,04 ммоль,1,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и подвергали экстракции, используя этилацетат (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл) раствор и концентрировали при пониженном давлении при 45°C, в результате чего получали **Промежуточное соединение-BB43-2** (1,8 г, 48,15%), МС (ЭР): *m/z* 246,3.$[M+H]^+$, ЖХМС чистота 95%.

Стадия-2 Синтез 3-иод-6-метил-6H-пирроло[2,3-d]пиридазина (Промежуточное соединение BB43), 3-иод-5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиридазина (Промежуточное соединение BB76) и 3-иод-1-метил-1H-пирроло[2,3-d]пиридазина (Промежуточное соединение BB77).

[00995] К раствору **Промежуточного соединения BB43-2** (0,8 г 3,2 ммоль, 1,0 экв.) и CS_2CO_3 (3,1 г, 9,72 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (13,0 мл) по каплям добавляли метилиодид (0,92 г, 6,53 ммоль, 2 экв.) в ДМФА (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в воду (60 мл) и подвергали экстракции, используя этилацетат (30 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором (40 мл) раствор и концентрировали при пониженном давлении при 45°C, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 7% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB43.** (110мг, ЖХМС: 95%, МС (ЭР): m/z 259,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,94 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,51 (s, 3H). **Промежуточное соединение BB76** (80мг, ЖХМС: 97%, МС (ЭР): m/z 259,5 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,61 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,75 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,42 (s, 3H). **Промежуточное соединение BB77** (70мг, ЖХМС: 95%, МС (ЭР): m/z 259,2 $(M+H)^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,53 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,98 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,56 (s, 3H).

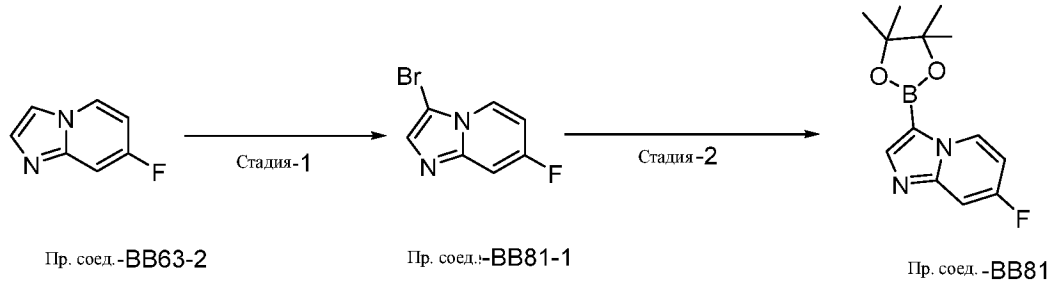
Синтез 7-фтор-3-иод-8-метилимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB80)



Пр. соед. BB80-1 Пр. соед. BB80-2 Пр. соед. BB80

[00996] 7-фтор-3-иод-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин **(Промежуточное соединение BB80)** получали из 4-фтор-3-метилпиридин-2-амина способом, аналогичным описанному для 7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина **(Общая методика Промежуточное соединение BB63)**. (0,7 г, 60%). МС (ЭР): *m/z* 276,6$(M+H)^+$.

Синтез 8-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (Промежуточное соединение BB81)



Стадия-1 Синтез 7-фтор-3-бромимидазо[1,2-а]пиридина (Промежуточное соединение BB63-1)

[00997] К раствору 7-фторимидазо[1,2-а]пиридина (20 г, 0,147 моль) в ДХМ (200 мл) добавляли N-бромсукцинимид (28,7. г, 0,161 моль, 1,1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь гасили раствором тиосульфата натрия (1000 мл) и экстрагировали ДХМ (600 мл х 3). Объединенные органические смывы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 15% этилацетата в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB81-1.** (15 г, 48%) МС (ЭР): *m/z* 215,5 217,3 $[M]^+$, $[M+2]^+$ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,11(m, 1H), 7,54(d, 1H), 7,69(s, 1H), 8,36-8,39(t, 1H).

Стадия-2 Синтез 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридина (Промежуточное соединение BB81)

[00998] К раствору 3-бром-7-фторимидазо[1,2-а]пиридина (0,5 г, 2,32 ммоль) и пинаколового эфира изопропоксибороновой кислоты (1,3 г, 6,97 ммоль, 3,0 экв.) в ТГФ (10 мл) при 0°С по каплям добавляли комплекс изопропилмагнийхлорида хлорида лития (3,4 мл, 4,65 ммоль, 2,0 экв.). После перемешивания при 0°С в течение 2 ч реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл Х 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB81** (0,25 г, 59,75%). МС (ЭР): *m/z* 180 $[M+1]^+$, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Синтез 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (Промежуточное соединение BB82)

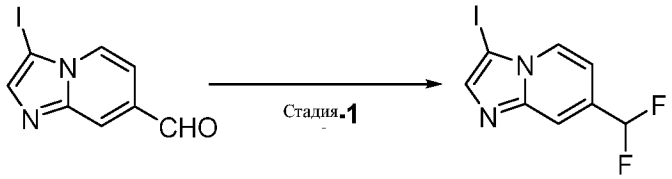


Пр. соед. BB82-1 Пр. соед. BB82

Стадия-1 Синтез 8-бром-6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазина (Промежуточное соединение BB82)

[00999] К раствору **Промежуточного соединения-BB82-1** (1,2 г 5,7 ммоль, 1,0 экв.) в изопропиловом спирте (13,0 мл) добавляли 2-хлор-1,1-диэтоксиэтан (1,05 г, 6,9 ммоль,1,2 экв.) и п-толуолсульфоновую кислоту (1,3 г,6,9 ммоль,1,2 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при 80 ^{0}C в течение 16 ч реакционную смесь вливали в нас. $NaHCO_3$ (50 мл) и подвергали экстракции, используя ДХМ (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 70% этилацетата в гексане (700 мг). Соединение дополнительно очищали с помощью способа препаративной ВЭЖХ, используя (a) 0,1% муравьиную кислоту в воде и (b); 100% ацетонитрил в качестве растворителя подвижной фазы, в результате чего получали **Промежуточное соединение**-BB82 (200мг, выход: 15%), МС (ЭР): *m/z* 233,9.$[M+H]^+$, ЖХМС чистота 100%.

Синтез 7-(дифторметил)-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB84)

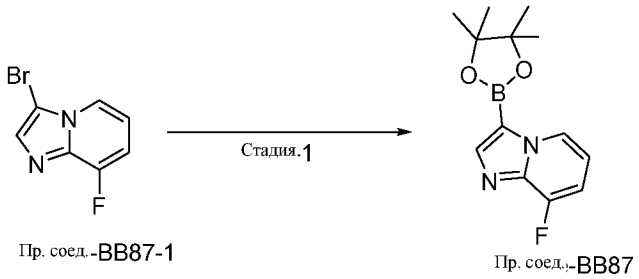


Пр. соед. -BB84-1 Пр. соед. -BB84

Стадия-1 Синтез 7-(дифторметил)-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение-BB84)

[001000] К раствору 3-иодимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбальдегида (2 г, 7,35 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0^0C добавляли диэтиламиносеры трифторид (3,5 г, 22,05 ммоль, 3 экв.). После нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин, затем реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенный экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали 7-(дифторметил)-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин **(Промежуточное соединение-BB84)** (0,6 г, 27,76%) МС (ЭР): *m/z* 295,1 $[M+H]^+$

Синтез 8-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB87)



Пр. соед.-BB87-1 Пр. соед.-BB87

Стадия-1 Синтез 8-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB87)

[001001] К раствору 3-бром-8-фторимидазо[1,2-a]пиридина **(Промежуточное соединение BB87-1)** (1,0 г 4,67 ммоль, 1,0 экв.) и изопропилборонового эфира (4,3 г 23,0 ммоль, 5 экв.) в ТГФ (10,0 мл) добавляли изопропил MgCl.LiCl (Turbo Grignard) (10,1 мл, 2,2 экв.) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин реакционную смесь **Промежуточного соединения BB87** использовали как есть без водной обработки и очистки. МС (ЭР): *m/z* 263,4 $(M+H)^+$.

Синтез 8-бромимидазо[1,2-c]пиримидина (Промежуточное соединение BB88)

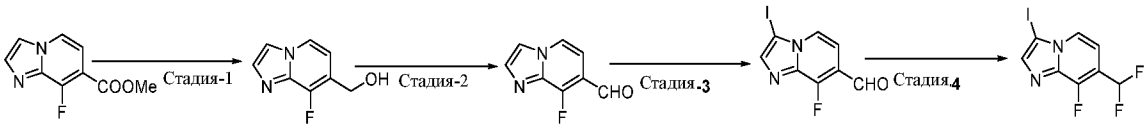


Пр. соед.-BB88-1 Пр. соед.-BB88

Стадия-1. Синтез 8-бромимидазо[1,2-c]пиримидина (Промежуточное соединение BB88)

[001002] К раствору **Промежуточного соединения BB88-1** (0,350 г, 2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли $KHSO_4$ (685мг, 5,02 ммоль, 2,5 экв.) и бромацетальдегиддиэтилацетат (0,4 г, 5,02 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания при 100 ^{0}C в течение 16 ч реакционную смесь вливали в воду и подвергали экстракции, используя 10% MeOH/ДХМ. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении (0,3.5г). Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 2,5% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **Промежуточное соединение-BB88** (0,180 г, 7,1%). МС (ЭР): *m/z* 199,5 $(M+H)^+$.

Синтез 7-(дифторметил)-8-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BB89)



Пр. соед. BB89-1 Пр. соед.-BB89-2 Пр. соед.-BB89-3 Пр. соед.BB89-4 Пр. соед.-BB85

Стадия-1 Синтез (8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-7-ил)метанола (Промежуточное соединение-BB89-2)

[001003] К раствору метил-8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксилата (5 г, 25,75 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (50 мл) при 0 ^{0}C добавляли LAH (1,7 г, 51,4 ммоль, 2 экв.). После нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 90 мин, реакционную смесь вливали в натрий сульфат декагидрат и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-BB89-2** (4 г, 93%) МС (ЭР): *m/z* 167,1 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез 8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбальдегида (Промежуточное соединение-BB89-3)

К раствору **Промежуточного соединения-BB89-2** (4 г, 24,07 ммоль, 1 экв.) в ДХМ (20 мл) при 0^0C порциями добавляли периодинан Десса-Мартина (30 г, 72,21 ммоль, 3 экв.). После нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (250 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл x 3). Объединенный экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **Промежуточное соединение-BB89-3** (3,2 г, 80%) МС (ЭР): *m/z* 165,2 $[M+H]^+$

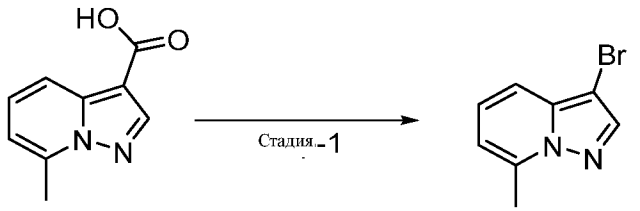
Стадия-3 Синтез 8-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбальдегида (Промежуточное соединение-BB89-4)

[001004] 8-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбальдегид (Промежуточное соединение-BB89-4) получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для стадии-1 **Промежуточного соединения- BB81** (1,5 г, 60,6%) МС (ЭР): *m/z* 313,6 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез 7-(дифторметил)-8-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение-BB89)

[001005] 7-(дифторметил)-8-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин (**Промежуточное соединение-BB89**) получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Промежуточного соединения- BB84** (0,5 г, 30,98%) МС (ЭР): *m/z* 313,6 $[M+H]^+$

Синтез 3-бром-7-метилпиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение BB90)

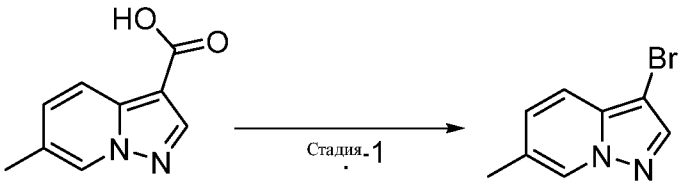


Пр. соед.-BB90-1 Пр. соед.-BB90

Стадия-1 Синтез 3-бром-7-метилпиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение BB90)

[001006] К раствору **Промежуточного соединения BB90-1** (0,500 г, 2,8 ммоль) в ДМФА (15 мл) добавляли NaHCO3 (715мг, 8,51 ммоль, 3 экв.) и NBS (0,498 г, 2,8 ммоль, 1 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (20 мл x3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 5% EtOAc в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение BB90** (0,470 г, 74,5%). МС (ЭР): *m/z* 211,3 $(M+H)^+$.

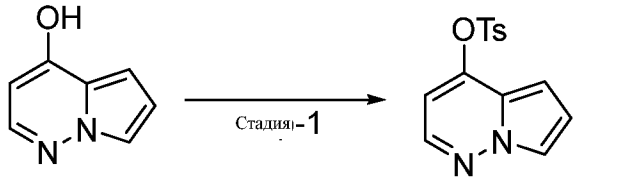
Синтез 3-бром-6-метилпиразоло[1,5-a]пиридина (Промежуточное соединение BB91)



Пр. соед.-BB91-1 Пр. соед.-BB91

[001007] **Промежуточное соединение BB91** синтезировали, используя способ, идентичный способу для **Промежуточного соединения-BB90** начиная с Промежуточного соединения BB91-1

Синтез пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил-4-метилбензолсульфоната (Промежуточное соединение BB92)



Пр. соед.-BB92-1 Пр. соед.-BB92

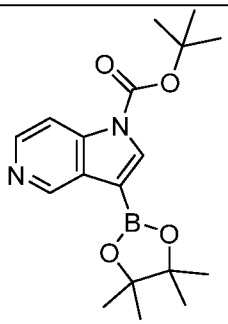
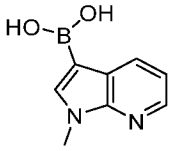
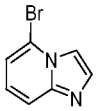
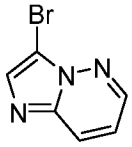
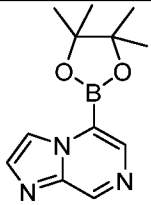
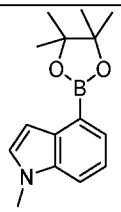
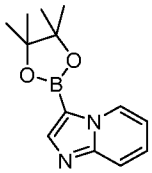
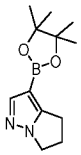
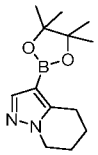
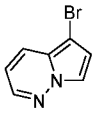
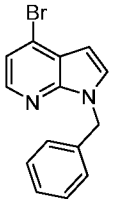
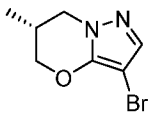
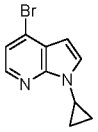
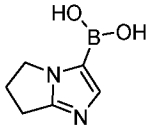
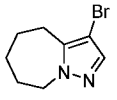
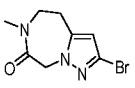
Стадия-1 Синтез пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил-4-метилбензолсульфоната (Промежуточное соединение BB92)

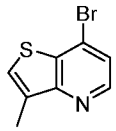
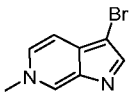
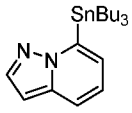
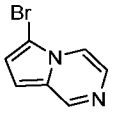
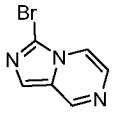
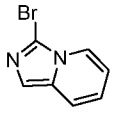
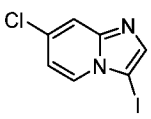
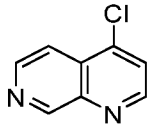
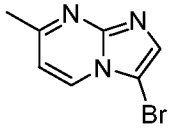
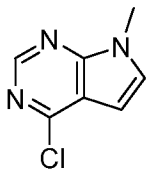
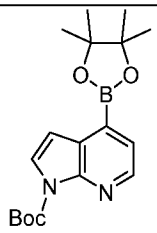
[001008] К раствору **Промежуточного соединения-BB92-1** (0,600 г, 4,46 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0°C с ТЭА (1,9 мл, 13,43 ммоль, 3 экв.) добавляли 4-толуолсульфонилхлорид (1,56 г, 5, 35 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при

комнатной температуре в течение 1,5 ч реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 8% EtOAc в гексане, в результате чего получали **Промежуточное соединение-BB92** (0,6 г, 46,5%). МС (ЭР): *m/z* 289,6 $(M+H)^+$.

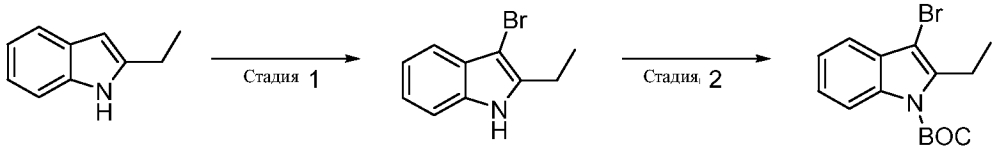
Следующие промежуточные соединения были коммерчески доступны или получены известными из литературы способами.

Таблица 5. Коммерчески доступные промежуточные соединения или промежуточные соединения, полученные известными из литературы способами.

#	Структура	#	Структура	#	Структура
BB9		**BB10**		**BB17**	
BB39		**BB40**		**BB41**	
BB42		**BB45**		**BB46**	
BB47		**BB48**		**BB49**	
BB51		**BB52**		**BB53**	
BB54		**BB57**		**BB58**	
BB59		**BB60**		**BB61**	

BB64		**BB65**		**BB66**	
BB67		**BB73**		**BB74**	
BB79		**BB83**		**BB85**	
BB86		**BB16**			

Синтез *трет*-бутил-3-бром-2-этил-1H-индол-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BC1)- Способ A2



Пр. соед.-**BC1-1** Пр. соед.-**BC1-2** **BC1**

Стадия 1: 3-Бром-2-этил-1H-индол (Промежуточное соединение BC1-2)

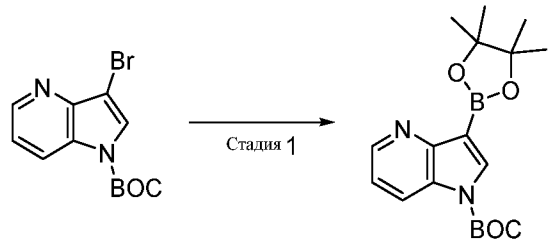
[001009] *N*-Бромсукцинимид (613 мг, 3,44 ммоль) порциями добавляли к раствору 2-этил-1H-индола (500 мг, 4,33 ммоль) в ДМФА (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ и подвергали экстракции посредством EtOAc (3x). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC1-2**) (927 мг, колич) в виде масла фиолетового цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц,

$CDCl_3$): δ 8,03 (s, 1 H), 7,51-7,46 (m, 1 H), 7,31-7,26 (m, 1 H), 7,15 (t, J = 3,7 Гц, 2 H), 2,82 (q, J = 7,7 Гц, 2 H), 1,30 (t, J = 7,8 Гц, 3 H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-3-бром-2-этил-1H-индол-1-карбоксилат (BC1)

[001010] Раствор 3-бром-2-этил-1H-индола (**Промежуточное соединение BC1-2**) (772 мг, 3,44 ммоль) в ДХМ (20 мл) обрабатывали посредством триэтиламина (0,53 мл, 3,79 ммоль), 4-(диметиламино)пиридина (63 мг, 0,517 ммоль) и ди-*трет*-бутилкарбоната (902 мг, 4,13 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили на фазовом сепараторе и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC1**) (1,14 г, колич) в виде масла фиолетового цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,10 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 7,47 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 7,31-7,26 (m, 2 H), 3,14 (q, J = 7,2 Гц, 2 H), 1,69 (s, 9 H), 1,24 (t, J = 7,7 Гц, 3 H).

Синтез *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (Промежуточное соединение BC2)-Способ B2



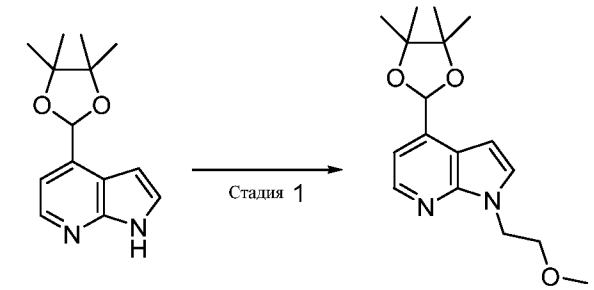
Пр. соед.-**BC2-1** **BC2**

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (Промежуточное соединение BC2)

[001011] К дегазированному раствору *трет*-бутил-3-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата **(Промежуточное соединение BC2-1)** (300 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли KOAc (297 мг, 3,03 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (282 мг, 1,11 ммоль). Раствор продували потоком N_2 в течение 30 мин, после чего добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (37 мг, 0,051 ммоль). После перемешивания в герметично закрытой пробирке при 125 °C в течение ночи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (20 мл). Отделяли органическую фазу, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы

промывали солевым раствором (10 мл), пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали под вакуумом. Неочищенное соединение (**BC2**) направляли на следующую стадию без дополнительной очистки.

Синтез 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (Промежуточное соединение BC3)-Способ C2

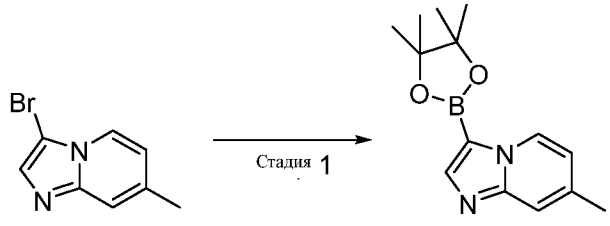


Пр. соед.-**BC3-1** **BC3**

Стадия 1: 1-(2-метоксиэтил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (Промежуточное соединение BC2)

[001012] Раствор 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (**Промежуточное соединение BC3-1**) (200 мг, 0,819 ммоль) в ДМФА (2 мл) при 0 °C обрабатывали посредством гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 72 мг, 1,64 ммоль). После 30 мин при 0 °C добавляли 1-бром-2-метокси-этан (228 мг, 1,64 ммоль). После завершения реакции смесь вливали в ледяную воду и подвергали экстракции посредством EtOAc (5x). Органическую фазу сушили на фазовом сепараторе и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC3**) в виде неочищенного остатка, который применяли как есть.

Синтез 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BC4)-Способ D2

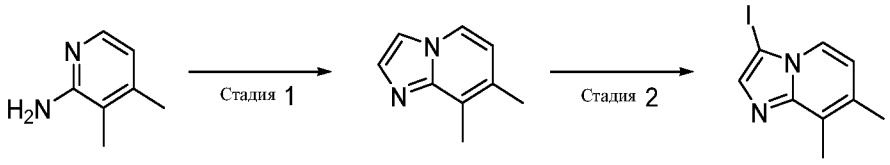


Пр. соед.-**BC4-1** **BC4**

Стадия 1: 7-Метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-а]пиридин (Промежуточное соединение BC4)

[001013] Раствор 3-бром-7-метил-имидазо[1,2-а]пиридина (**Промежуточное соединение BC4-1**) (530 мг, 2,51 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (748 мг, 4,02 ммоль) в безводном ТГФ (7 мл) при -15 °C в атмосфере азота обрабатывали по каплям комплексным раствором изопропилмагнияхлорида хлорида лития (1,3 М в ТГФ, 2,5 мл, 3,26 ммоль). После перемешивания при -15 °C в течение 1,5 ч, реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и подвергали экстракции посредством EtOAc (2x). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**BC4**) (731 мг, колич.) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое применяли как есть.

Синтез 3-иод-7,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридина (Промежуточное соединение BC5)-Способ E2



Пр. соед.-**BC5-1** Пр. соед.-**BC5-2** **BC5**

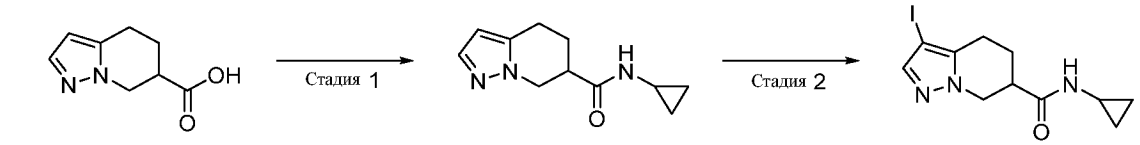
Стадия 1: 7,8-Диметилимидазо[1,2-а]пиридин (Промежуточное соединение BC5-2)

[001014] 3,4-Диметилпиридин-2-амин (500 мг, 4,09 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл), обрабатывали посредством хлорацетальдегида (50% в воде, 1,0 мл, 8,19 ммоль). После перемешивания при 100 °C в герметично закрытой пробирке в течение 18 ч, растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (с использованием градиента элюирования 0-10% 7 н. метанольного раствора аммиака в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC5-2**) (487 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,33 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 7,87 (d, J = 1,0 Гц, 1 H), 7,50 (d, J = 1,0 Гц, 1 H), 6,75 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 2,48 (s, 3 H), 2,33 (s, 3 H).

Стадия 2: 3-Иод-7,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин (BC5)

[001015] Раствор 7,8-диметилимидазо[1,2-a]пиридина (**Промежуточное соединение BC5-2**) (486 мг, 3,65 ммоль) в хлороформе (10 мл) обрабатывали посредством *N*-иодсукцинимида (936 мг, 4,16 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч, растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (с использованеим градиента элюирования 0-100% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC5**) (178 мг, 19%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, CDCl3): δ 8,30 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 0,8 Гц, 1 H), 2,68 (s, 3 H), 2,40 (s, 3 H).

Синтез *N*-циклопропил-3-иод-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксамида (Промежуточное соединение BC6)- Способ F2



Пр. соед.:-**BC6-1** Пр. соед.:-**BC6-2** **BC6**

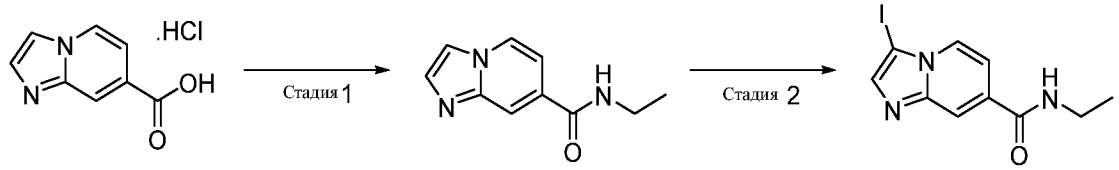
Стадия 1: *N*-циклопропил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид (Промежуточное соединение BC6-2)

[001016] Суспензию 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновой кислоты (**Промежуточное соединение BC6-1**) (410 мг, 2,47 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывали по каплям оксалилхлоридом (0,25 мл, 2,96 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин до однородности, растворитель удаляли под вакуумом. Остаток ресуспендировали в ДХМ (10 мл) при 0 °C и обрабатывали триэтиламином (1,2 мл, 8,61 ммоль), затем циклопропиламином (0,21 мл, 2,96 ммоль). После нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч, реакционную смесь гасили водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, сушили на фазовом сепараторе и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC6-2**) (286 мг, 57%) в виде твердого вещества серого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 7,96 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,18 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 5,81 (t, J = 0,8 Гц, 1 H), 4,03 (dd, J = 5,2, 12,7 Гц, 1 H), 3,83 (dd, J = 10,1, 12,6 Гц, 1 H), 2,72-2,65 (m, 2 H), 2,51-2,47 (m, 2 H), 1,90-1,81 (m, 1 H), 1,67-1,55 (m, 1 H), 0,49-0,44 (m, 2 H), 0,28-0,23 (m, 2 H).

Стадия 2: *N*-циклопропил-3-иод-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксамид (BC6)

[001017] Стадия 2 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения BC5 - Способ E2, Стадия 2**, используя ДМФА в качестве растворителя. Неочищенный продукт непосредственно применяли в последующих реакциях.

Синтез *N*-циклопропил-3-иод-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксамида (Промежуточное соединение BC7)-Способ G2



Пр. соед.-**BC7-1** Пр. соед.-**BC7-2** **BC7**

Стадия 1: *N*-Этилимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксамид (Промежуточное соединение BC7-2)

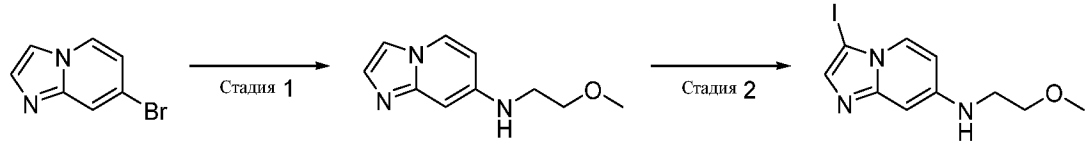
[001018] Суспензию гидрохлорида имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоновой кислоты (**Промежуточное соединение BC7-1**) (500 мг, 2,52 ммоль) в ацетонитриле (5,0 мл) и ТГФ (1,5 мл) обрабатывали посредством этиламина (2М в ТГФ, 1,5 мл, 3,02 ммоль), 1-метилимидазола (723 мг, 8,81 ммоль), затем хлор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния гексафторфосфата (848 мг, 3,02 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 18 ч растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (с использованием градиента 0-10% метанола в ДХМ). Растирали ацетонитрилом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(Промежуточное соединение BC7-2)** (132 мг, 28%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,69 (t, J = 5,4 Гц, 1 H), 8,65 (dd, J = 0,9, 7,0 Гц, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 0,9 Гц, 1 H), 7,36 (dd, J = 1,9, 7,4 Гц, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 1,20 (t, J = 7,2 Гц, 3 H).

Стадия 2: *N*-Циклопропил-3-иод-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксамид (BC7)

[001019] Стадию 2 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения BC5 - Способ E2, Стадия 2**, в результате

чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC7**) (220 мг, 88%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,77 (t, J = 5,5 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J = 0,8, 7,1 Гц, 1 H), 8,20 (dd, J = 0,9, 1,6 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,53 (dd, J = 1,8, 7,4 Гц, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 1,21 (t, J = 7,3 Гц, 3 H).

Синтез 3-иод-*N*-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-амина (Промежуточное соединение BC8)-Способ H2



Пр. соед.-**BC8-1** Пр. соед.-**BC8-2** **BC8**

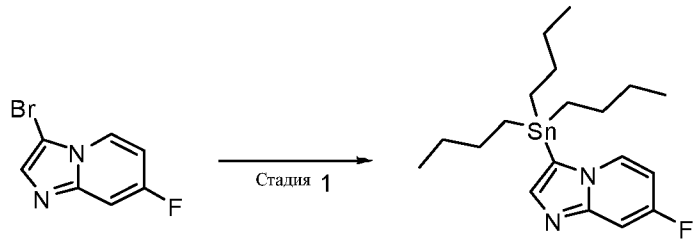
Стадия 1: *N*-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-амин (Промежуточное соединение BC8-2)

[001020] Смесь 7-бромимидазо[1,2-a]пиридина (**Промежуточное соединение BC8-1**) (800 мг, 4,06 ммоль), 2-метоксиэтиламина (335 мг, 4,47 ммоль), т-BuXPhos (122 мг, 0,812 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (372 мг, 0,406 ммоль) и трет-бутоксида натрия (975 мг, 10,15 ммоль) в толуоле (40 мл) дегазировали, продували азотом и нагревали при 110 °C в течение 18 ч. Растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали колоночной хроматографией (с использованием градиента 0-10% метанола в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC8-2**) (407 мг, 52%) в виде коричневого масла которое применяли непосредственно в последующих реакциях.

Стадия 2: 3-иод-*N*-(2-метоксиэтил)имидазо[1,2-a]пиридин-7-амин (BC8)

[001021] Стадию 2 выполняли в соответствии с репрезентативной методикой, описанной для **Промежуточного соединения BC5 - Способ E2, Стадия 2**, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC8**) (610 мг, 92%) в виде остатка светло-коричневого цвета, который применяли неочищенным в последующих реакциях.

Синтез 7-фтор-3-(трибутилстаннил)имидазо[1,2-a]пиридина (Промежуточное соединение BC9)- Способ I2

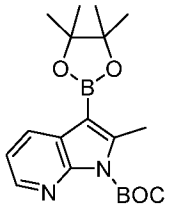
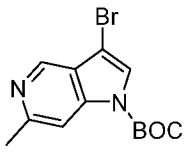


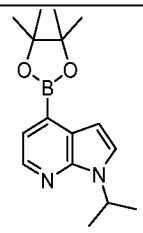
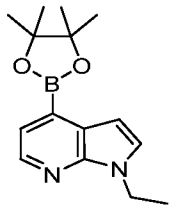
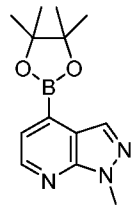
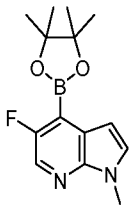
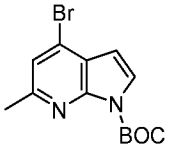
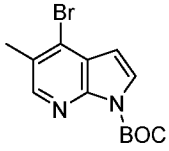
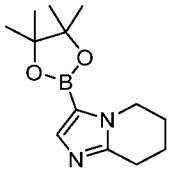
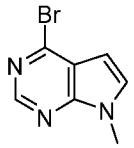
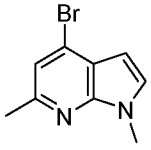
Пр. соед.-**BC9-1** **BC9**

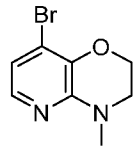
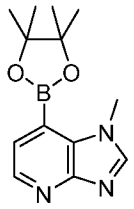
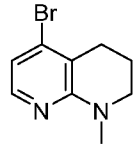
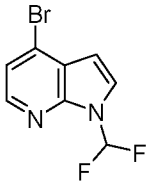
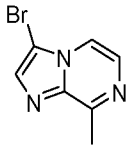
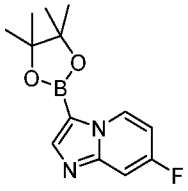
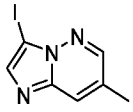
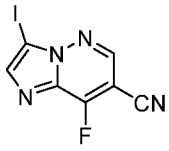
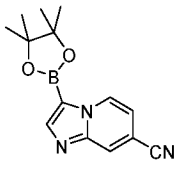
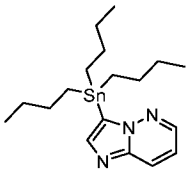
[001022] Раствор 3-бром-7-фторимидазо[1,2-a]пиридина (**Промежуточное соединение BC9-1**) (400 мг, 1,86 ммоль) в безводном ТГФ (15 мл) при -15 °C в атмосфере азота обрабатывали по каплям комплексным раствором изопропилмагнийхлорида хлорида лития (1,3 М в ТГФ, 1,5 мл, 2,05 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли трибутилоловохлорид (0,53 мл, 1,95 ммоль). После нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl и подвергали экстракции посредством EtOAc (2x). Объединенные экстракты сушили над $MgSO_4$ и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**Промежуточное соединение BC9**) (617 мг, 78%) в виде желтого масла, которое применяли неочищенным в последующих реакциях.

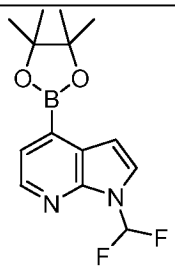
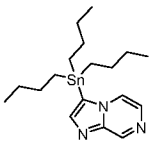
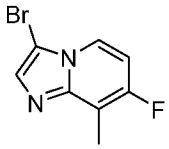
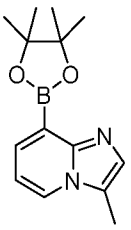
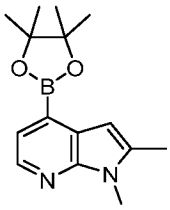
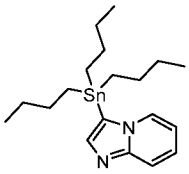
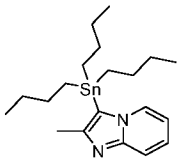
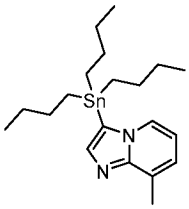
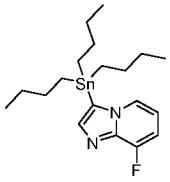
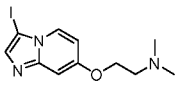
[001023] Следующие промежуточные соединения BC получали в соответствии с любым из **способов A2-I2** для получения промежуточных соединений, как описано выше.

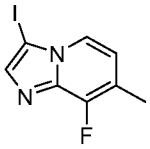
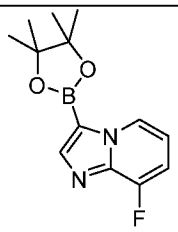
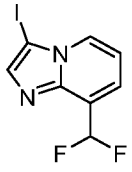
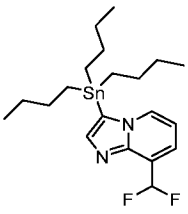
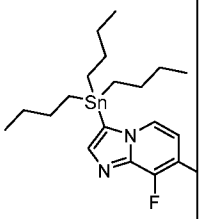
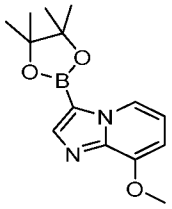
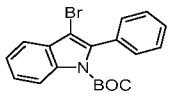
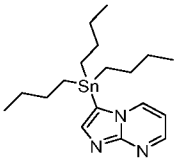
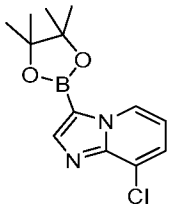
Таблица 6. Промежуточные соединения BC получали в соответствии с любым из **способов A2-I2** для получения промежуточных соединений.

#	СТРУКТУРА	Способ	#	СТРУКТУРА	Способ
BC22		**Способ A2 (Стадия 2) и Промежуточное соединение BC1 - Способ A2 (Стадия 1)** начиная с 3-бром-2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина	**BC29**		**Способ A2, Стадия 2** начиная с 3-бром-6-метил-5-азаиндола

BC37		**Способ C2,** используя изопропилиодид	**BC38**		**Способ C2,** используя бромэтан
BC44		**Способ B2,** используя 4-бром-1-метил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин	**BC48**		**Способ C2** затем **Промежуточное соединение BC2 – Способ B2,** используя 4-бром-5-фтор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин и иодметан
BC53		**Способ A2, Стадия 2**, используя 4-бром-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	**BC54**		**Способ A2, Стадия 2,** используя 4-бром-5-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин
BC55		**Способ D2,** используя 3-бром-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин	**BC57**		**Способ C2,** используя 4-бром-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин и иодметан
BC65		**Способ C2,** используя 4-бром-5-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин и	**BC67**		**Способ C2,** используя 4-бром-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин и

		иодметан			иодметан
BC68		**Способ C2,** используя 8-бром-3,4-дигидро-2H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин и иодметан	**BC73**		**Способ D,** используя 7-бром-1-метил-1H-имидазо[4,5-b]пиридин
BC74		**Способ C2,** используя 5-бром-1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин и иодметан	**BC75**		**Способ C2,** используя 4-бром-7-аза-индол и натрийбром-дифтор-ацетат
BC87		**Способ E2,** используя 3-метил-пиразин-2-амин	**BC91**		**Способ D2,** используя 7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин
BC97		**Способ E2** начиная с 5-метил-пиридазин-3-амина	**BC98**		**Способ E2,** используя 2-амино-3-фторизоникотинонитрил
BC100		**Способ D2,** используя 7-циано-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин	**BC102**		**Способ I2,** используя 3-бромимидазо[1,2-b]пиридазин

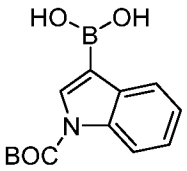
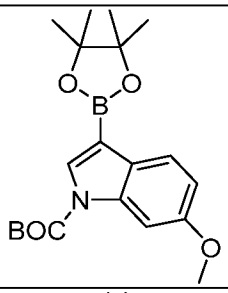
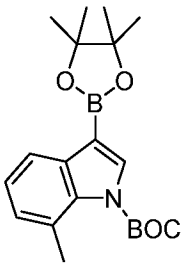
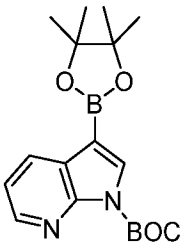
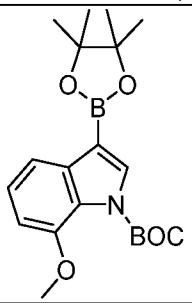
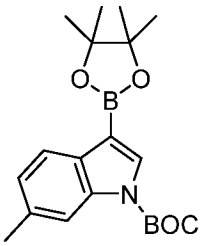
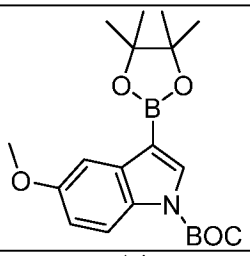
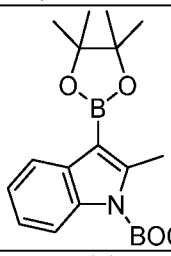
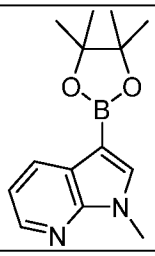
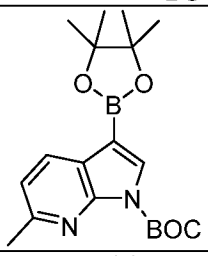
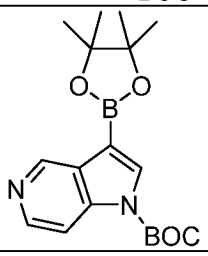
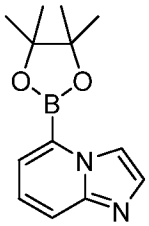
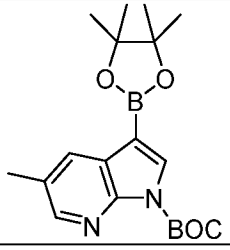
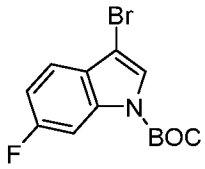
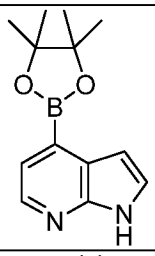
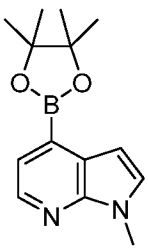
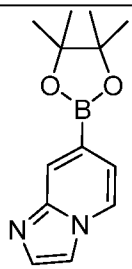
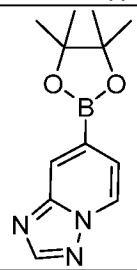
ВС103		**Способ B2,** используя ВС75	**ВС104**		**Способ I2,** используя 3-бромимидазо[1,2-a] пиразин
ВС105		**Способ E2,** используя 3-фтор-4-метилпиридин-2-амин	**ВС107**		**Способ B2,** используя 8-бром-3-метилимидазо[1,2-a]пиридин
ВС110		**Способ B2,** используя 4-бром-1,2-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин	**ВС111**		**Способ I2,** используя 3-бром-имидазо[1,2-a]пиридин
ВС112		**Способ I2,** используя 3-бром-2-метилимидазо[1,2-a]пиридин	**ВС113**		**Способ I2,** используя 3-бром-8-метилимидазо[1,2-a]пиридин
ВС114		**Способ I2,** используя 3-бром-8-фторимидазо[1,2-a]пиридин	**ВС115**		**Способ E2, Стадия 2,** используя 2-(имидазо[1,2-a]пиридин-7-илокси)-*N*,*N*-диметилэтан-1-амин

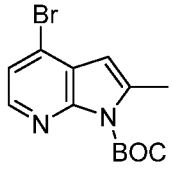
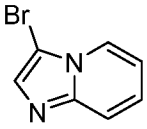
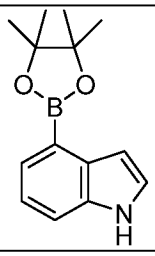
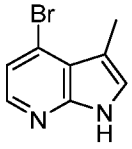
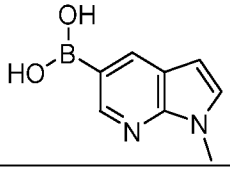
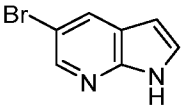
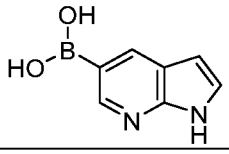
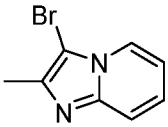
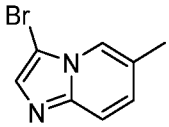
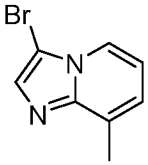
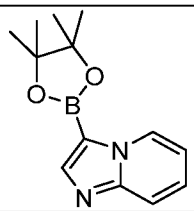
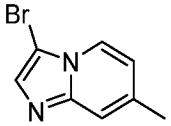
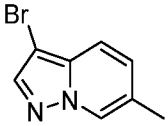
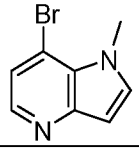
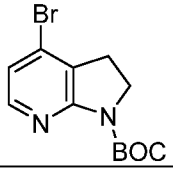
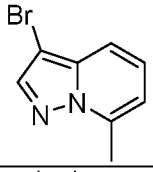
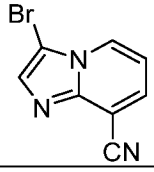
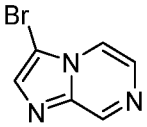
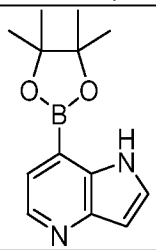
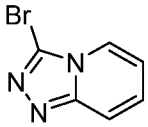
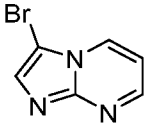
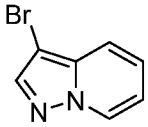
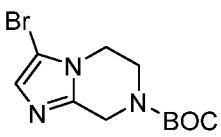
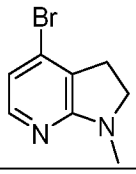
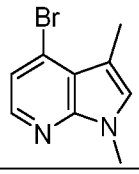
BC116		**Способ E2,** используя 4-фтор-3-метоксипиридин-2-амин	**BC117**		**Способ E2,** используя 4-фтор-3-метилпиридин-2-амин
BC118		**Способ D2,** используя 3-бром-8-фторимидазо[1,2-a]пиридин	**BC119**		**Способ E2,** используя 3-(дифторметил)пиридин-2-амин
BC120		**Способ I2** используя 8-(дифторметил)-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин	**BC123**		**Способ I2** используя BC117
BC124		**Способ D2,** используя 8-метокси-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин	**BC125**		**Способ A2,** используя 2-Фенил-1H-индол
BC126		**Способ I2** используя 3-бромимидазо[1,2-a]пиримидин	**BC127**		**Способ D2,** используя 8-хлор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин

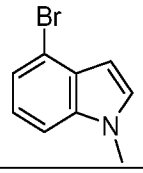
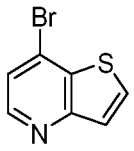
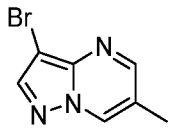
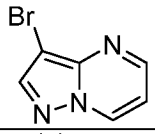
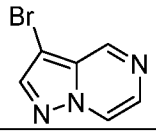
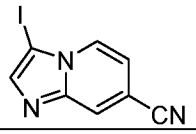
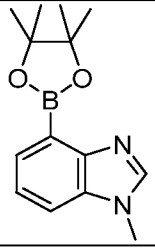
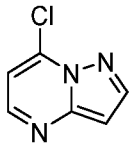
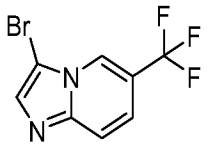
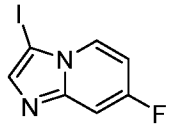
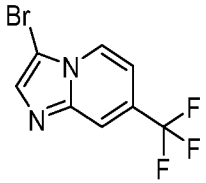
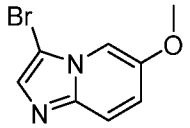
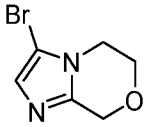
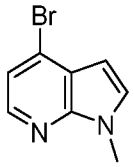
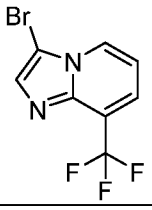
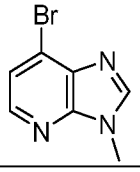
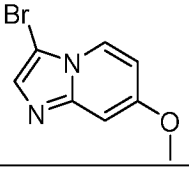
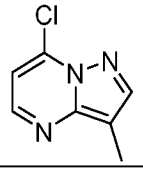
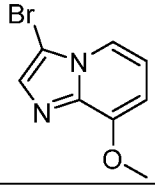
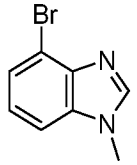
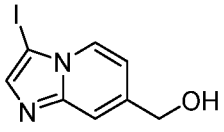
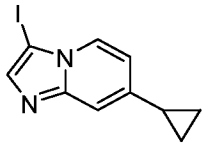
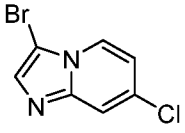
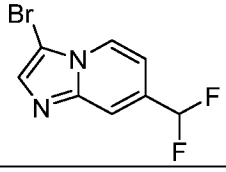
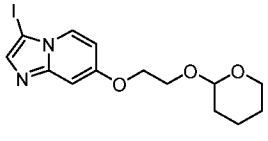
[001024] Следующие промежуточные соединения были коммерчески доступны или получены известными из литературы способами.

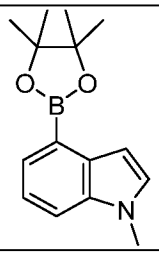
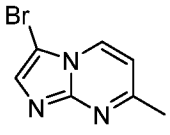
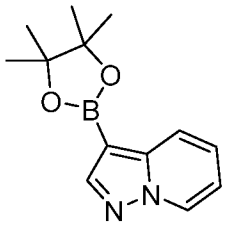
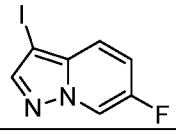
Таблица 7. Промежуточные соединения коммерчески доступны или получены известными из литературы способами.

#	**Структура**	#	**Структура**	#	**Структура**

BC10		**BC11**		**BC12**	
BC13		**BC14**		**BC15**	
BC16		**BC17**		**BC18**	
BC19		**BC20**		**BC21**	
BC23		**BC24**		**BC25**	
BC26		**BC27**		**BC28**	

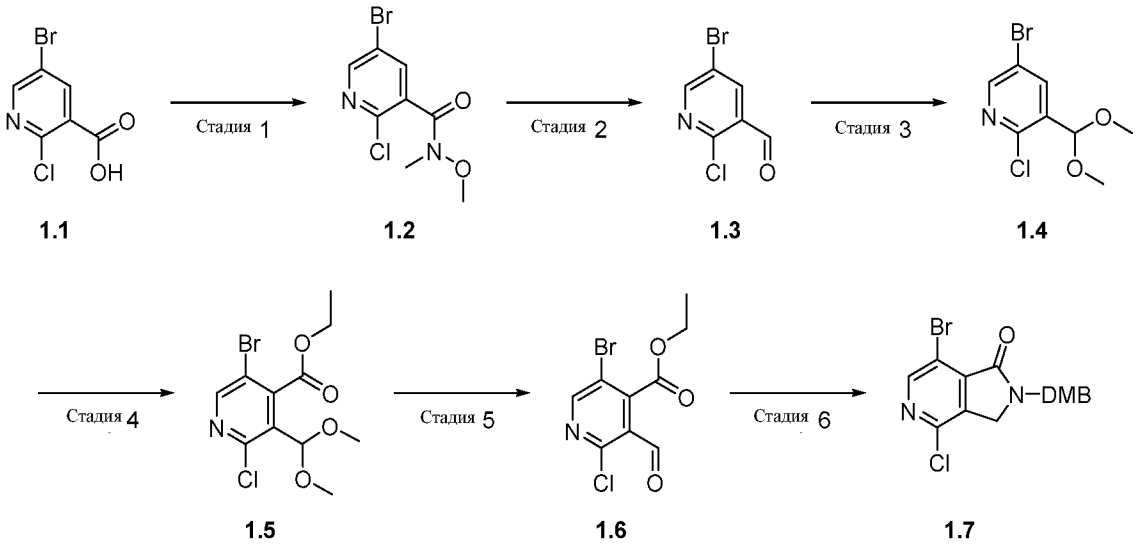
BC30		**BC31**		**BC32**	
BC33		**BC34**		**BC35**	
BC36		**BC39**		**BC40**	
BC41		**BC42**		**BC43**	
BC45		**BC46**		**BC47**	
BC49		**BC50**		**BC51**	
BC52		**BC56**		**BC58**	
BC59		**BC60**		**BC61**	
BC62		**BC63**		**BC64**	

BC66		**B69**		**BC70**	
BC71		**BC72**		**BC76**	
BC77		**BC78**		**BC79**	
BC80		**BC81**		**BC82**	
BC83		**BC84**		**BC85**	
BC86		**BC88**		**BC89**	
BC90		**BC92**		**BC93**	
BC94		**BC95**		**BC96**	
BC99		**BC101**		**BC106**	

BC108		**BC109**		**BC121**	
BC122					

Пример 1. Способ A

Синтез 7-((5-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-6).



Стадия 1. 5-Бром-2-хлор-N-метокси-N-метилникотинамид (1.2)

[001025] Смесь 5-бром-2-хлорникотиновой кислоты **(1.1)** (4,00 г, 16,92 ммоль) в тионилхлориде (20 мл) нагревали при 80 °C в течение 2 ч. Концентрировали под вакуумом и азеотропировали толуолом (2x10 мл). Остаток растворяли в ДХМ и охлаждали до 0 °C. Смесь обрабатывали посредством *N,O*-диметилгидроксиламина гидрохлорида (2,06 г, 21,15 ммоль), затем триметиламина (7,1 мл, 50,75 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали 10% раствором лимонной кислоты, насыщеннм водным раствором $NaHCO_3$, водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке

соединение **(1.2)** (3,81 г, 81%) в виде твердого вещества бледно-оранжевого цвета. m/z = 280,9 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,50 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,83-7,78 (m, 1 H), 3,53 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H).

Стадия 2. 5-Бром-2-хлорникотинальдегид (1.3)

[001026] Раствор 5-бром-2-хлор-N-метокси-N-метилникотинамида **(1,2)** (3,80 г, 13,59 ммоль) в сухом ТГФ (30 мл) при –10 °C в атмосфере азота по каплям обрабатывали $LiAlH_4$ (1M раствор в ТГФ, 5,4 мл, 5,44 ммоль). После добавления смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0 °C, гасили посредством осторожного добавления 1M раствора $KHSO_4$ и подвергали экстракции посредством EtOAc (3x20 мл). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, (в использованием градиента элюирования 0-25% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(1.3)** (2,31 г, 77%) в виде твердого вещества белого цвета. m/z = 220,9 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,37 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 8,33 (d, J = 2,6 Гц, 1 H).

Стадия 3. 5-Бром-2-хлор-3-(диметоксиметил)пиридин (1.4)

[001027] Раствор 5-бром-2-хлорникотинальдегида **(1.3)** (18,66 г, 84,6 ммоль) в MeOH (50 мл) обрабатывали посредством п-толуолсульфоновой кислоты (1,61 г, 0,85 ммоль), затем триметилортоформиатом (37 мл, 338,4 ммоль). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Растворитель затем удаляли под вакуумом и остаток растворяли в EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным водным $NaHCO_3$ (2 × 100 мл), водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(1.4)** (16 г, 70%) в виде прозрачного масла. m/z = 267,5 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,42 (d, 1H), 8,08 (d, 1H), 5,53 (s, 1H), 3,41 (s, 6H).

Стадия 4. Этил 5-бром-2-хлор-3-(диметоксиметил)изоникотинат (1.5)

[001028] Дегазированный раствор LDA (2 M в ТГФ/Гептане/Этилбензоле, 5,16 мл, 10,32 ммоль) в сухом ТГФ (25 мл) охлаждали to –78 °C, а затем по каплям добавляли раствор 5-бром-2-хлор-3-(диметоксиметил)пиридина **(1.4)** (2,5 г, 9,38 ммоль) в сухом и дегазированном ТГФ (10 мл). После 30 мин по каплям добавляли этилхлорформиат (2,68 мл, 28,14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при –50 °C в течение 40 мин.

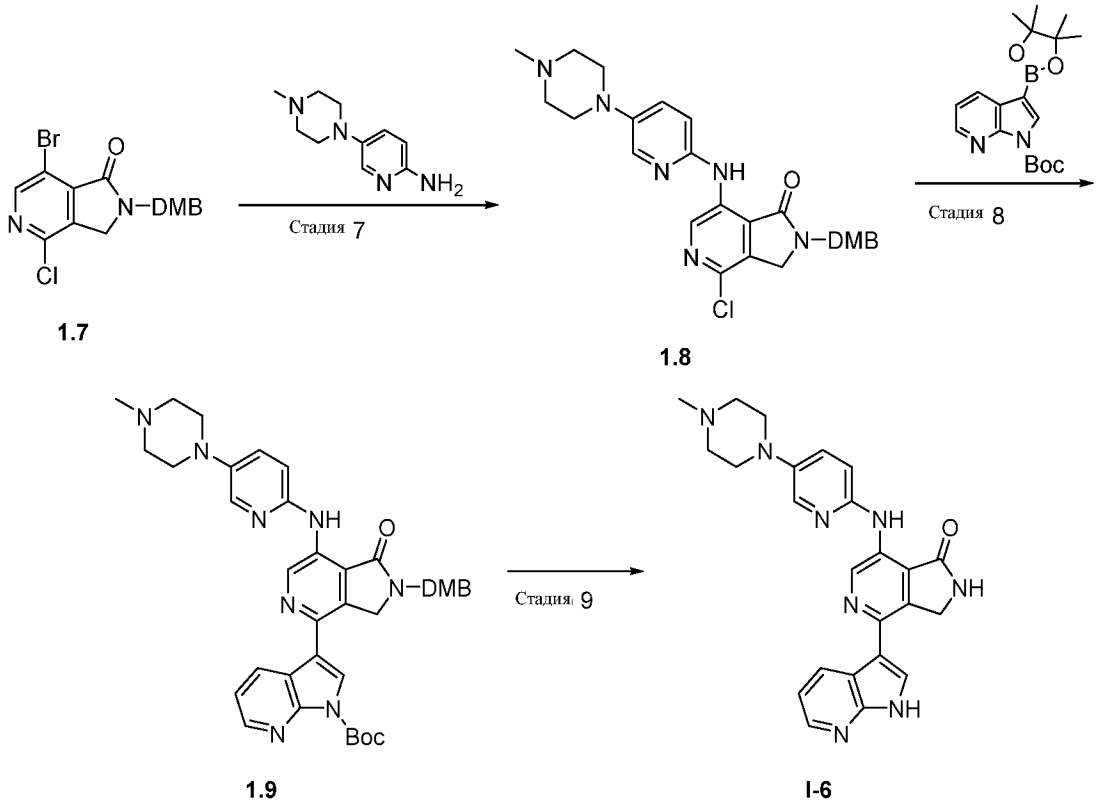
Реакционную смесь гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ (25 мл) и позволяли нагреться до комнатной температуры. Смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 × 25 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-50% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(1.5)** (2,01 г, 63%) в виде желтого масла. m/z = 339,7 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,52 (s, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,43 (q, 2H), 3,41 (s, 6H), 1,41 (t, 3H)

Стадия 5. Этил 5-бром-2-хлор-3-формилизоникотинат (1.6)

[001029] Раствор этил 5-бром-2-хлор-3-(диметоксиметил)изоникотината **(5)** (6,9 г, 20,4 ммоль) в MeCN (200 мл) и H_2O (4 мл) обрабатывали посредством тетрафторбората лития (1M в MeCN, 20,4 мл, 20,4 ммоль) и перемешивали при 90 °C в течение 16 ч. После этого времени летучие вещества устраняли, остаток растворяли в ДХМ и промывали H_2O (2 × 30 мл). Растворитель удаляли под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(1,6)** (5,8 г, 97%) в виде масла оранжевого цвета. m/z = 293,6 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,35 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 4,53 (q, 2H), 3,41 (s, 6H), 1,44 (t, 3H).

Стадия 6. 7-Бром-4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (1.7)

[001030] Раствор этил 5-бром-2-хлор-3-(диметоксиметил)изоникотината**(1.6)** (5,8 г, 19,83 ммоль) в ДХМ (40 мл) обрабатывали посредством уксусной кислоты (3,4 мл, 59,48 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение нескольких минут, а затем по каплям добавляли 2,4-диметоксибензиламин (3,28 мл, 21,81 ммоль). После 3 ч порциями добавляли цианоборогидрид натрия (1,87 г, 29,74 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Смесь затем фильтровали через слой Целита, растворитель удаляли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-60% EtOAc в изогексане), в результате чего получали желаемое соединение **(1.7)** (3,5 г, 44%) в виде желтого масла. m/z = 366,5 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,53 (s, 1H), 7,28 (d, J=7,7 Гц, 1H), 6,49 - 6,42 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,28 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,80 (s, 3H).



Стадия 7. 4-Хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (1.8)

[001031] К раствору 7-бром-4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она **(1.7)** (2 г, 5,03 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (60 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,27 г, 10,06 ммоль), затем 5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-амин (**AA2**) (получение описано в WO2015131080, 1,06 г, 5,54 ммоль). Смесь продували а N_2 в течение 10 мин, а затем добавляли Xantphos (350 мг, 0,604 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (461 мг, 0,503 ммоль). Смесь дегазировали в течение ещё 10 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 120 °C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл) и фильтровали через слой целита. Смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-100% EtOAc в изогексане), в результате чего получали желаемое соединение **(1.8)** (1,6 г, 62%) в виде твердого вещества темно-оранжевого цвета. m/z =

478,1 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,41-9,38 (m, 1H), 8,53 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).

Стадия 8. *трет*-Бутил-3-(2-(2,4-диметоксибензил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат (1.9)

[001032] Смесь 4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она **(1.8)** (250 мг, 0,491 ммоль), пинаколового эфира 1-BOC-7-азаиндол-3-бороновой кислоты (203 мг, 0,589 ммоль), комплекса $Pd(dppf)Cl_2$ 1:1 ДХМ (20 мг, 5моль%) и Cs_2CO_3 (2М раствора, 614 мкл, 1,23 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) дегазировали, продували азотом и нагревали при 100 °C в течение 6 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл), промывали водой (15 мл) и солевым раствором (15 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, (с использованием градиента элюирования 0-10% MeOH в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(1,9)** (290 мг, 85%) в виде остатка оранжевого цвета, который применяли непосредственно на следующей стадии.

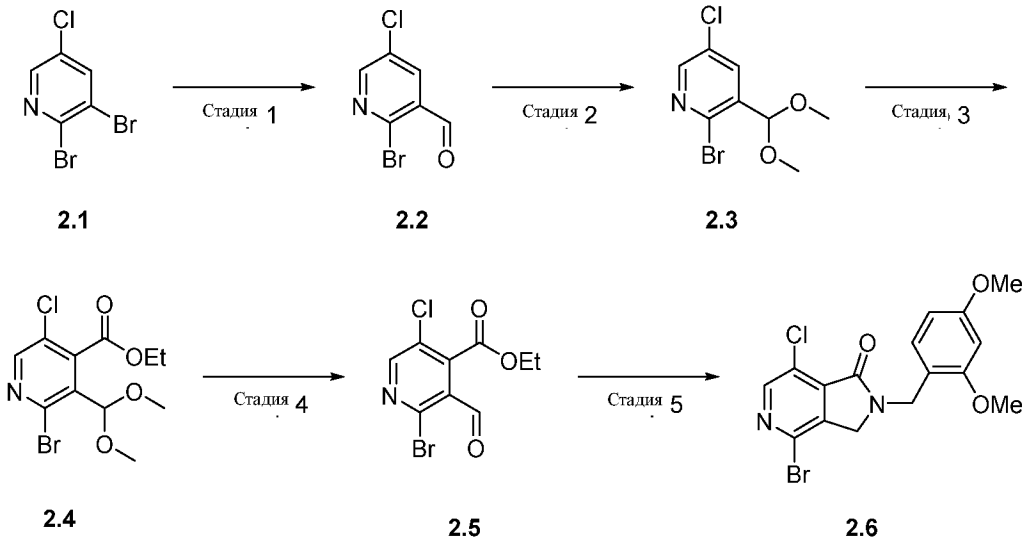
Стадия 9. 7-((5-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (I-6)

[001033] 5 мл микроволновой сосуд загружали *трет*-бутил-3-(2-(2,4-диметоксибензил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилатом **(1.9)** (289 мг, 0,418 ммоль) и ТФУ (5 мл) и нагревали при 160 °C в течение 10 мин в микроволновой печи Biotage Initiator®. Смесь концентрировали под вакуумом и растирали NH_4OH. Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили на воздухе. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(I-6)** (92 мг, 50%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. m/z = 441,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,11-12,06 (m, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,35 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 8,08 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,89 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,23 (dd, J = 4,5, 7,8 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,21 (dd, J = 6,4, 6,4 Гц, 4 H), 2,70-2,63

(m, 4 H), 2,38 (s, 3 H).

Пример 2. Способ C.

Синтез 4-(Имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-56).



Стадия 1. 2-Бром-5-хлорникотинальдегид (2.2)

[001034] Раствор 2,3-дибром-5-хлорпиридина **(2.1)** (25,29 г, 93,21 ммоль) в ТГФ (200 мл) при −40 °C в атмосфере азота обрабатывали по каплям изопропилмагнийхлоридом (2M в ТГФ, 50,8 мл, 101,59 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. По каплям добавляли ДМФА (21,1 мл, 272,20 ммоль) и смеси позволяли нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили 1M HCl и подвергали экстракции посредством *трет*-бутил-метилового эфира (3×). Объединенные экстракты промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, вода, и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(2.2)** (20,35 г, 99%) в виде твердого вещества бежевого цвета. m/z = 221,2 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 10,29 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 8,13 (d, J = 2,8 Гц, 1H).

Стадия 2. 2-Бром-5-хлорникотинальдегид (2.3)

[001035] Смесь 2-бром-5-хлорникотинальдегида **(2.2)** (25,40 г, 115,22 ммоль), триэтилортоформиата (37,8 мл, 345,66 ммоль) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (2,19 г, 11,52 ммоль) в метаноле (300 мл) нагревали с обратным холодильником в

течение 18 ч. Охлажденную смесь концентрировали под вакуумом и пропускали через слой силикагеля, элюируя с использованием 20% EtOAc в изогексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(2.3)** (28,61 г, 93%) в виде желтого масла. m/z = 267,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,32 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,89 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 5,47 (s, 1H), 3,41 (s, 6H).

Стадия 3. Этил-2-бром-5-хлор-3-(диметоксиметил)изоникотинат (2.4)

[001036] Раствор LDA (2M в ТГФ/гептан/этилбензола, 69,8 мл, 139,5 ммоль) в сухом ТГФ (130 мл) при −50 °C в атмосфере азота обрабатывали по каплям раствором 2-бром-5-хлор-3-(диметоксиметил)пиридина **(2.3)** (28,60 г, 107,31 ммоль) в сухом ТГФ (70 мл) в течение 40 мин. После добавления смеси перемешивали в течение дополнительных 40 мин. По каплям добавляли этилхлорформиат (30,7 мл, 321,93 ммоль) и продолжали перемешивать при −50 °C в течение 40 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и подвергали экстракции посредством EtOAc (3×). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, (с использованием градиента элюирования 0-30% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(2.4)** (26,51 г, 73%) в виде бледно-желтого масла. m/z = 339,6 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 8,38 (s, 1H), 5,50-5,49 (m, 1H), 4,42 (q, J = 7,2 Гц, 2H), 3,43-3,42 (m, 6H), 1,40 (dd, J = 7,2, 7,2 Гц, 3H).

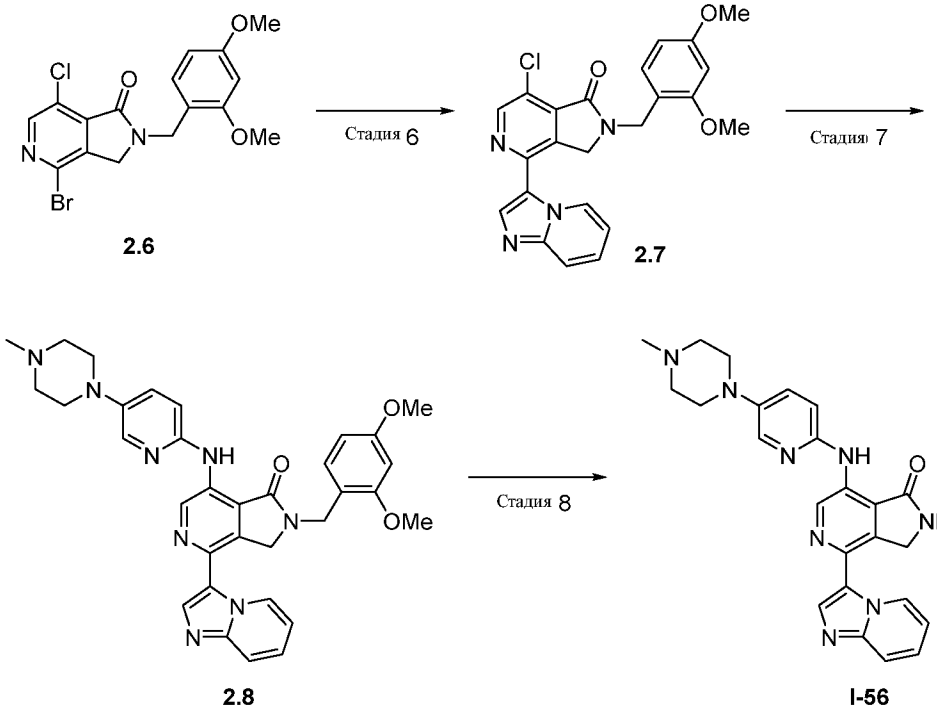
Стадия 4. Этил-2-бром-5-хлор-3-формилизоникотинат (2.5)

[001037] Смесь этил-2-бром-5-хлор-3-(диметоксиметил)изоникотината **(2.4)** (26,50 г, 78,27 ммоль) и тетрафторбората лития (10,27 г, 109,57 ммоль)? ацетонитрила (250 мл) и воды (15 мл) нагревали при 75 °C в течение 18 ч. Охлажденную смесь концентрировали под вакуумом, растворяли в EtOAc, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с использованием градиента элюирования 0-30% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(15)** (13,94 г, 61%) в виде желтого масла. m/z = 293,5 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,62 (s, 1 H), 7,21 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H).

Стадия 5. 4-Бром-7-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-

c]пиридин-1-он (2.6)

[001038] К раствору этил-2-бром-5-хлор-3-формилизоникотината **(2.5)** (13,93 г, 47,62 ммоль) и уксусной кислоты (8,18 мл, 142,87 ммоль) в ДХМ (200 мл) добавляли $MgSO_4$ затем 2,4-диметоксибензиламин (7,87 мл, 52,38 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Порциями добавляли натрийборогидрид (2,70 г, 71,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Смесь разбавляли ДХМ, промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, (с использованием градиента элюирования 0-50% EtOAc в ДХМ). Полученный остаток желтого цвета растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(2,6)** (7,12 г, 38%) в виде твердого вещества белого цвета. m/z = 398,6 $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,61 (s, 1 H), 7,20 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 6,64 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 6,54 (dd, J = 2,1, 8,2 Гц, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,81 (s, 3 H).



Стадия 6: 7-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (2.7)

[001039] Смесь 4-бром-7-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-

c]пиридин-1-она **(2.6)** (300 мг, 0,756 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)имидазо[1,2-a]пиридина (369 мг, 1,51 ммоль), комплекса $Pd(dppf)Cl_2$ 1:1 ДХМ (62 мг, 10моль%) и Cs_2CO_3 (2М раствор, 950 мкл, 1,89 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали, продували азотом и нагревали при 100 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, (с использованием градиента элюирования 0-100% EtOAc в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(2.7)** (168 мг, 51%) в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

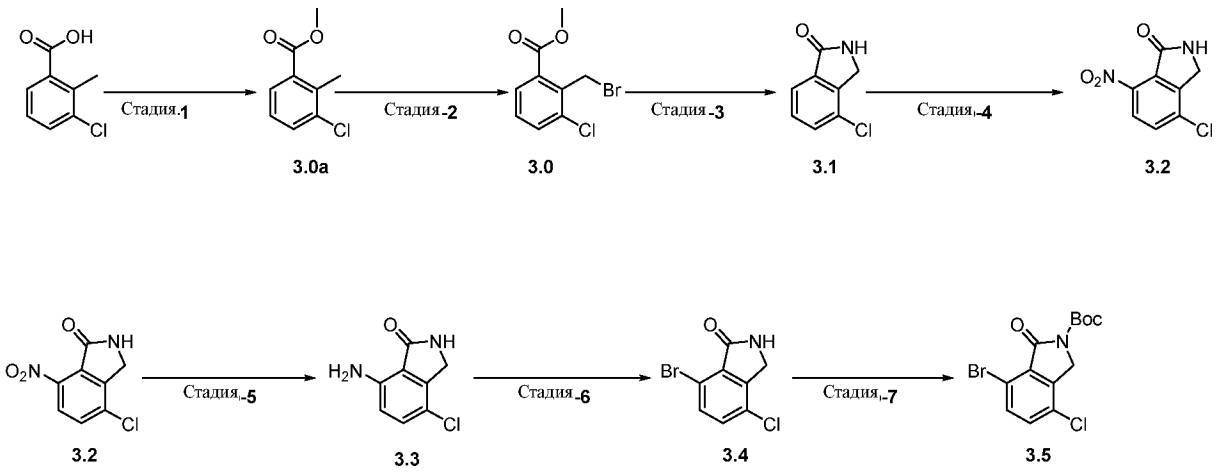
[001040] В качестве альтернативы, Стадию 6 проводили, используя методику, описанную ниже ниже:

[001041] Смесь 4-бром-7-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она **(2.6)** (500 мг, 1,26 ммоль), 3-(трибутилстаннил)имидазо[1,2-a]пиридина (399 мг, 1,64 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (73 мг, 0,063 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) дегазировали, продували азотом и нагревали при 90 °С в течение 4 ч. Осадок собирали из охлажденной реакционной смеси, промывали в диэтиловом эфире, и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(2.7)** (298 мг, 54%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,79 (d, J=6,9 Гц, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,18 - 8,14 (m, 1H), 7,81 - 7,75 (m, 1H), 7,54 - 7,46 (m, 1H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,53 - 6,48 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

[001042] Стадии 7 и 8 получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Примера 1**, и характеристика **I-56** представлена в **Примере 21**.

Пример 3. Способ D.

Синтез 7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-26).



Стадия-1 Синтез Метил-3-хлор-2-метилбензоата (3.0a)

[001043] К смеси 3-хлор-2-метилбензойной кислоты (300 г 1,75 моль) и карбоната калия (606 г, 4,39 моль) в ДМФА (2500 мл) добавляли иодметан (275 г, 1,93 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде жидкости светло-коричневого цвета **(3.0a)** (320 г, выход: 98,16%). МС (ЭР): m/z 185,7 $[M+1]^+$

Стадия-2 Синтез Метил-2-(бромметил)-3-хлорбензоат (3.0)

[001044] К раствору метил-3-хлор-2-метилбензоата **(3.0a)** (320 г, 1,72 моль) в четыреххлористом углероде (3000 мл) добавляли N-бромсукцинимид (336,2 г, 1,88 моль) и бензоилпероксид (0,798 г, 0,0032 моль) при комнатной температуре. После перемешивания при 90°C в течение 4 ч, реакционную смесь вливали в ice/ вода (~5000 мл) вода и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде жидкости светло-коричневого цвета (**3,0**) (400 г, выход: 87,71%). МС (ЭР): m/z 263,5, 265,6 $[M]^+$, $[M+2]^+$

Стадия-3 Синтез 4-хлоризоиндолин-1-он (3.1)

[001045] Раствор метил-2-(бромметил)-3-хлорбензоата **(3.0)** (400 г, 1,51 моль), в метаноле (3000 мл) барботировали NH_3 в течение 1 ч при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч реакционную смесь концентрировали под вакуумом и разбавляли водой. Полученное твердое вещество соединение фильтровали и

сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета **(3.1)** (200 г, 78,74%). МС (ЭР): m/z 168,6 $[M+1]^+$

Стадия-4 Синтез 4-Хлор-7-нитроизоиндолин-1-она (3.2)

[001046] К раствору 4-хлор-изоиндолин-1-она **(3.1)** (200 г, 1,19 моль) в к.H_2SO_4 (1200 мл) при -10°С по каплям добавляли HNO_3 (69-72% водн.) (120 мл). После перемешивания на холоде в течение 2 ч, затем нагревания до температуры окружающей среды в течение 2 ч, реакционную смесь вливали на воду со льдом (~4000 мл).. Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой, и сушили, в результате чего получали твердое вещество бледно-желтого цвета **(3.2)** (245 г, 96,84%). m/z = 213,5 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,17 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 4,47-4,46 (m, 2H).

Стадия-5 Синтез 7-Амино-4-хлоризоиндолин-1-она (3.3)

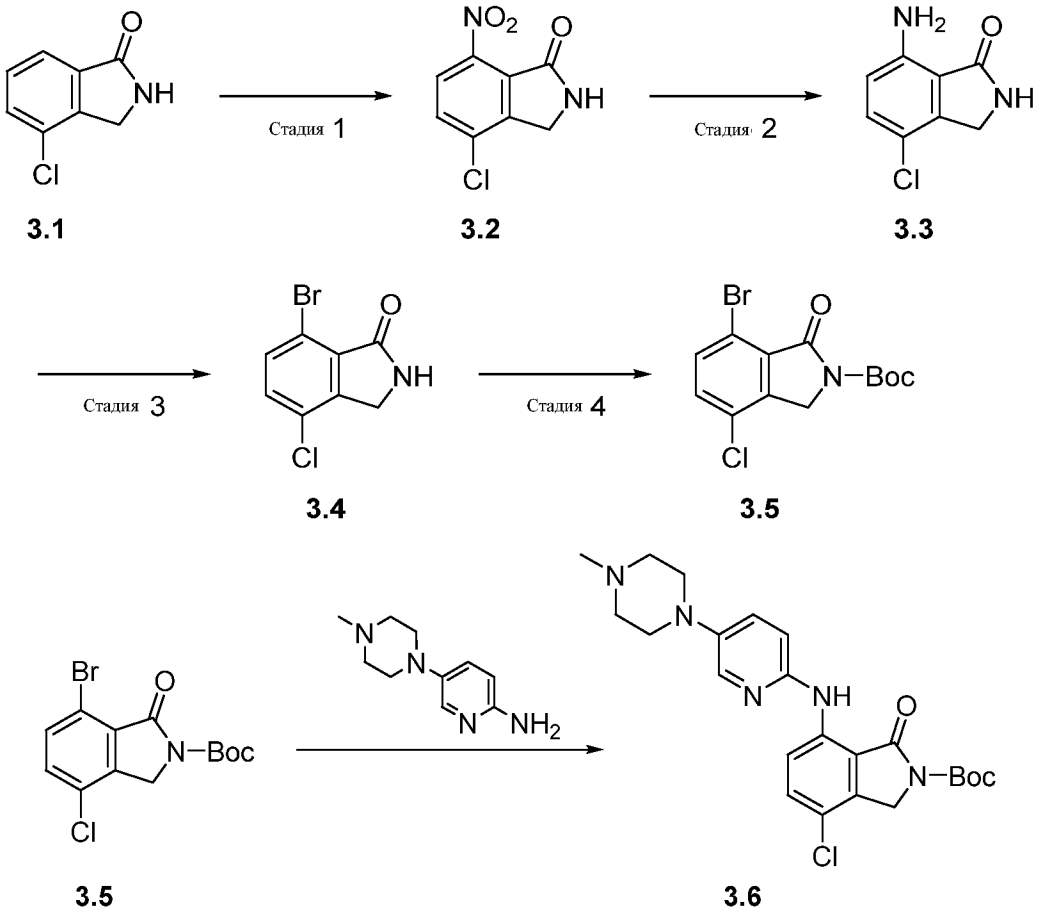
[001047] К раствору 4-хлор-7-нитроизоиндолин-1-она 2 **(3.2)** (245 г, 1,15 моль) в EtOH (2500 мл) и воде (500 мл) добавляли железный порошок (322 г, 5,75 моль) и хлорид аммония (372,67 г, 6,90 моль). После механического перемешивания с обратным холодильником в течение 2 ч, смесь фильтровали через целит, промывая остаток на фильтре промывали EtOAc и ДХМ (~5 л). Фильтрат концентрировали под вакуумом до малого объема, в результате чего твёрдое вещество выпадало в осадок из раствора. Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой, и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде коричневого твердого вещества **(3.3)** (200 г, 95,23%). m/z = 183,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,38 (s, 1H), 7,24-7,21 (m, 1H), 6,63-6,59 (m, 1H), 6,18 (s, 2H), 4,23 (s, 2H).

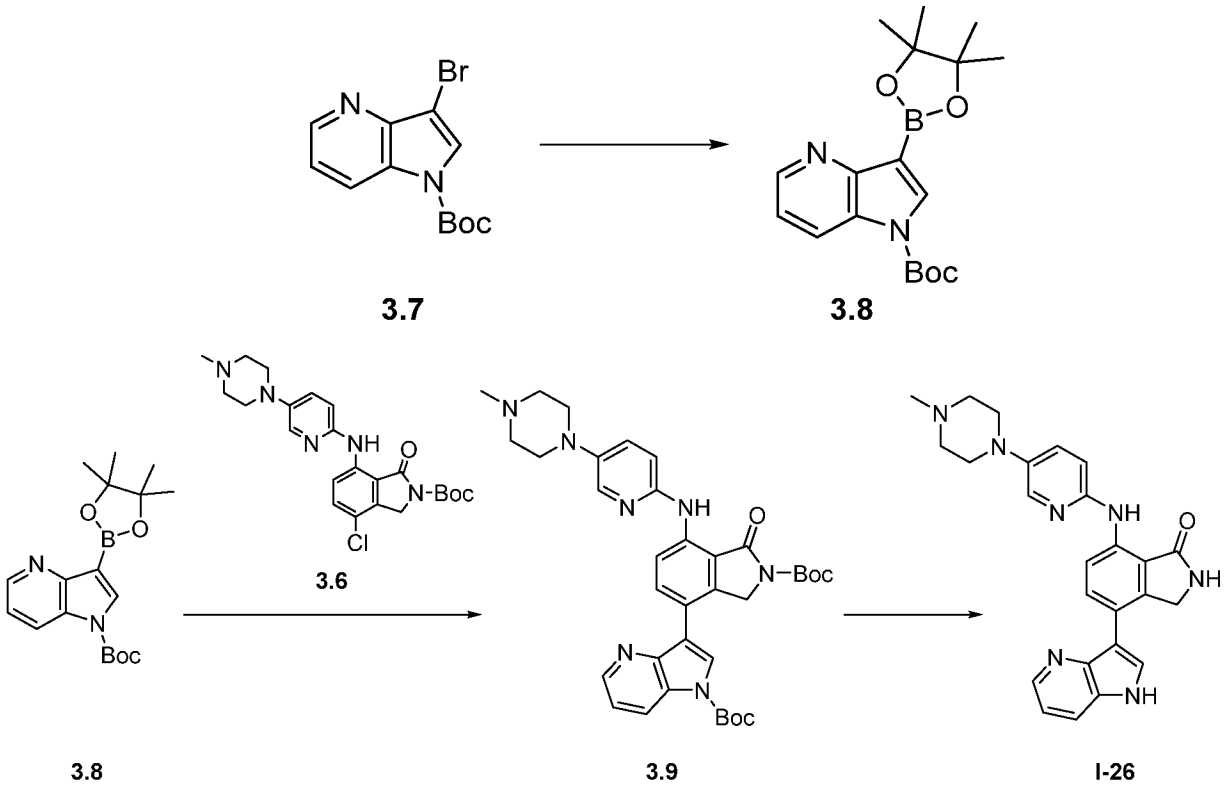
Стадия-6 Синтез 4-Хлор-7-бромизоиндолин-1-она (3.4)

[001048] К суспензии 7-амино-4-хлоризоиндолин-1-она **(3.3)** (100 г, 0,547 моль) в HBr (47%, 500 мл) при -10 °С добавляли раствор нитрита натрия (75,5 г,1,09 моль) в воде (500 мл). После перемешивания на холоде в течение 60 мин добавляли бромид меди (I) (86,04 г, 0,60 моль). После перемешивания при 80 °С в течение 40 мин реакционную смесь вливали в ледяную воду. Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой, и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества светло-коричневого цвета **(3.4)** (120 г, 89,55%). m/z = 247,5 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,02-8,96 (m,1 H), 7,76-7,71 (m,1 H), 7,66-7,62 (m,1 H), 4,39-4,37 (m, 2H).

Стадия-7 Синтез *трет*-Бутил-7-бром-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (3.5)

[001049] К раствору 4-хлор-7-бромизоиндолин-1-она **(3.4)** (120 г, 0,487 моль) в ТГФ при 0°С (1500 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (159 г, 0,731 моль) и DMAP (74 г,0,60 моль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, (градиент: 0-2% EtOAc в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества белого цвета **(3.5)** (130 г, 77,38%). МС (ЭР): m/z 346,6, 348,6 $[M]^+$,[M +2]$^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,62-7,58 (m, 1H), 7,45-7,41 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 1,16 (s, 9H).





Стадия 5. *трет*-бутил-4-хлор-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (3.6)

[001050] Смесь *трет*-бутил-7-бром-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(3.5)** (2 г, 5,77 ммоль), *трет*-бутил-4-(6-аминопиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (получение описано в WO2015131080, 1,39 г, 7,21 ммоль), Cs_2CO_3 (5,64 г, 17,31 ммоль) и Xantphos (0,40 г, 0,692 ммоль) перемешивали в сухом 1,4-диоксане (8 мл) и дегазировали в потоке N_2. После 15 мин добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,53 г, 0,577 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 110 °C и перемешивали в течение 6 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 25 мл), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-20% MeOH в ДХМ). Полученный остаток затем растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(3.6)** (2,09 г, 79%) в виде твердого вещества

бежевого цвета. m/z = 458,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,41-9,38 (m, 1H), 8,53 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 8,05-8,02 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,53-2,47 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 1,59 (s, 9H).

Стадия 6. *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (3.8)

[001051] К дегазированному раствору *трет*-бутил-3-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата **(3.7)** (300 мг, 1,01 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) добавляли KOAc (297 мг, 3,03 ммоль) и бис(пинаколато)диборон (282 мг, 1,11 ммоль). Раствор продували N_2 в течение 30 мин, добавляли а затем $Pd(dppf)Cl_2$ (37 мг, 0,051 ммоль), и реакционную смесь затем перемешивали в герметично закрытой пробирке при 125 °C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), затем пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение **(3.8)** направляли на следующую стадию без очистки.

Стадия 7. *трет*-бутил-3-(2-(*трет*-бутоксикарбонил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат (3.9)

[001052] В микроволновой сосуд загружали *трет*-бутил-4-хлор-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(3,6)** (100 мг, 0,218 ммоль), *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат **(3.8)** (113 мг, 0,328 ммоль) и 1,4-диоксан/воду (3 мл, 5:1 раствор). добавляли $K_3PO_4 \cdot H_2O$ (185 мг, 0,873 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре и продували N_2 в течение 15 мин, а затем добавляли катализатор XPhos Pd G2 (3,4 мг, 10% ммоль). Реакционную смесь нагревали при 150 °C в течение 15 мин в микроволновой печи Biotage Initiator®. Смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и промывали водой (10 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и солевым раствором (10 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение **(3.9)** направляли на следующую стадию без очистки.

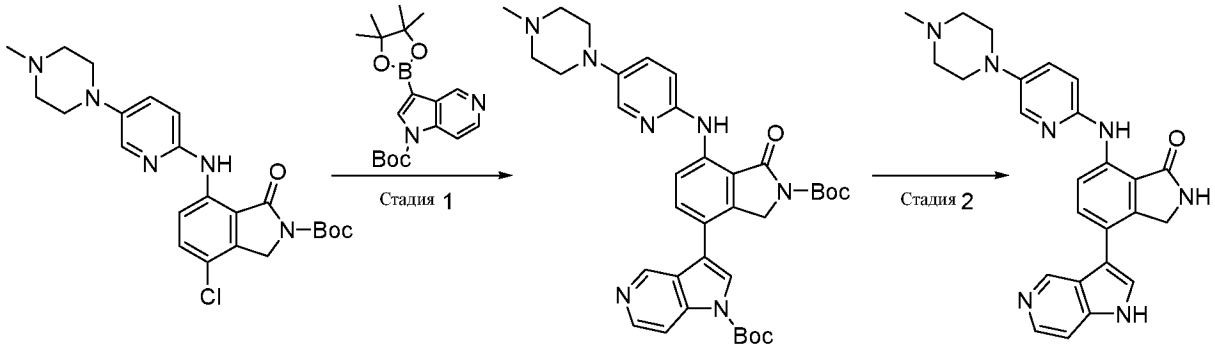
Стадия 8. 7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-пирроло[3,2-

b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-26)

[001053] Остаток **(3.9)** растворяли в ДХМ (3 мл) и обрабатывали ТФУ (100 экв., 1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, и затем концентрировали под вакуумом и растирали 7 н. метанольным аммиаком (2x3 мл). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали желаемое соединение **(I-26)** (10 мг, 15%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. m/z = 440,5 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,60 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,49-8,41 (m, 3 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,91-7,84 (m, 2 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,20 (dd, J = 4,5, 8,2 Гц, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,20-3,14 (m, 4 H), 2,71-2,68 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H).

Пример 4. Способ E

Синтез 7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-24).



3.6 4.1 I-24

Стадия 1: трет-бутил-3-(2-(трет-бутоксикарбонил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-карбоксилат (4.1)

[001054] трет-Бутил-3-(2-(трет-бутоксикарбонил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-карбоксилат **(4.1)** получали из *трет*-бутил-4-хлор-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(3.6) и** *трет*-бутил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-1-карбоксилат тем же способом, который описан для 7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-

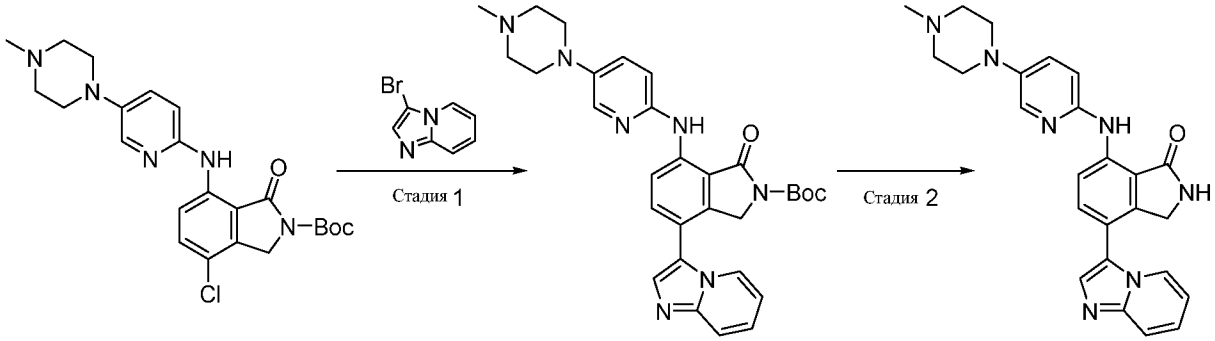
пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она **(I-26)**.

Стадия 2: 7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-24)

[001055] Соединение **4,1** разбавляли ДХМ и обрабатывали ТФУ (100 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, а затем смесь концентрировали под вакуумом и растирали метанольным аммиаком. Очищали с помощью преп. ВЭЖХ, в результате чего получали желаемое соединение **I-24**. m/z = 440 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,16-12,08 (m, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,57-8,54 (m, 1 H), 8,31 (d, J = 6,0 Гц, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,89-7,82 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 5,9 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,00-6,97 (m, 1 H), 4,56-4,54 (m, 2 H), 3,20-3,14 (m, 4 H), 2,71-2,68 (m, 4 H), 2,62 (s, 3 H).

Пример 5. Способ F

Синтез 4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-39).



3.6 **5.1** **I-39**

Стадия 1: трет-бутил-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (5,1)

[001056] В 20 мл микроволновой сосуд загружали **3.6** (150 мг, 0,328 ммоль), бис(пинаколато)диборон (108 мг, 0,426 ммоль), XPhos Pd G2 (2,6 мг, 0,003 ммоль), XPhos (1,55 мг, 0,003 ммоль), твердый K_3PO_4 (190 мг, 0,893 ммоль) и EtOH (12 мл). Смесь дегазировали, продували N_2, и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли 3-Бромимидазо[1,2-1]пиридин, 3М K_3PO_4 (330 мл, 0,983 ммоль) и порцию XPhos Pd G2 (2,6 мг, 0,003 ммоль) и XPhos (1,55 мг, 0,003 ммоль). Смесь дегазировали,

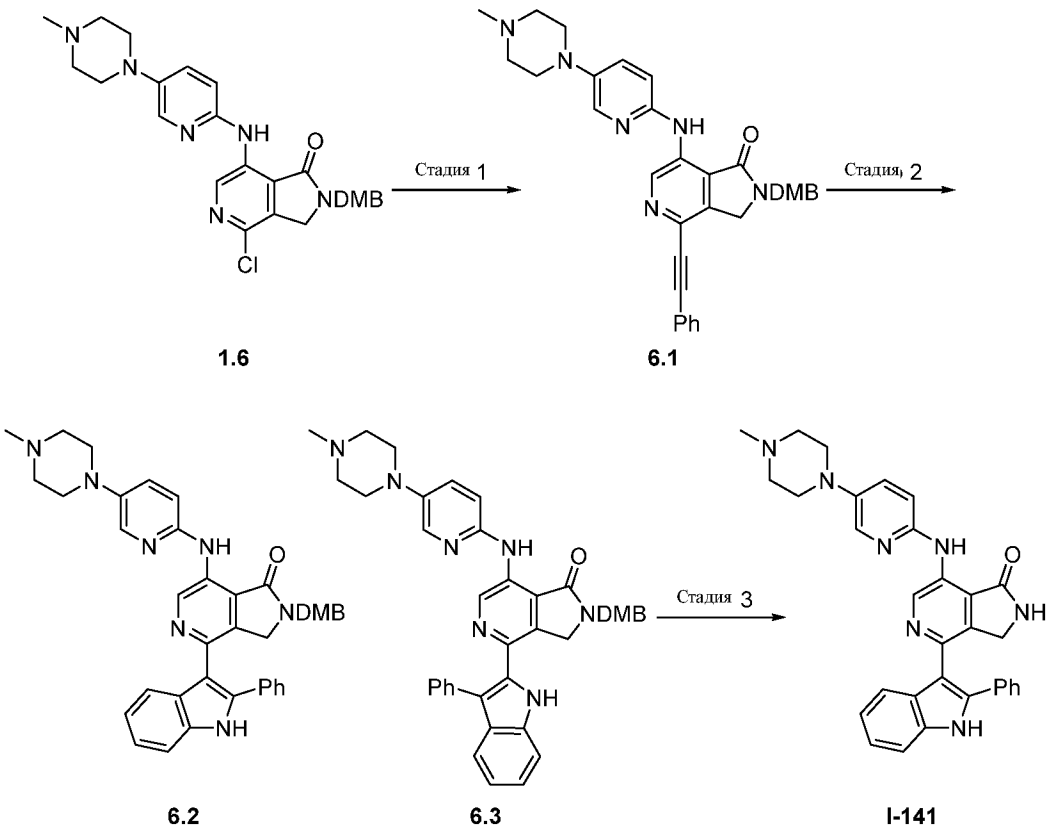
продували N_2, и нагревали при 40 °C в течение ночи. Загружали в Biotage - ISOLUTE® HM-N и очищали хроматографией на силикагеле (с использованием градиента элюирования 0-25% MeOH в ДХМ), в результате чего получали **5.1** в виде желтого твердого вещества, которое применяли в следующей реакции без анализа.

Стадия 2: 4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он (I-39)

[001057] трет-бутил-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(5.1)** разбавляли ДХМ (5 мл) и обрабатывали ТФУ (100 экв., 1,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, и затем концентрировали под вакуумом и растирали 7 н. метанольного раствора аммиака (2 × 3 мл). Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали желаемое соединение **(I-39)** (41,3 мг, 89%). m/z = 440,2 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,39 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,8, 15,1 Гц, 2 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,33-7,29 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,12 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,48 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).

Пример 6. Способ G

Синтез 7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(2-фенил-1H-индол-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-141).



Стадия 1: 2-(2,4-диметоксибензил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(фенилэтинил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (6.1)

[001058] Смесь **1.6** (350 мг, 0,69 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорида (48 мг, 0,07 ммоль) и иодид меди(I) (13 мг, 0,07 ммоль) помещали в атмосферу азота, затем суспендировали в ТГФ (1 мл) и ацетонитриле (2 мл). Смесь обрабатывали посредством фенилацетилена (0,17 мл, 1,6 ммоль) и триметиламина (0,24 мл, 1,8 ммоль) и нагревали при 90 °C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли фенилацетилен (0,17 мл, 1,6 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладий(II) хлорид (48 мг, 0,07 ммоль) и иодид меди (I) (13 мг, 0,07 ммоль) и дегазировали азотом. Реакционную смесь затем нагревали при 90 °C в течение 6,5 ч, затем охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (15 мл) и подвергали экстракции посредством ДХМ (4 x 20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (20 мл), пропускали через гидрофобную фритту и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 0-20% 7 н. NH_3 в

MeOH/EtOAc, в результате чего получали **6.1** (280 мг).

Стадия 2: 2-(2,4-диметоксибензил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(2-фенил-1H-индол-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (6,2) и 2-(2,4-диметоксибензил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(3-фенил-1H-индол-2-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (6.3)

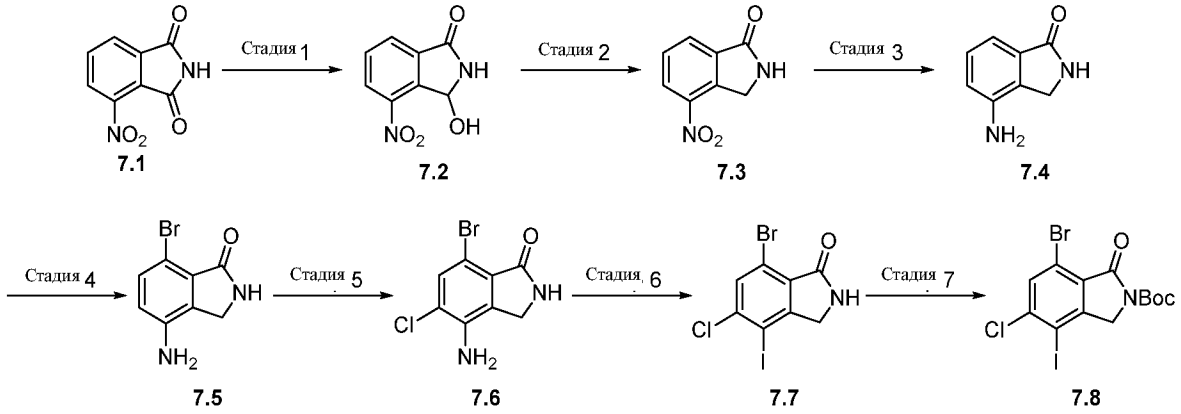
[001059] Смесь 2-иоданилина (71 мг, 0,33 ммоль), **6.1** (280 мг, 0,49 ммоль), палладий(II)ацетата (7 мг, 0,03 ммоль), 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцена (27 мг, 0,05 ммоль), ацетата калия (159 мг, 1,6 ммоль) и хлорида лития (14 мг, 0,33 ммоль) помещали в атмосферу азота. Смесь растворяли в *N*-метил-2-пирролидоне (5 мл), и нагревали при 140 °C. После 2 ч, в реакционную смесь добавляли 2-иоданилин (71 мг, 0,33 ммоль) и продолжали нагревание при 140 °C. После 1,5 ч, в реакционную смесь добавляли палладий(II)ацетат (7 мг, 0,03 ммоль) и 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен (27 мг, 0,05 ммоль) и продолжали нагревание при 140 °C. После 45 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и реакционную смесь фильтровали через Celite®, промывали 5% MeOH/EtOAc, и фильтрат распределяли между 4% водным хлоридом лития (100 мл) и 5% MeOH/EtOAc (3 x 75 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (2 x 100 мл), пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 0-100% EtOAc/гексана, затем 0-20% (7 н. NH_3 в MeOH)/EtOAc, в результате чего получали **6.2** и **6.3** как 1:1 смесь неразделимых региоизомеров.

Стадия 3: 7-((5-(4-Метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(2-фенил-1*H*-индол-3-ил)-2,3-дигидро-1*H*-пирроло[3,4-*c*]пиридин-1-он (I-141)

[001060] Раствор смеси **6.1** и **6.2** (181 мг, 0,14 ммоль) в ТФУ (3 мл) нагревали посредством микроволнового излучения при 150 °C в течение 15 мин. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и неочищенный материал очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали **I-141** (5 мг, 8%) в виде твердого вещества. m/z 516,4 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,67 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,04 (d, J=3,3 Гц, 1H), 7,53 - 7,37 (m, 7H), 7,33 (tt, J=1,9, 7,0 Гц, 1H), 7,17 (dt, J=1,2, 7,6 Гц, 1H), 7,06 - 7,01 (m, 2H), 3,66 (s, 2H), 3,24 - 3,17 (m, 4H), 2,81 - 2,72 (m, 4H), 2,43 (s, 3H).

Пример 7. Способ H

Синтез 5-хлор-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-она (I-190).



Стадия 1: 3-Гидрокси-4-нитроизоиндолин-1-он (7.2)

[001061] Раствор 3-нитрофталамида (**7.1**) (5,00 г, 26 ммоль) в метаноле (50 мл) и ДХМ (50 мл) добавляли борогидрид натрия (0,98 г, 26 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (40 мл), перемешивали в течение 20 мин, затем отделяли органическую фазу. Водную фазу подвергали экстракции EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **7.2** (3,51 г, 70 %) в виде желтого твердого вещества. Материал использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: 4-Нитроизоиндолин-1-он (7.3)

[001062] Суспензию **7.2** (3,51 г, 18 ммоль) в ДХМ (60 мл) обрабатывали посредством ТФУ (12,5 мл, 163 ммоль), и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, затем по каплям добавляли триэтилсилан (4,3 мл, 27 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток растворяли в MeOH, подщелачивали 7 н. NH_3 в MeOH, и растворитель снова удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 0-100% EtOAc/гексана, и затем 0-25% MeOH/EtOAc, в

результате чего получали **7.3** (5,46 г.). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,05 (s, 1H), 8,49 (dd, J=0,8, 8,1 Гц, 1H), 8,17 (dd, J=0,7, 7,5 Гц, 1H), 7,86 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,85 (s, 2H), 1,30 - 1,12 (m, 0H).

Стадия 3: 4-Аминоизоиндолин-1-он (7.4)

[001063] Раствор **7.3** (5,46 г, 31 ммоль) в дегазировали этанолом (100 мл), обрабатывали посредством 10% Pd/C (33 мг, 0,31 ммоль), помещали в атмосферу водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь затем фильтровали через Celite® и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 0-20% (7 н. NH3 в MeOH)/EtOAc, в результате чего получали **7.4** (1,57 г, 35%) в виде желтого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,35 (s, 1H), 7,16 (t, J=7,6 Гц, 1H), 6,86 (dd, J=0,9, 7,5 Гц, 1H), 6,76 (dd, J=1,0, 7,8 Гц, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,13 (s, 2H).

Стадия 4: 4-Амино-7-бромизоиндолин-1-он (7.5)

[001064] К раствору **7.4** (1,57 г, 11 ммоль) в метаноле (25 мл) и ТГФ (30 мл) порциями добавляли *N*-бромсукцинимид (1,89 г, 11 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), затем органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный осадок собирали путем фильтрации, промывали водой, затем азеотропировали толуолом (20 мл). Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии с обращенной фазой, используя 0-50% Ацетонитрил/(10 мМ водного аммонийбикарбоната, в результате чего получали **7.5** (735 мг, 31 %) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

Стадия 5: 4-Амино-7-бром-5-хлоризоиндолин-1-он (7.6)

К раствору **7.5** (735 мг, 3,2 ммоль) в метаноле (8 мл) и ТГФ (9 мл) порциями добавляли *N*-хлорсукцинимид (454 мг, 3,4 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и гасили водой (10 мл), затем органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Твердые вещества собирали путем фильтрации, промывали водой, затем растворяли в 25% MeOH/EtOAc, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в

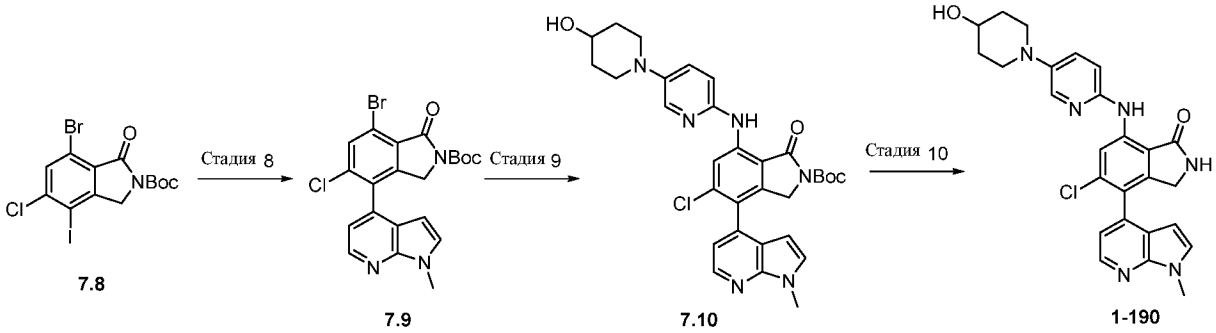
результате чего получали **7.6** (966 мг) в виде черного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,67 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,85 (s, 2H), 4,18 (s, 2H).

Стадия 6: 7-Бром-5-хлор-4-иодизоиндолин-1-он (7.7)

[001065] Смесь **7.6** (966 мг, 3,7 ммоль) в *конц.* соляной кислоте (0,4 мл, 13 ммоль) и воде (10 мл) охлаждали до 0 °C, и осторожно обрабатывали серной кислотой (5 мл, 94 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 0 °C и обрабатывали по каплям в течение 10 мин раствором нитрита натрия (280 мг, 4,1 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч, затем обрабатывали по каплям раствором иодида калия (1230 мг, 7,4 ммоль) в воде (5 мл). Реакционную смесь оставляли перемешиваться и нагревали до комнатной температуры в течение 1,5 ч, затем реакционную смесь вливали в смесь льда и воды, и твердые вещества собирали путем фильтрации. Твердое вещество растворяли в 25% MeOH/EtOAc, сушили над MgSO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **7.7** (600 мг, 43%) в виде черного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,02 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 4,23 (s, 2H).

Стадия 7: *трет*-Бутил-7-бром-5-хлор-4-иод-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (7.8)

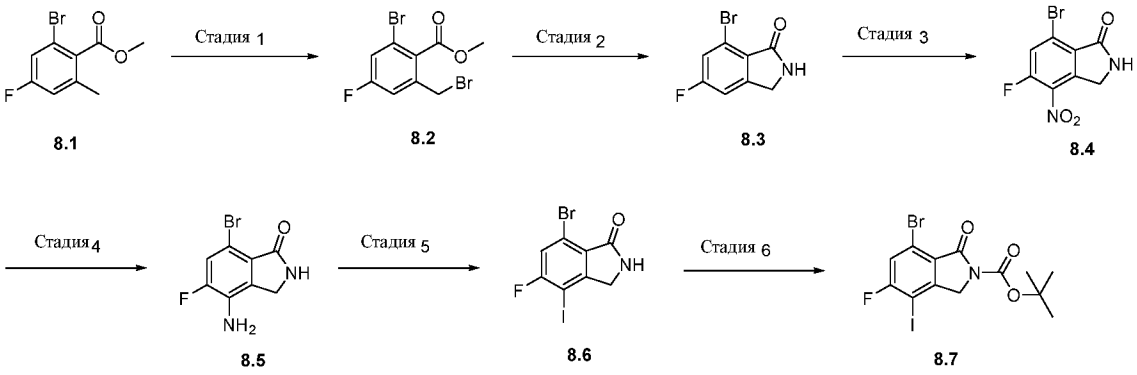
[001066] Смесь **7.7** (600 мг, 1,6 ммоль) и DMAP (256 мг, 2,1 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали посредством ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,4 мл, 1,7 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и подвергали экстракции посредством EtOAc (3 x 40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (40 мл), пропускали через гидрофобный фильтр и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в минимальном количестве MeOH, растирали с диэтиловым эфиром, и твердые вещества собирали путем фильтрации, в результате чего получали **7.8** (389 мг, 51%) в виде черного твердого вещества. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,06 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 1,59 (s, 9H).



[001067] Стадии 8, 9 и 10 получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Примера 2** и **Примера 3**, в результате чего получали **I-190** (4 мг, 16 %) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. m/z 489,3 (^{35}Cl), 491,4 (^{37}Cl) $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,78 (s, 1H), 8,74 (s, 2H), 8,36 (d, J=4,9 Гц, 1H), 8,07 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=3,1, 9,0 Гц, 1H), 7,14 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,97 - 6,94 (m, 1H), 6,21 (d, J=3,5 Гц, 1H), 4,71 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,20 (d, J=18,2 Гц, 1H), 3,95 (d, J=18,0 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,68 - 3,60 (m, 1H), 3,50 (td, J=4,4, 12,2 Гц, 2H), 2,85 (ddd, J=2,8, 10,0, 12,5 Гц, 2H), 1,88 - 1,81 (m, 2H), 1,61 - 1,46 (m, 2H).

Пример 8. Способ I

Синтез 5-фтор-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-она (I-197).



Стадия 1: Метил-2-бром-6-(бромметил)-4-фторбензоат (8.2)

[001068] Смесь метил-2-бром-4-фтор-6-метилбензоата **8.1** (1,00 г, 4,05 ммоль), NBS (0,94 г, 5,26 ммоль и бензоилпероксида (98 мг, 0,405 ммоль) в CCl_4 (5 мл) нагревали при 75 °C в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Смесь фильтровали через целит промывали ДХМ и концентрировали под вакуумом. Очищали с помощью хроматографии

на силикагеле, элюируя с использованием 0-25 % EtOAc в циклогексане, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **8.2** (1,32 г, колич.) в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2: 7-Бром-5-фторизоиндолин-1-он (8.3)

Раствор метил-2-бром-6-(бромметил)-4-фторбензоата **8.2** (1,32 г, 4,05 ммоль) в 7 н. NH_3/ MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали под вакуумом и остаток растирали Et_2O, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **8.3** (711 мг, 75%) в виде твердого вещества белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,74 (s, 1H), 7,64 - 7,61 (m, 1H), 7,53 - 7,49 (m, 1H), 4,35 (s, 2H).

Стадия 3: 7-Бром-5-фтор-4-нитроизоиндолин-1-он (8.4)

[001069] Раствор 7-бром-5-фторизоиндолин-1-она **8.3** (460 мг, 2,00 ммоль) в к.H_2SO_4 (3 мл) при 0 °C обрабатывали посредством нитрата калия (138 мг, 3,00 ммоль). Перемешивали в холоде в течение 1 ч затем позволяли нагреться до комнатной температуры в течение ночи. Смесь вливали в ледяную воду и осадок собирали путем фильтрации, промывали водой, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **8.4** (438 мг, 80%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета.

Стадия 4: 4-Амино-7-бром-5-фторизоиндолин-1-он (8.5)

Смесь 7-бром-5-фтор-4-нитроизоиндолин-1-она **8.4** (530 мг, 1,93 ммоль), железный порошок (323 мг, 5,78 ммоль) и хлорид аммония (515 мг, 9,64 ммоль) в EtOH (10 мл) и воде (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Горячую смесь фильтровали через целит, промывали 25% MeOH в ДХМ. Фильтрат концентрировали под вакуумом и растирали с водой. Собирали путем фильтрации, промывали водой. Остаток загружали на HMN и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 50-100% EtOAc в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **8.5** (176 мг, 37%) в виде твердого вещества кремового цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,58 - 8,55 (m, 2H), 7,35 (d, J=11,0 Гц, 2H), 5,63 (s, 4H), 4,13 - 4,12 (m, 4H), 3,18 (d, J=5,3 Гц, 1H).

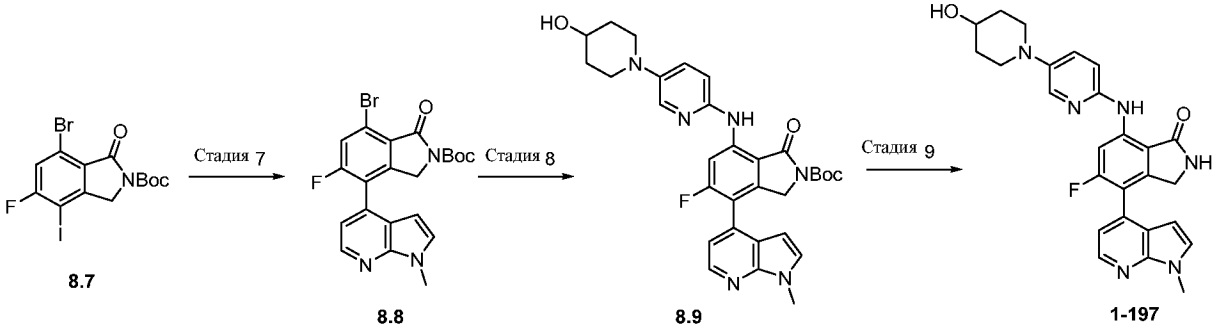
Стадия 5: 4-Иод-7-бром-5-фторизоиндолин-1-он (8.6)

Раствор 4-амино-7-бром-5-фторизоиндолин-1-она **8.5** (300 мг, 1,22 ммоль) в 20% серной кислоте (5 мл) охлаждали до 0 °C, обрабатывали по каплям раствором нитрита натрия (169

мг, 2,45 ммоль) в воде (1 мл) и перемешивали в холоде в течение 1 ч. По каплям добавляли раствор иодида калия (406 мг, 2,45 ммоль) в воде (1 мл). После добавления смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Вливали в ледяную воду и осадок собирали путем фильтрации. Промывали вода и сушили, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **8.6** (137 мг, 31%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. Водную фазу подвергали экстракции EtOAc (3x), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали дополнительное указанное в заголовке соединение **8.6** (207 мг, 47%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,93 (s, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 4,19 (s, 2 H)

Стадия 6: *трет*-Бутил-7-бром-5-фтор-4-иод-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (8.7)

Раствор 4-иод-7-бром-5-фторизоиндолин-1-она **8,6** (340мг, 0,955 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывали посредством ди-*трет*-бутилдикарбоната (240 мг, 1,10 ммоль) и DMAP (140 мг, 1,15 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали под вакуумом. Очищали с помощью хроматографии на силикагеле, (градиент: 0-80% EtOAc в циклогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **8.7** (344 мг, 79%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. ^{1}H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ 7,38 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 1,62 (s, 9 H).



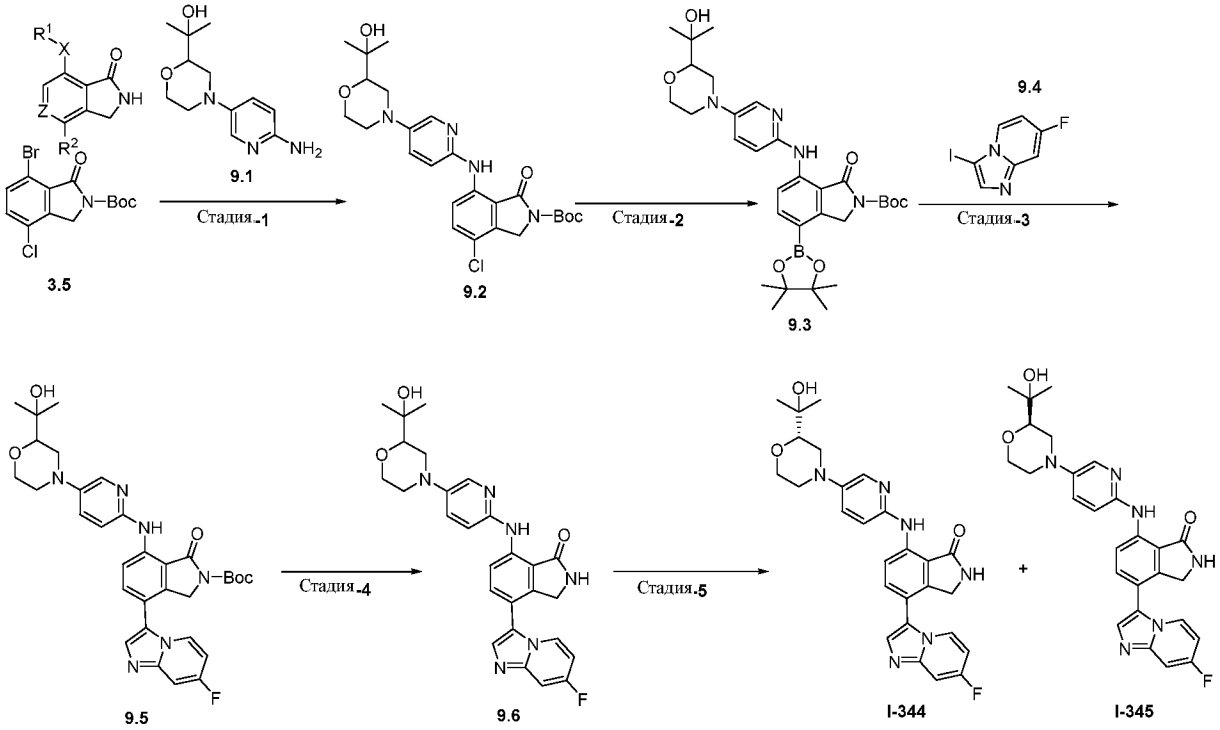
8.7 8.8 8.9 1-197

[001070] Стадия 7, 8 и 9 получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Примера 2** и **Примера 3**, в результате чего получали **I-197** (40 мг, 71%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. m/z = 473 $[M+H]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,46 (d, J=14,1 Гц, 1H), 8,35 - 8,33 (m, 1H), 8,05 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J=3,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=3,0, 9,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J=4,9 Гц, 1H), 6,98 - 6,95 (m, 1H), 6,29 (dd, J=2,5, 3,4 Гц, 1H), 4,71 (d, J=4,2 Гц, 1H), 4,29 (ушир. s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,71 - 3,59 (m, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 2,88 - 2,80 (m, 2H), 1,89 - 1,81 (m,

2H), 1,58 - 1,47 (m, 2H).

Пример 9. Способ J

Синтез (S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-344) и (R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-345).



Стадия 1: трет-бутил-4-хлор-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (9.2)

[001071] *трет*-бутил-4-хлор-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(9.2)** получали из *трет*-бутил-7-бром-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(3,5) и** 2-(4-(6-аминопиридин-3-ил)морфолин-2-ил)пропан-2-ола **(9.1) тем же** способом, который описан для *трет*-бутил-4-хлор-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(3.6)**.

Стадия 2. трет-бутил-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат (9.3)

[001072] В 30 мл микроволновой сосуд загружали **9.2** (800 мг, 1,38 ммоль), бис(пинаколато)диборон (1,4 г, 5,54 ммоль), XPhos Pd G2 (120 мг, 0,13 ммоль), XPhos (80 мг, 0,13 ммоль), твердый K_3PO_4 (587 мг, 2,6 ммоль) и диоксан (12 мл). Смесь дегазировали, продували N_2, и перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (100 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 100 мл), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-20% MeOH в ДХМ). Полученный остаток затем растирали с пентаном и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **9.3** (700 мг, 74%)

Стадия 3. *трет*-бутил-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (9.5)

[001073] В 30 мл микроволновой сосуд загружали **9.3** (500 мг, 0,84 ммоль), 7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин (**9.4**) (330 мг, 1,26 ммоль), XPhos Pd G2 (40 мг, 0,08 ммоль), XPhos (66 мг, 0,08 ммоль), твердый K_3PO_4 (356 мг, 1,6 ммоль), диоксан (10 мл) и воду (2 мл). Смесь дегазировали, продували N_2, и перемешивали при 100 °C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 50 мл), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na2SO4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (0-5% градиент элюирования MeOH в ДХМ). Полученный остаток затем растирали с пентаном и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(9.5)** (240 мг, 47%)

Стадия 4. 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он (9.6)

[001074] трет-бутил-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(9.5)** (250 мг, 0,41 ммоль)

разбавляли ДХМ (5 мл) и обрабатывали ТФУ (100 экв., 3,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре, и Реакционную смесь переносили в насыщенный раствор бикарбоната натрия (100 мл), экстрагировали ДХМ (2х50 мл) объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$ и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали желаемое соединение **(9.6)** (100 мг, 48%). m/z = 440,2 $[M+H]^+$.

Стадия 5. S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он (I-344) и (R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он (I-345)

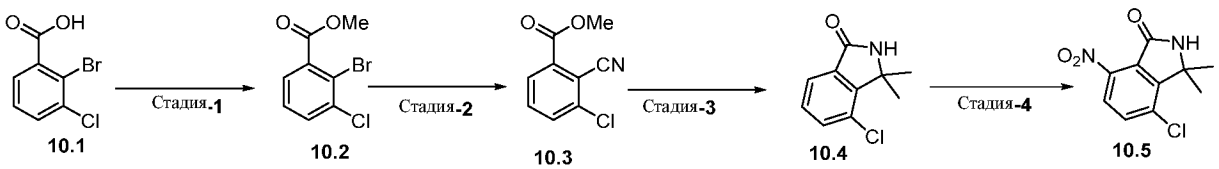
[001075] **9.6** разделяли на Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором. Использовали колонку CHIRALPAK IBN-5 (250*21,0) мм, 5 мкм, поток через колонку 18,0 мл/мин. Использовали подвижную фазу (A) 0,1% ДЭА в ацетонитриле (B) 0,1% ДЭА в метаноле. УФ-спектры записывали при лямбда макс 308 нм с помощью Chiral СФХ, в результате чего получали промежуточные соединения **I-344** (23 мг) и **I-345** (24 мг).

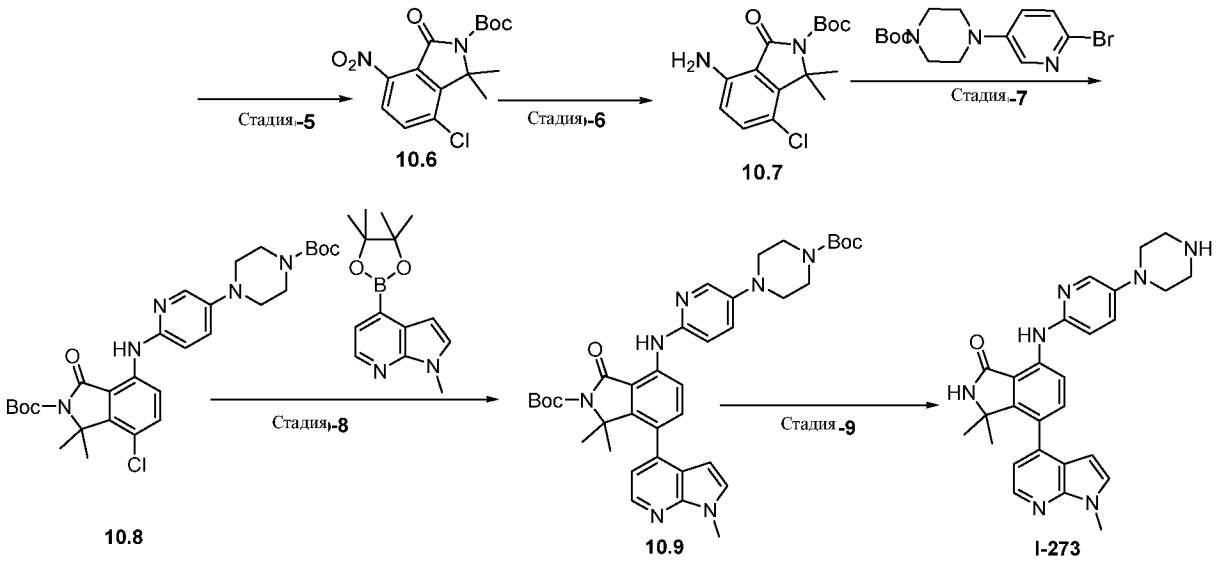
I-344: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,58- 8,55 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,81 -7,86 (m, 1 H), 7,70 -7,67 (m, 1 H), 7,53 -7,43 (m, 2 H), 6,99 -6,96 (m, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,00 -3,98 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 3,67 -3,57 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,39 -3,33 (m, 3 H), 1,21-1,09 (m, 6 H)

I-345: ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,58- 8,56 (d, J=8,8Гц, 1 H), 8,44 -8,40 (t, J=16, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,70-7,68 (d, J=8,8, 1 H), 7,54-7,51 (d, J=9,6Гц, 1 H), 7,46 -7,44 (m, 1 H), 6,99 -6,95 (m, 2 H), 4,51 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,00-3,98 (d, J=10,8Гц, 1 H), 3,67 -3,57 (m, 2 H), 3,46-3,44 (m, 2 H), 3,34-3,19 (m, 3 H), 1,23-1,06 (m, 6 H).

Пример 10. Способ K

Синтез 3,3-диметил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-273).





Стадия 1. метил-2-бром-3-хлорбензоат (10.2)

[001076] К смеси 2-бром-3-хлорбензойной кислоты **(10.1)** (10,0 г, 42,9 ммоль) в ДМФА (100 мл) добавляли K_2CO_3 (11,8 г, 85,8 ммоль) и CH_3I (3,96 мл, 63,0 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в воду (500 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 500 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (500 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-50% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **10.2** (10 г, 95,14%). m/z 247,1 $[M+H]^+$.

Стадия 2. метил-3-хлор-2-цианобензоат (10.3)

[001077] К раствору метил-2-бром-3-хлорбензоата **(10.2)** (0,5 г, 2,008 ммоль) в ДМФА (5 мл) добавляли CuCN (0,197 г, 2,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90^0C в течение 1,2 ч. Реакционную смесь переносили в воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 × 50 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-50% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **10.3** (0,25 г, 63,61%). m/z 195 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 4-хлор-3,3-диметилизоиндолин-1-он (10.4)

[001078] Раствор метил-3-хлор-2-цианобензоата **(10.3)** (0,60 г, 3,07 ммоль) в сухом

ТГФ (10 мл) при –78 °С в атмосфере азота по каплям обрабатывали CH_3Li (1М раствора в ТГФ, 12,3 мл, 12,3 ммоль). После добавления смеси позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную смесь переносили в воду (100 мл), экстрагировали этилацетатом (2х50 мл) объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили $MgSO_4$, и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-70% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **10.4** (0,5 г 83,33%). m/z 196 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 4-хлор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-он (10.5)

[001079] 4-хлор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-он **(10.5)** получали из 4-хлор-3,3-диметилизоиндолин-1-она **(10.4)** тем же способом, который описан для 4-Хлор-7-нитроизоиндолин-1-она **(3.2)** (400 мг, 59,17%).m/z 241 $[M+H]^+$.

Стадия 5. *трет*-бутил-7-хлор-1,1-диметил-4-нитро-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (10.6)

[001080] К раствору 4-хлор-3,3-диметил-7-нитроизоиндолин-1-она **(10.5)** (0,5 г, 2,08 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (681мг, 3,1 ммоль) и DMAP (254мг, 2,08 ммоль) при 0 ^{0}C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-50% EtOAc в изогексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **10.6** (49мг, 69,20%). m/z 341 $[M+H]^+$.

Стадия 6. *трет*-бутил-4-амино-7-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (10.7)

[001081] Раствор *трет*-бутил-7-хлор-1,1-диметил-4-нитро-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(10.6)** (0,5 г, 1,46 ммоль) в ТГФ (5 мл) обрабатывали посредством никеля Ренея (100 мг) в атмосфере водорода и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную массу фильтровали через целитовый слой, и промывали этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенный органический растворитель удаляли под

вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(10.7)** (400 мг, 87,91%). m/z 310 $[M+H]^+$.

Стадия 7. *трет*-бутил-4-((5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (10.8)

[001082] К раствору *трет*-бутил-4-амино-7-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(10.7)** (462 мг, 1,49 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли *трет*-бутил-4-(6-бромпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат (509 мг, 1,49 ммоль) и CS_2CO_3 (971 мг, 2,98 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 20 мин и добавляли $Pd_2(dba)_3$ (136 мг, 0,14 ммоль) и Xanthphos (172 мг, 0,29 ммоль) и затем нагревали при 100^0C в течение 2 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (50 мл). Органическую фазу собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-70% EtOAc в изогексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **10.8** (210 мг, 38,57%). m/z 572,3$[M+H]^+$.

Стадия 8. трет-бутил-4-((5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1,1-диметил-7-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (10.9)

[001083] К раствору *трет*-бутил-4-((5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(10.8)** (60 мг, 0,10 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) добавляли 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (35 мг ,0,136 ммоль) и добавляли K_3PO_4 (44 мг, 0,21 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 20 мин, и добавляли Xphos (8 мг,0,015 ммоль) и XphosPdG2 (13 мг, 0,0157 ммоль) и затем нагревали при 110^0C в течение 1 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (25 мл) и водой (25 мл). Органическую фазу собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-70% EtOAc в изогексанах), в результате чего

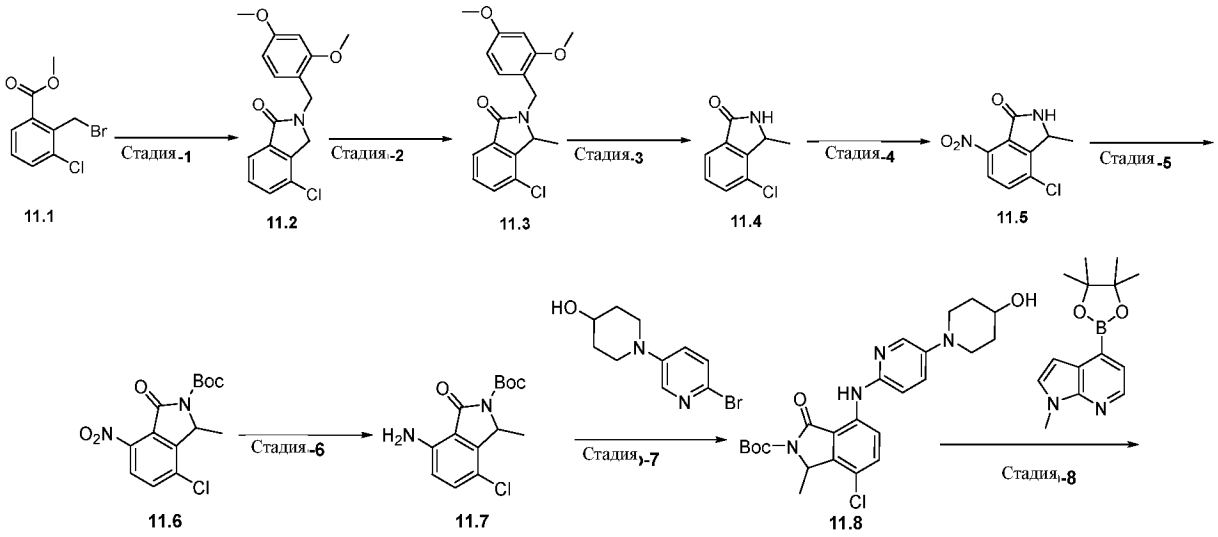
получали указанное в заголовке соединение **10.9** (36мг, 51,42%), m/z 668,4[M+H]$^+$.

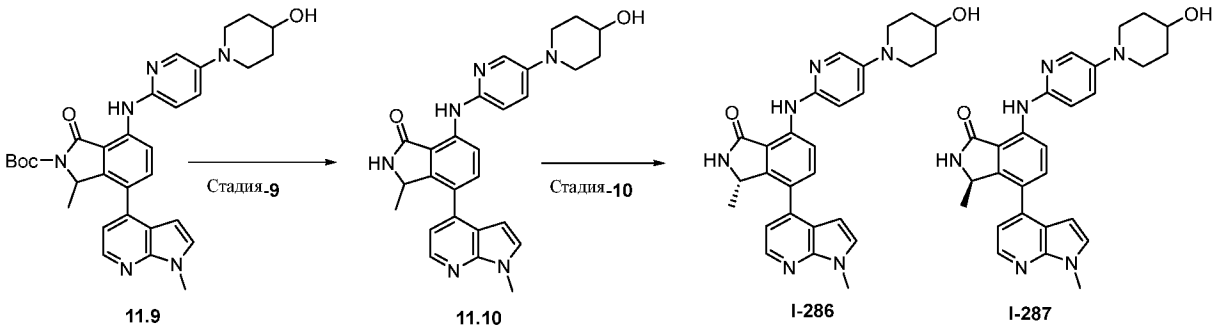
Стадия 9. 3,3-диметил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он (I-273)

[001084] *трет*-бутил-4-((5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1,1-диметил-7-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(10.9)** (36 мг, 0,41 ммоль) разбавляли ДХМ (5 мл) и обрабатывали ТФУ (100 экв., 3,3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре и затем концентрировали под вакуумом и растирали 7 н. метанольным аммиаком (2 × 3 мл). Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали желаемое соединение **(I-273)** (20мг, 79%), m/z 468,2 [M+H]+]+, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,44-8,42 (d, J=8Гц, 1 H), 8,31-8,27 (m, 2 H), 7,98 -7,97 (s, 1 H), 7,51 -7,50 (m, 1 H), 7,44 -7,42 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7,22-7,20 (d, J=8Гц,1 H), 7,01-7,00 (d, J =4 Гц, 1 H), 6,95 -6,93 (d, J =8Гц, 1 H), 6,05 -6,04 (m, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,098 (s, 1 H), 2,97 (s, 1 H), 1,14 (s, 6 H).

Пример 11. Способ L

Синтез (S)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил) пиридин-2-ил)амино)-3-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-она (I-286) и ((R)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-она (I-287).





Стадия 1. 4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)изоиндолин-1-он (11.2)

[001085] К раствору метил-2-(бромметил)-3-хлорбензоата **(11.1)** (10 г, 37,1 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли 2,4-диметоксибензиламин (7,6 г, 45,53 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (14,6 г, 113,84 ммоль) при 0^0C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Органическую фазу собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-20% EtOAc в изогексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **11.2** (11. г, 91,22%), *m/z* 318,7 $[M+H]^+$.

Стадия 2. 4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-3-метилизоиндолин-1-он (11,3)

К раствору 4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)изоиндолин-1-она **(11.2)** (8 г, 25,2 ммоль) в N, N'-ДМФА (100 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,2 г, 30,28 ммоль) при 0^0C и перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. Затем по каплям добавляли метилиодид (3,9 г, 27,76 ммоль) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Раствор вливали в ледяную воду (500 мл) и осадок собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали водой и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **11.3** (8,0 г, 95,77%). *m/z* 332,8 $[M+H]^+$.

Стадия 3. 4-хлор-3-метилизоиндолин-1-он (11.4)

[001086] Раствор соединения 4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-3-метилизоиндолин-1-она **(11.3)** (8,0 г, 24,11 ммоль) и трифторуксусной кислоты (80 мл) нагревали при 60^0C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (500

мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, и объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-60% EtOAc в изогексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **11.4** (4 г, 91,34%). *m/z* 182,5 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 4-хлор-3-метил-7-нитроизоиндолин-1-он (11.5)

[001087] 4-хлор-3-метил-7-нитроизоиндолин-1-он **(11.5)** получали из 4-хлор-3-метилизоиндолин-1-она **(11,4) тем же** способом, который описан для 4-Хлор-7-нитроизоиндолин-1-она **(3.2)**. (3,4 г, 68,12%). *m/z* 227,5 $[M+H]^+$.

Стадия 5. *трет*-бутил-4-хлор-3-метил-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (11,6)

[001088] *трет*-бутил-4-хлор-3-метил-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(11.6)** получали из 4-хлор-3-метил-7-нитроизоиндолин-1-она **(11,5) тем же** способом, который описан для *трет*-бутил-7-хлор-1,1-диметил-4-нитро-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(10.6)** (3,2 г, 65,28%). *m/z* 327,6 $[M+H]^+$.

Стадия 6. *трет*-бутил-4-амино-7-хлор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (11.7)

[001089] *трет*-бутил-4-амино-7-хлор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(11.7)** получали из *трет*-бутил-4-хлор-3-метил-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(11.6) тем же** способом, который описан для *трет*-бутил-4-амино-7-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(10,7)** (2,3 г 79,14%). *m/z* 297,6 $[M+H]^+$.

Стадия 7. трет-бутил-4-хлор-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (11.8)

[001090] трет-бутил-4-хлор-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(11.8)** получали из *трет*-бутил-4-амино-7-хлор-1-метил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(11.7) и** 1-(6-бромпиридин-3-ил)пиперидин-4-ола тем же способом, который описан для *трет*-бутил-4-((5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-7-хлор-1,1-диметил-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(10.9)** (1,5 г, 47%). *m/z* 473,4 $[M+H]^+$.

Стадия 8. трет-бутил-4-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-7-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (11.9)

[001091] *трет*-бутил-4-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-7-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(11.9)** получали из трет-бутил-4-хлор-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(11.8)** **и** 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина тем же способом, который описан для *трет*-бутил-4-((5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1,1-диметил-7-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(10.11)** (0,3 г, Выход: 55,45%). *m/z* 569,5 $[M+H]^+$.

Стадия 9. 7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он (11.10)

[001092] 7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он (**11.10**) получали из *трет*-бутил-4-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-метил-7-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(11.9)** **тем же** способом, который описан для 3,3-диметил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она **(I-273)** (0,13 г, Выход: 65,74%). *m/z* 469,7 $[M+H]^+$.

Стадия 10. (S)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он (I-286) и ((R)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он (I-287).

[001093] **11.10** разделяли на Waters СФХ 200 с УФ-детектором. Использовали колонку CHIRALCEL OJ-H(250*21,0) мм, 5 микрон, поток через колонку 80,0 мл/мин и ABPR 100 бар. Использовали подвижную фазу (A) жидкий диоксид углерода (жидкий CO2) и (B) 0,1% ДЭА в пропаноле: ацетонитрил (50:50), в результате чего получали соединения **I-286** (35 мг) и **I-287** (35 мг).

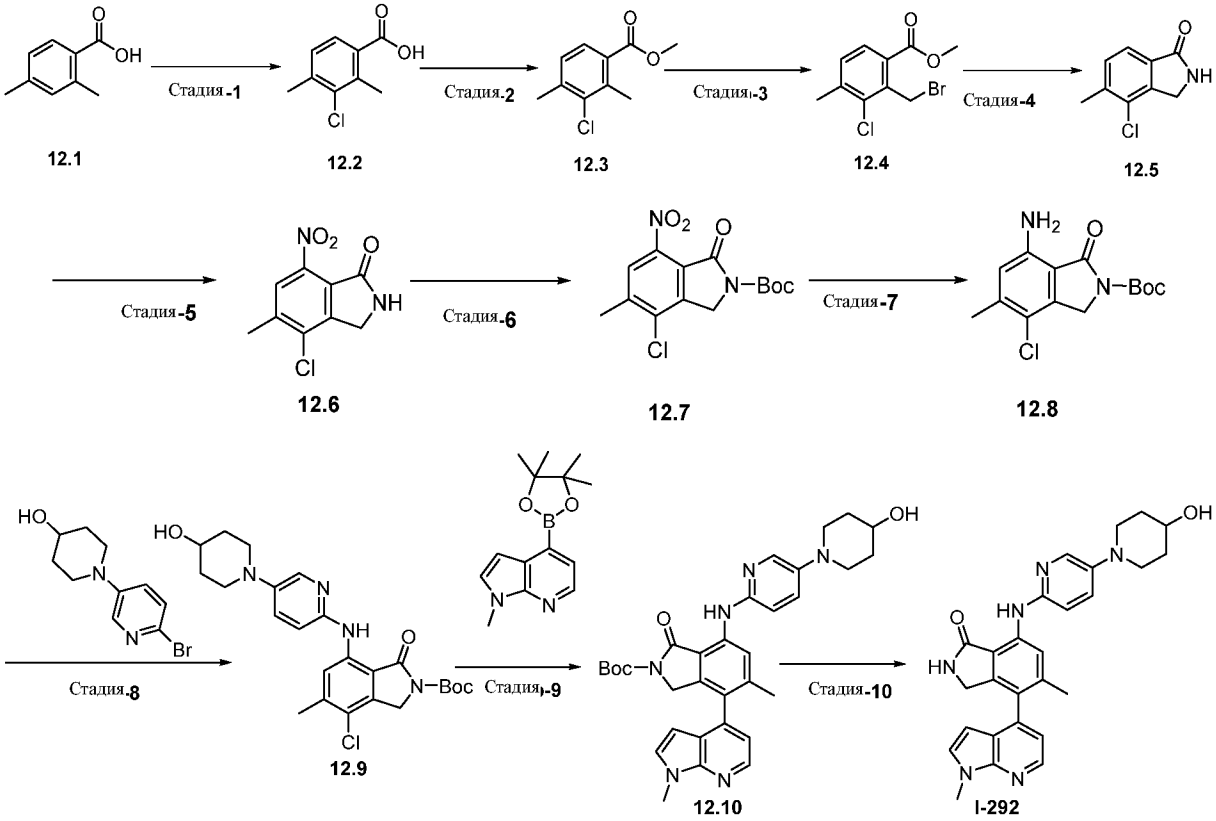
I-286: m/z 469,7 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,905 (s, 1 H), 8,809 (s, 1 H), 8,51 - 8,49 (d, J = 8 Гц, 1 H), 8,32 -8,30 (m, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,60 -7,57 (m, 2 H), 7,45 -7,43 (m, 1

H), 7,25 -7,24 (m, 1 H), 6,95-6,93 (d, J=8, 1 H), 6,42-6,41 (m, 1 H), 5,05-5,04 (m, 1 H), 4,724 (s, 1 H), 3,882 (s, 3H), 3,628 (s, 1H), 3,47-3,44 (m, 3H), 2,84-2,79 (t, J=20, 2 H), 1,86-1,83 (m, 2 H), 1,55-1,51 (m, 2 H), 0,80-0,78 (m, 3 H)

I-287: m/z 469,7 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,51 -8,49 (d, J = 8 Гц, 1 H), 8,32 -8,31 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7, 60 -7,57 (m, 2 H), 7,45 -7,43 (m, 1 H), 7,25 -7,24 (m, 1 H), 6,95 -6,93 (d, J=8, 1H), 6,42 -6,41 (m, 1 H), 5,05 -5,04 (m, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,47 -3,44 (m, 3H), 2,84 -2,79 (t, J=20, 2 H), 1,86 -1,84 (m, 2 H), 1,53 -1,51 (m, 2 H), 0,80-0,79 (m, 3 H).

Пример 12. Способ M

Синтез -((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-она: (I-292).



Стадия 1. 3-хлор-2,4-диметилбензойная кислота (12.2)

[001094] К раствору 2,4-диметилбензойной кислоты **(12.1)** (20 г, 133,17 ммоль) в ТФУ (400 мл) добавляли NCS (26,67 г, 199,73 ммоль, 1,5 экв.), и перемешивали при 50°C в

течение 16 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (1000 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 x 500 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (500 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-60% EtOAc в изогексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(12.2)** (7 г, 48,37%). *m/z* 185,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2. метил-3-хлор-2,4-диметилбензоат (12.3)

К раствору 3-хлор-2,4-диметилбензойной кислоты **(12.2)** (12 г, 65,21 ммоль) в ДМФА (120 мл) добавляли K_2CO_3 (22,4 г, 163,0 ммоль) и метилиодид (13,8 г, 163,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Органическую фазу собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенное соединение очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-20% EtOAc в изогексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **12.3** (11 г, 85,27%). *m/z* 199,7 $[M+H]^+$

Стадия 3. метил-2-(бромметил)-3-хлор-4-метилбензоат (12.4)

К раствору метил-3-хлор-2,4-диметилбензоата **(12.3)** (11 г, 55,55 ммоль) в CCl_4 (110 мл) добавляли NBS (9,88 г,55,5 ммоль), и DPPO (124 мг, 0,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Раствор разбавляли этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Органическую фазу собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 500 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (500 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **12.4** (14 г). Неочищенное соединение использовали как есть на следующей стадии.

Стадия 4. 4-хлор-5-метилизоиндолин-1-он (12.5)

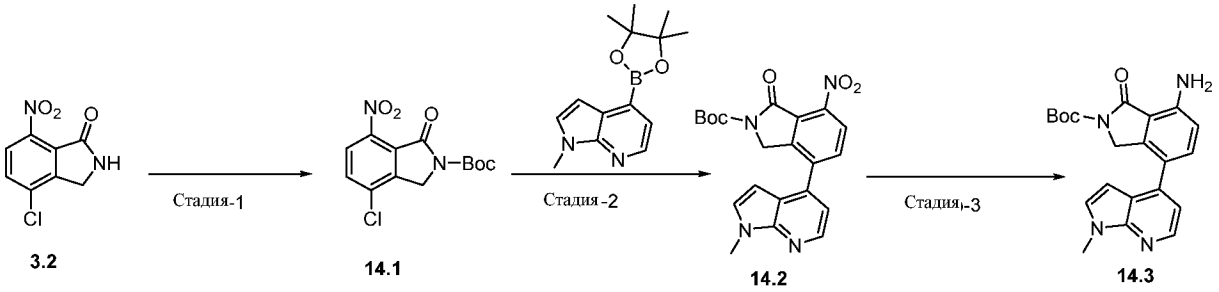
К раствору метил-2-(бромметил)-3-хлор-4-метилбензоата **(12.4)** (14 г, 50,73 ммоль) в метаноле добавляли аммиак (7 н. в метаноле, 500 мл) при 0^0C, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции

растворитель выпаривали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный материал. Неочищенный материал очищали с помощью растирания, используя пентан и гексан, в результате чего получали соединение 4-хлор-5-метилизоиндолин-1-он **(12,5)** (8г) *m/z* 182 $[M+H]^+$.

[001095] Стадию 6 - Стадию 10 получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Примера 5**. **I-292** (40 мг) m/z 467,6 ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,55 (s, 1 H), 8,35 -8,34 (d, J=4,8Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,03 -8,03 (s, 1 H), 7,49 -7,49 (d, J=3,2Гц, 1 H), 7,43 -7,40 (m, 1 H), 7,04-7,03 (m, 1 H), 6,96-6,94 (m, 1H), 6,12-6,11 (m, 1 H), 4,44 (s, 1 H), 4,10 -4,06 (d, J=18Гц, 1 H), 3,89 (s, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,67 (s, 1 H), 3,48-3,45 (m, 2 H), 2,90 -2,86 (t, J=19,2, 2 H), 2,15 (s, 3 H), 1,87 (s, 2H), 1,57-1,55 (m, 2H).

Пример 14. Способ O

Синтез 4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-293).



Стадия 1. трет-бутил-4-хлор-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (14.1)

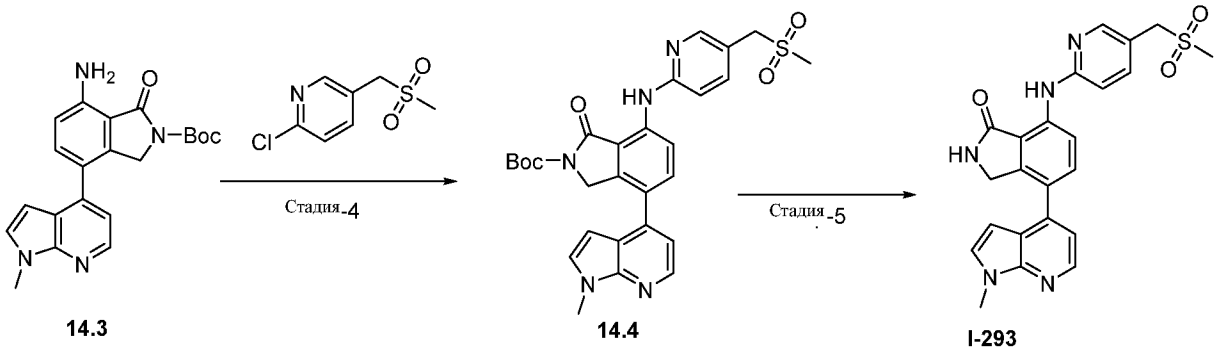
[001096] К смеси 4-хлор-7-нитроизоиндолин-1-она **(3.2)** (5,00 г, 23,53 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли Boc-ангидрид(7,69 г, 35,29 ммоль), ТЭА (7,1 г ~ 9,8 мл, 70,58 ммоль) и DMAP (0,28 г, 2,35 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл). Смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 × 250 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (100 мл), сушили Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Остаток растирали с гексанами и н-пентаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(14.1)** (7,3 г, 99,2%) в виде бесцветного твердого вещества. m/z = 313,5 $[M+H]^+$,

Стадия 2. трет-бутил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (14.2)

[001097] К раствору трет-бутил-4-хлор-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(14.1)** (1,0 г, 3,2 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (0,9 г, 3,52 ммоль) в 1,4-диоксане:Воде (9:1) (25 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (2,0 г, 9,60 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли X-phos Pd G2 (0,13 г, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 110°C. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл). Смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 × 100 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (80 мл), сушили Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-10% EtOAc в гексанах), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **14.2** (0,91 г, 68,9%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. m/z = 409,3 $[M+H]^+$,

Стадия 3. трет-бутил-7-амино-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (14.3)

[001098] К раствору трет-бутил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(14.2)** (0,8 г, 1,96 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли никель Ренея (0,4 г, 50%масса/масса). Реакционную смесь продували газообразным H_2 в течение 2 ч. Суспензию отфильтровывали под вакуумом, фильтровали и целитовый слой промывали метанолом (80 мл). Растворитель удаляли под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(14.3)** (0,7 г, 94,43%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. m/z = 379,2 $[M+H]^+$



Стадия 4. трет-бутил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (14.4)

[001099] К раствору трет-бутил-7-амино-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(14.3)** (0,5 г, 1,32 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (10 мл) добавляли Cs_2CO_3 (0,85 г, 2,64 ммоль) затем 2-хлор-5-((метилсульфонил)метил)пиридин (0,27 г, 1,32 ммоль). Смесь продували аргоном в течение 10 мин, а затем добавляли Xantphos (76 мг, 0,132 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (121 мг, 0,132 ммоль). Смесь дегазировали в течение дополнительных 10 мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 120 °C в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в насыщенную Воду (80 мл). Смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 × 80 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-25% EtOAc в гексанах), в результате чего получали желаемое соединение **14.4** (0,22 г, 30,4%) в виде желтого твердого вещества. m/z = 548,5 $[M+H]^+$

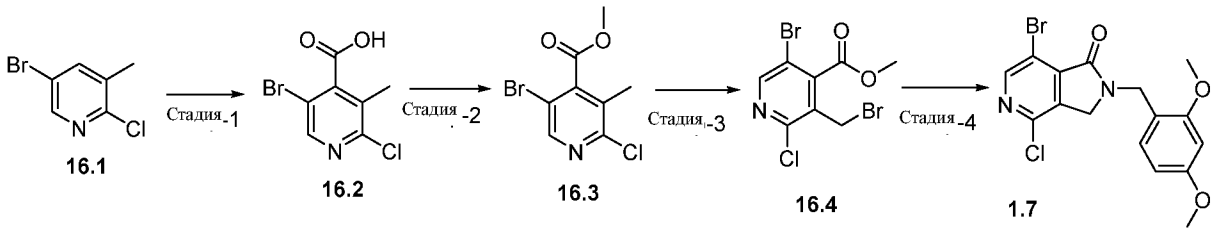
Стадия 5. Синтез 4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он (I-293)

[001100] Раствор трет-бутил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(14.4)** (0,135 г, 0,2 ммоль) растворяли в ДХМ (2,0 мл) и добавляли 4M HCl в диоксане (1 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и подщелачивали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия затем экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный материал. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 3-4% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **I-293** (0,045 г, 33,33%) МС (ЭР): 448 m/z $[M+H]^+$, ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,298 (s, 1 H), 8,872 (s, 1 H), 8,74 -8,72 (d, J=8,6Гц, 1 H), 8,33 (s, 2 H), 7,80 -7,73

(m, 2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29 -7,28 (m, 1 H), 7,10 -7,07 (d, J=8,6Гц, 1 H), 6,49 (s, 1 H), 4,49 (s, 1 H), 3,8 8(s, 1 H), 2,96 (s, 3 H).

Пример 16. Способ Q

Синтез 7-бром-4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4c]пиридин-1-она (I-289).



Стадия 1. 5-бром-2-хлор-3-метилизоникотиновая кислота (16.2)

[001101] Раствор 5-бром-2-хлор-3-метилпиридина **(16.1)** (2,5 г, 12,135 ммоль) в ТГФ (20 мл) охлаждали при -78 °C в атмосфере азота, и обрабатывали по каплям диизопропиламидом лития (2M раствора в ТГФ, 6,6 мл, 13,34 ммоль). После добавления смеси перемешивали в течение 30 мин. затем продували газообразным CO_2 в течение 30 мин. Смесь позволяли нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 45 мин. Реакционную смесь объединяли с 48 другими партиями того же масштаба, полученными идентичным способом.. Смесь гасили насыщенным раствором $NaHCO_3$ (25 мл) и подвергали экстракции EtOAc (3x20 мл). Промывку водного слоя нейтрализовали соляной кислотой до pH-4 и экстрагировали 30% изопропиловым спиртом в хлороформе. Объединенный экстракт сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **16.2** (79,87 г, 53,7%) в виде твердого вещества белого цвета. m/z 250,5 $[M+H]^+$

Стадия 2. метил 5-бром-2-хлор-3-метилизоникотинат (16.3)

[001102] К раствору 5-бром-2-хлор-3-метилизоникотиновой кислоты **(16.2)** (20 г, 80,0 ммоль) в сухом ДМФА (200 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота по каплям добавляли карбонат калия (22,08 г, 160. 0 ммоль) и метилиодид (17,02 г, 120,0 ммоль). После добавления смеси перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь объединяли с 3 другими партиями в том же масштабе, полученными идентичным способом. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом (2 × 25 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (20 мл), сушили $MgSO_4$,

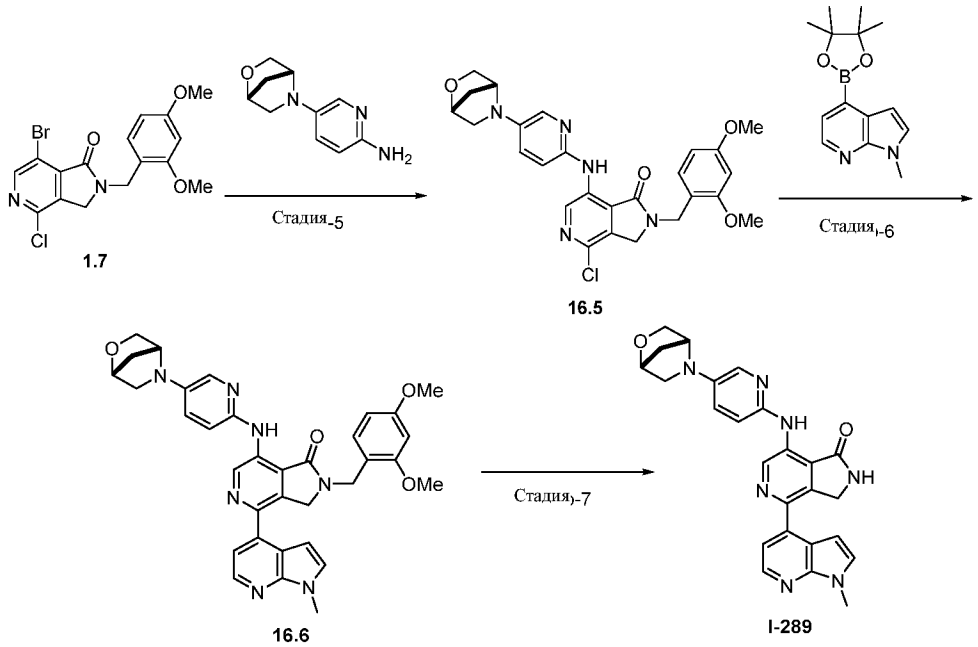
фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-2% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **16.3** (65 г, 76,94%) в виде бесцветного масла. m/z 265,5 $[M+H]^+$

Стадия 3. метил 5-бром-3-(бромметил)-2-хлоризоникотинат (16.4)

[001103] Раствор метил 5-бром-2-хлор-3-метилизоникотината **(16.3)** (10 г, 37,87 ммоль) в четыреххлористом углероде (90 мл) обрабатывали посредством *N*-бромсукцинимида (13,4 г, 75,75 ммоль), затем азобисизобутиронитрила (0,62 г, 3,787 ммоль). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь объединяли с 5 другими партиями в том же масштабе, полученными идентичным способом. После завершения реакции растворитель устраняли под вакуумом и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-2% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **16.4** (75 г, 96,28%) в виде твердого вещества белого цвета. m/z 344 $[M+H]^+$.

Стадия 4. 7-бром-4-хлор-2-(2,4-диметоксибензил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он Синтез соединения (1.7)

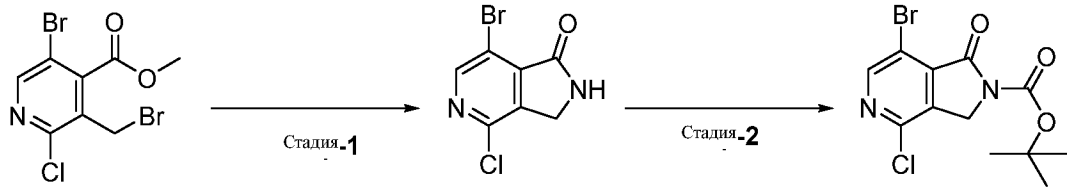
[001104] К раствору метил 5-бром-3-(бромметил)-2-хлоризоникотината **16.4** (18 г, 61,64 ммоль) в метаноле (70 мл) добавляли N, N-Диизопропилэтиламин (35,2 г, 272,7 ммоль) и 2,4-диметоксибензиламин (12 г, 74,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь объединяли с 3 другими партиями в том же масштабе, полученными идентичным способом. Реакционную смесь фильтровали, и остаток промывали метанолом и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **1.7** (80 г, 95,95%) в виде твердого вещества белого цвета .m/z 397 $[M+1]^+$.



[001105] Синтез 7-((5-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-289). Стадии 5, 6 и 7 получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Примера 1**. (45 мг), m/z 453,5, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 9,42(s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,36 -8,34 (m, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,57-7,56 (m, 1 H), 7,38-7,37 (m, 1 H), 7,20-7,17 (m, 1 H), 7,07-7,05 (d, J=8Гц, 1 H), 6,92-6,92 (m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,64-4,61 (d, J=12Гц, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,77-3,70 (dd, J=22,5Гц, 2 H), 3,57-3,55 (d, J=8Гц, 1 H), 3,00-2,98 (d, J=8Гц, 1 H), 1,97-1,94 (d, J=12Гц, 1 H), 1,88-1,86 (d, J=8Гц, 1 H).

Пример 17. Способ R

Синтез 7-((5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-309).

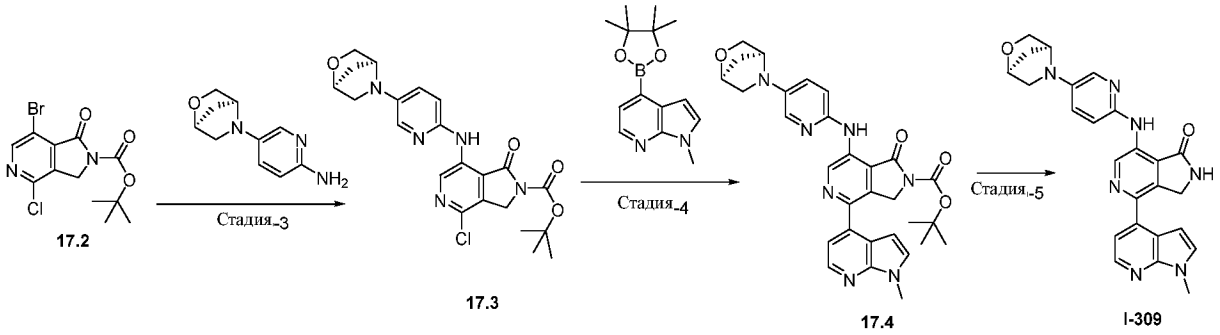


Стадия 1. 7-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (17,1)

[001106] Перемешиваемый раствор метил 5-бром-3-(бромметил)-2-хлоризоникотината **(16.4)** (18 г, 61,64 ммоль) в метаноле (70 мл) продували газообразным аммиаком при 0^0C. После 1 ч в реакционной смеси наблюдали твердый осадок. Реакционную смесь объединяли с 3 другими партиями в том же масштабе, полученными идентичным способом. Реакционную смесь фильтровали. Остаток промывали промывали метанолом и сушили под вакуумом, в результате чего получали **17.1** (36 г, 69,38%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР) m/z 247-249 $[M+2]^+$

Стадия 2. трет-бутил-7-бром-4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилат (17.2)

[0001] К раствору 7-бром-4-хлор-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она **(17.1)** (5 г, 20,24 ммоль) в диоксане (250 мл) добавляли Диметиламинопиридин (0,24 г, 2,024 ммоль) и Boc-ангидрид (5,0 г, 23,27 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Выпавшее в осадок твердое вещество растворяли в реакционной смеси. Реакционную смесь объединяли с 13 другими партиями в том же масштабе, полученными идентичным способом. Реакционную смесь разбавляли водой (750 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (3 x 500 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-5% EtOAc в изогексане), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **17.2** (40 г, 79,11%) в виде твердого вещества белого цвета МС (ЭР): m/z 347-349 $[M+2]^+$.



[001107] Стадии 3 и 4 получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Примера 1**, в результате чего получали **17.4**.

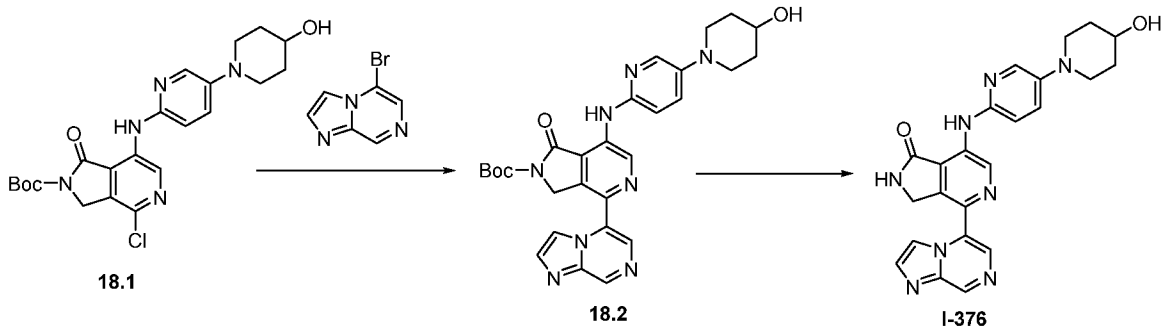
Стадия 5. 7-((5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-

1-он (I-309)

[001108] К раствору трет-бутил-7-((5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **17.4** (0,120 г, 0,2 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (3 мл) при 0 ^{0}C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение, которое очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-309** (0,056 г, 56,98%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 454,52 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,34-8,33 (m, 1 H), 7,83 -7,82 (m, 1 H), 7,56-7,55 (m, 1 H), 7,37-7,35 (m, 1 H), 7,19-7,16 (m, 1 H), 7,05-7,03 (d, J=8Гц, 1 H), 6,91-6,90 (m, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,62-4,59 (d, J=12Гц, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,76-3,74 (d, J=8Гц, 1 H), 3,70-3,68 (d, J=8Гц, 1 H), 3,55-3,53 (d, J=8Гц, 1 H), 2,98-2,96 (d, J=8Гц, 1 H), 1,95-1,93 (d, J=8Гц, 1 H) 1,87-1,84 (d, J=12Гц, 1H).

Пример 18. Способ S

Синтез 7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-а]пиразин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (I-376).



Стадия 1. трет-бутил-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-а]пиразин-5-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилат (18.2)

[001109] К смеси трет-бутил-4-хлор-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(18,1)** (получали в соответствии с **Примером 1**) (0,500 г, 1,0 ммоль) и 5-бромимидазо[1,2-а]пиразина (0,256

г, 1,3 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) добавляли гексаметилдитин (0,534 г, 1,6 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Реакционную смесь дегазировали с использованием газообразного азота в течение 20 мин, к реакционной смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (0,062 г, 0,05 ммоль, 0,05 экв.) и перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (60 мл). Смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 × 80 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (80 мл), сушили Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-4% метанола в ДХМ) и затем очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(18.2)** (0,04 г, 6,78%) в виде бесцветного твердого вещества. ЖХМС: 100% m/z = 542 $[M+H]^+$

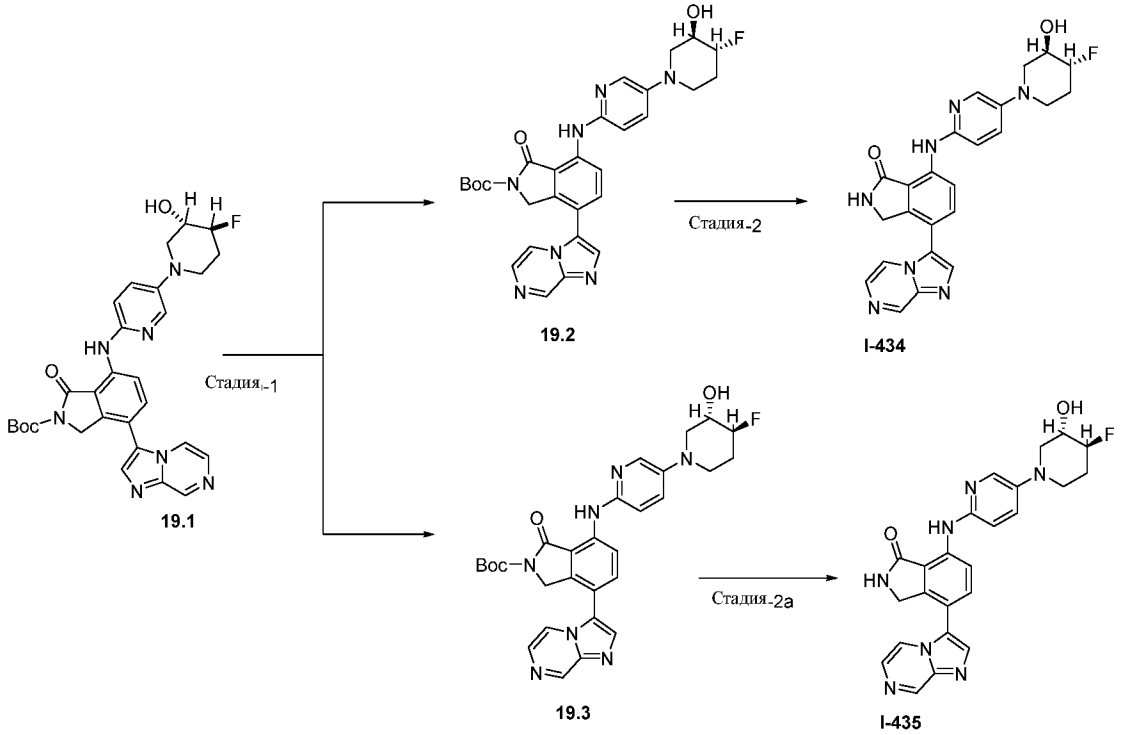
Стадия 2. 7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-а]пиразин-5-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он (I-376)

[001110] К раствору трет-бутил-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-а]пиразин-5-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-с]пиридин-2-карбоксилата **(18.2)** (0,040 г, 0,07 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой и подщелачивали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и растворитель удаляли под вакуумом. Остаток очищали via препаративная ВЭЖХ (0,1% ТФУ в воде и 100% ацетонитрил), в результате чего получали **I-376** (0,015 г, 31,79%) МС (ЭР): 442 m/z [M+H]+, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 9,76 -9,75 (m, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,07-8,05 (m, 2 H), 7,48-7,45 (m, 1 H), 7,04-7,02 (d, J=8Гц, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,72 -4,70 (m, 1 H), 3,63 (s, 1 H), 3,46 -3,38 (m, 2 H), 2,86-2,81 (t, J=8Гц, 2 H), 1,84 (s, 2 H), 1,53-1,51 (m, 2 H).

Пример 19. Способ T

Синтез 7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-434) и 7-((5-((3S,4S)-4-фтор-3-

гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-435).



Рацемический трет-бутил-7-((5-((3,4)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (19.1)

[001111] Соединение **19.1** синтезировали способом, аналогичным описанному для **Примера 9**.

Стадия 1 синтез трет-бутил-7-((5-((3r,4r)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (19.2) и трет-бутил-7-((5-((3s,4s)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (19.3)

[001112] **19.1** (250 мг) разделяли с помощью Chiral СФХ - Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором. Использовали колонку CHIRALPAK IC (250*21,0) мм, 5 микрон, поток через колонку 20 мл/мин.. Используемая подвижная фаза: (A) 0,1 % ДЭА В н-гексане, (B) 0,1 % ДЭА в пропаноле: ацетонитрил (70:30), в результате чего получали соединения **19.2** (100 мг) и **19.3** (110 мг).

Стадия 2 : 7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-434)

[001113] К раствору трет-бутил-7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(19.2)** (0,100 г, 0,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (3 мл) при 0 ^{0}C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 30 мл) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное соединение, которое очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-434** (0,030 г, 36,54%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 460,52 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 9,15 - 9,15 (m, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,60- 8,58 (d, J=8Гц, 1 H), 8,48- 8,46 (m, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,04- 8,03 (d, J=4Гц, 1 H), 7,93-7,91 (d, J=8Гц, 1 H),7,78-7,76 (d, J=8Гц, 1 H), 7,49 - 7,46 (dd, J= 8,8Гц, 12Гц, 1 H), 6,99 - 6,97 (d, J=8Гц, 1 H), 5,43 (s, 1 H), 4,53- 4,34 (m, 3 H), 3,71- 3,64 (m, 1 H), 3,61- 3,52 (m, 2H), 2,86- 2,81 (m, 1 H), 2,69- 2,63 (m, 1 H), 2,16 - 2,10 (m, 1 H) 1,78- 1,74 (m, 1H).

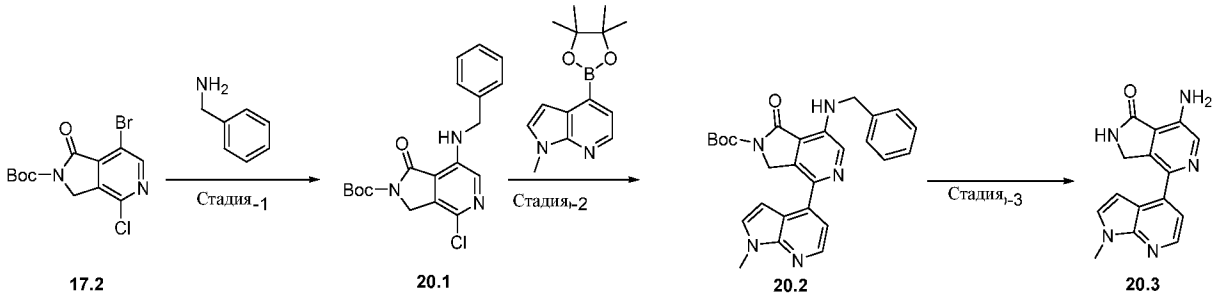
Стадия 2a : 7-((5-((3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-435)

[001114] К раствору трет-бутил-7-((5-((3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(19,3)** (0,100 г, 0,1 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (3 мл) при 0 ^{0}C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл) и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенное который очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-435** (0,042 г, выход-51,54%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 460,52 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,60- 8,58 (d, J=8Гц, 1 H), 8,48- 8,46 (m, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,12- 8,10 (d, J=8Гц, 1 H), 8,04-8,03 (d, J=4Гц, 1 H), 7,93-7,91 (d, J=8Гц, 1 H), 7,78- 7,76 (d, J=8Гц, 1 H), 7,49-7,46 (dd ,J=8Гц, 8Гц, 1H), 4,51 (s, 1 H), 4,510- 4,35 (m, 3 H), 3,71- 3,64 (m, 1 H),

3,60- 3,53 (m ,2 H), 2,86- 2,81(m, 1 H), 2,68- 2,63 (m, 1 H), 2,15 - 2,09 (m, 1 H) 1,78- 1,74 (m, 1H).

Пример 20. Способ U

Синтез 4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-418).



Стадия 1. трет-бутил-7-(бензиламино)-4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилат (20.1)

[001115] К раствору трет-бутил-7-бром-4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(17.2)** (3 г, 8,6 ммоль) в сухом толуоле (40 мл) добавляли K_2CO_3 (3,7 г, 26,06 ммоль), затем фенилметанамин (1,02 г, 9,54 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, а затем добавляли Xantphos (1,0 г, 1,704 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$(0,794 г, 0,86 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 дополнительных мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 120 °C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл) и фильтровали через слой целита. Смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-10% EtOAc в изогексане), в результате чего получали желаемое соединение **(20.1)** (1,8 г, 46,49%) в виде твердого вещества белого цвета. m/z = 374,1 $[M+H]^+$,

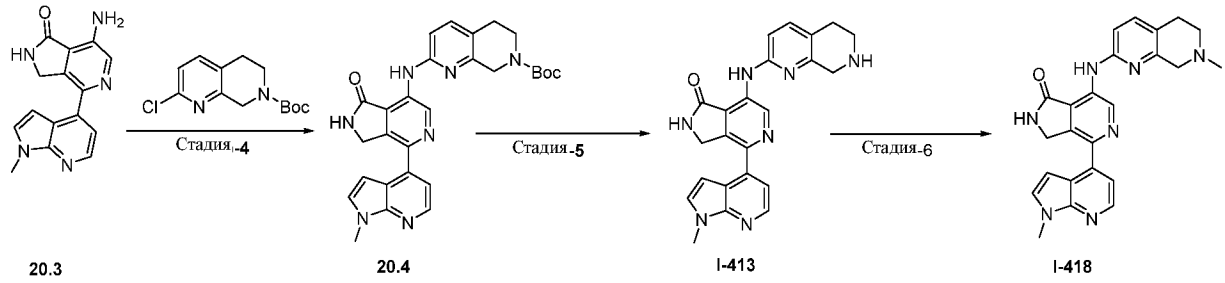
Стадия 2. трет-бутил-7-(бензиламино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилат (20.2)

[001116] К раствору трет-бутил-7-(бензиламино)-4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-

пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(20.1)** (1,8 г, 4,9 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (1,9 г, 7,4 ммоль) в 1,4-диоксане:Воде(9:1) (25 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (3,14 г, 14,80 ммоль). Реакционную смесь дегазировали газообразным аргоном в течение 10 мин. В реакционную смесь добавляли X-phos Pd G2 (0,194 г, 0,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 110°C. Реакционную смесь разбавляли водой (80 мл). Смесь подвергали экстракции этилацетатом (3 × 100 мл) и объединенные органические фазы промывали солевым раствором (80 мл), сушили Na_2SO_4, фильтровали и затем концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-10% метанола в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **20.2** (1,5 г, 66,7%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. m/z = 470,3 $[M+H]^+$,

Стадия 3. 7-амино-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (20.3)

[001117] Раствор соединения трет-бутил-7-(бензиламино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(20.2)** (1,5 г, 3,11 ммоль) в ДХМ (10 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при 0 ^{0}C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и осадок собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали водой и сушили под вакуумом, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **20.3** (0,6 г, 67,54%). *m/z* 280,30 $[M+H]^+$.



Стадия 4. трет-бутил-2-((4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-ил)амино)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилат (20.4)

[001118] К раствору 7-амино-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она **(20.3)** (0,6 г,2,15 ммоль) в сухом ДМФА (18 мл) добавляли K_3PO4 (1,3 г, 6,40 ммоль), затем трет-бутил-2-хлор-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилат (0,690 г, 2,54 ммоль). Смесь продували N_2 в течение 10 мин, затем добавляли в реакционную смесь BrettPhos Pd G3 (0,136 г, 0,150 ммоль). Смесь дегазировали в течение 10 дополнительных мин. Реакционную смесь затем перемешивали при 120°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь вливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл) и фильтровали через слой целита. Смесь подвергали экстракции этилацетатом (2 × 25 мл). Объединенные органические фазы промывали солевым раствором (25 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-10% EtOAc в изогексане), в результате чего получали желаемое соединение **20.4** (0,25 г, 22,7%) в виде твердого вещества белого цвета. m/z = 512,1 $[M+H]^+$,

Стадия 5. трет-бутил-2-((4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-ил)амино)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилат (I-413)

[001119] К раствору трет-бутил-2-((4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-7-ил)амино)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6H)-карбоксилата **(20.4)** (0,250 г, 0,48 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли HCl в диоксане (3 мл) при 0 ^{0}C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и осадок собирали путем фильтрации. Твердое вещество промывали водой и сушили под вакуумом, в результате чего получали остаток который очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-2% метанола в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-413** (0,125 г, выход-62,54%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 460,52 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,38 - 8,24 (m, 3 H), 7,59 -7,54 (m, 2 H), 7,33 -7,32 (d, J=4Гц, 1 H), 6,79 (s, 1 H), 6,66 (s, 2 H), 5,16 (s, 2 H), 3,87- 3,81 (m, 5 H), 2,95 (s, 2 H), 2,70 (s, 2 H).

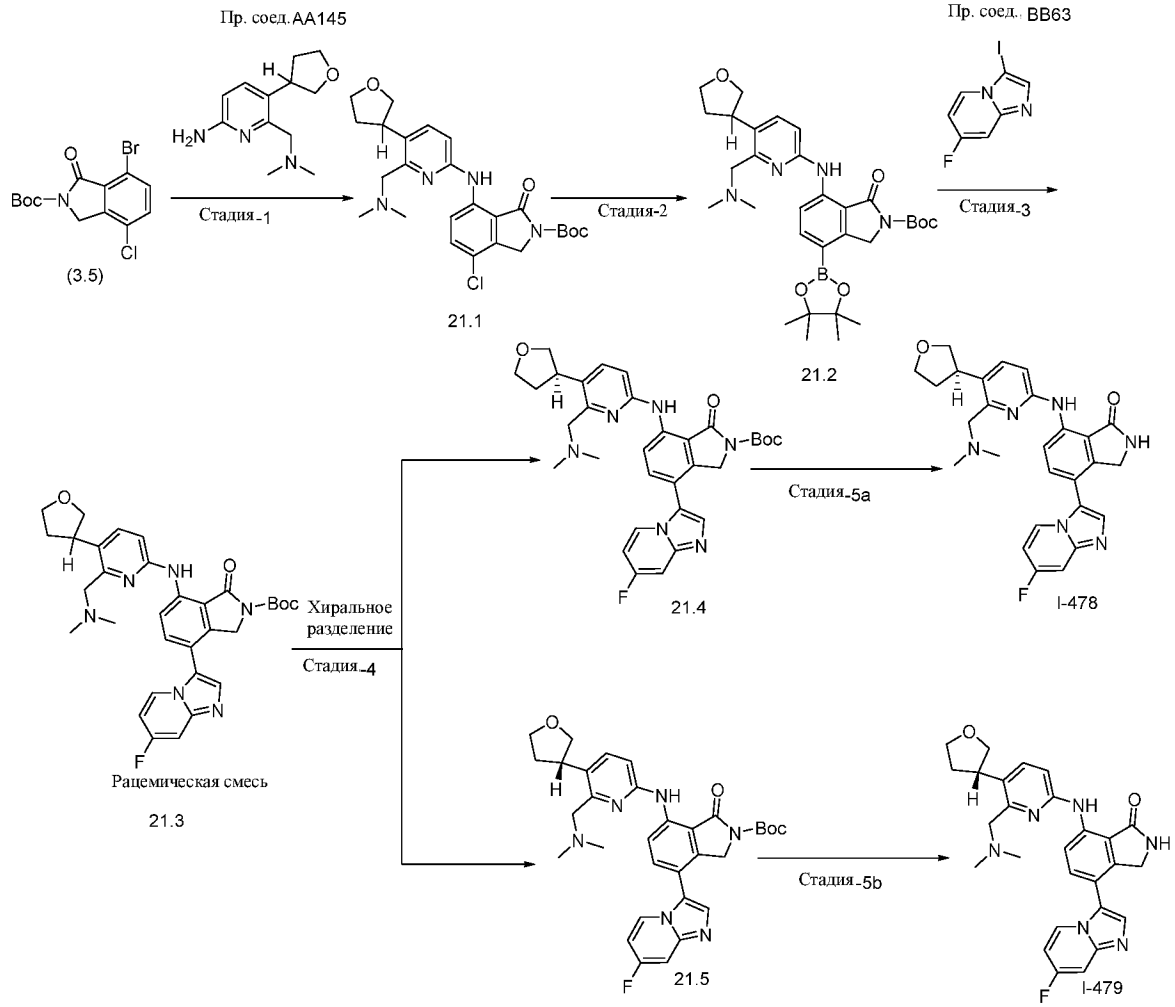
Стадия 6. 4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-

1,7-нафтиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (I-418)

[001120] К раствору трет-бутил-2-((4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-7-ил)амино)-5,8-дигидро-1,7-нафтиридин-7(6Н)-карбоксилата **(I-413)** (0,1 г, 3,11 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли формальдегид (3,7 г, 26,06 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли уксусную кислоту (1,0 г, 1,704 ммоль) и цианоборогидрид натрия (0,794 г, 0,86 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, затем экстрагировали ДХМ (3 × 30 мл), и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали остаток, который очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 0-2% метанола в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-418** (0,03 г, 30,1%) в виде твердого вещества белого цвета. m/z = 426,3 $[M+H]^+$, ^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,39-8,38 (d, J=4Гц, 1 Н), 8,32-8,30 (m, 2 Н), 7,67-7,65 (d, J=8Гц, 1 Н), 7,56 -7,55 (d, J=4Гц, 1 Н), 7,33 -7,32 (d, J=4Гц, 1 Н), 6,81 -6,80 (d, J=4Гц, 1 Н), 6,69 (s, 2 Н), 5,17 (s, 2 Н), 3,88 (s, 3 Н), 3,64(s, 2 Н), 2,85-2,84 (m, 2 Н), 2,77 (s, 2 Н), 2,47 (s, 3 Н).

Пример 21. Способ Sp

Синтез (R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-478) и (S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-479).



Стадия-1 Синтез соединения трет-бутил-4-хлор-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (21,1)

[001121] К раствору трет-бутил-7-бром-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (**3.5**) (100 г, 289,0 ммоль) в 1-4 диоксане (1000 мл) добавляли **Промежуточное соединение AA145** (63,95 г, 289,0 ммоль) и карбонат цезия (281 г, 867,0 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования посредством потока азота в течение 20 мин добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (33,46 г, 57,0 ммоль, 0,2 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (26,44 г, 28,0 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры; фильтровали через целитовый слой и промывали этилацетатом (700 мл).

Органический слой промывали водой (500 мл), сушили над Na_2SO_4. и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 1,5% - 2,7% MeOH/ДХМ, в результате чего получали **21.1** (69 г, 49,03 %) в виде твердого вещества оранжевого цвета. МС (ЭР): m/z 487,52 $[M+1]^+$,1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,34-7,31 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,37-6,35 (d, J = 8 Гц, 1H), 5,71 (s, 2H), 3,97 – 3,85 (m, 2H), 3,76-367 (m,2H), 3,42 – 3,36 (m, 2H), 2,12 (s, 8H), 1,83-1,74 (m, 1H).

Стадия-2 Синтез соединения трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата 21.2

[001122] Раствор **21.1** (58 г, 119,0 ммоль) суспендировали в 1-4 диоксане (580 мл), добавляли бис(пинаколато)диборон (60,50 г, 238,0 ммоль, 2,0 экв.) и ацетат калия (35,01 г, 357,0 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством потока азота в течение 20 мин добавляли XPhos PdG2 (9,36 г, 11,0 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и целитовый слой промывали этилацетатом (2 л). Объединенный органический слой промывали водой (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 3,0% - 15% MeOH/ДХМ. Материал затем растирали с гексанами, в результате чего получали **21.2** (54 г, 78,37%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z 579,54 $[M+1]^+$.

Стадия-3 Синтез соединения трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат а 21.3

[001123] К раствору **21,2** (45 г, 77,0 ммоль) и 7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридина **Промежуточное соединение BB63** (24,47 г, 93,0 ммоль, 1,2 экв.) в 1-4 диоксане (360 мл) и воде (90 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (49,51 г, 233,0 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством потока азота в течение 20 мин добавляли XPhos PdG2 (6,11 г, 7,7 ммоль, 0,1 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (1,85 г, 3,8 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целитовый слой и целитовый слой промывали этилацетатом (300 мл). Отделяли органический слой и концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 2% - 3% MeOH/ДХМ. Изолированный материал затем растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **21.3** (26,66 г, 58,42%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ЭР): m/z 587,20 $[M+1]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (S, 1H), 8,83-8,81 (d, J =8,4Гц, 1H), 8,42-8,39 (t, J=12,8Гц, 1H), 7,83-7,80 (d, J=12Гц, 2H), 7,70-7,68 (d,J=8,8Гц,1H), 7,08-7,06 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,00-6,98 (t, J=8Гц, 1H), 4,73 (S, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,82-3,80 (t, J=7,6Гц, 2H), 3,66-3,50 (m, 3H), 3,17-3,16 (d, J=5,2Гц, 2H), 2,3 (S, 6H), 1,92-1,87(m,1H), 1,51(S, 9H).

Стадия-4 Хиральное разделение

[001124] **21.3** (30 г рацемата) разделяли на Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором, используя Chiralpak IC (250*21,0) мм, 5 микрон, при 20,0 мл/мин. Подвижными фазами были (A) 0,1% диэтиламин в н-гексане (B) 0,1% диэтиламин в пропан-2-оле: ацетонитрил (70:30) в результате чего получали соединения **21.4** (10 г) и **21.5** (9 г). Стереохимия указана произвольно.

Стадия-5a Синтез (R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-478)

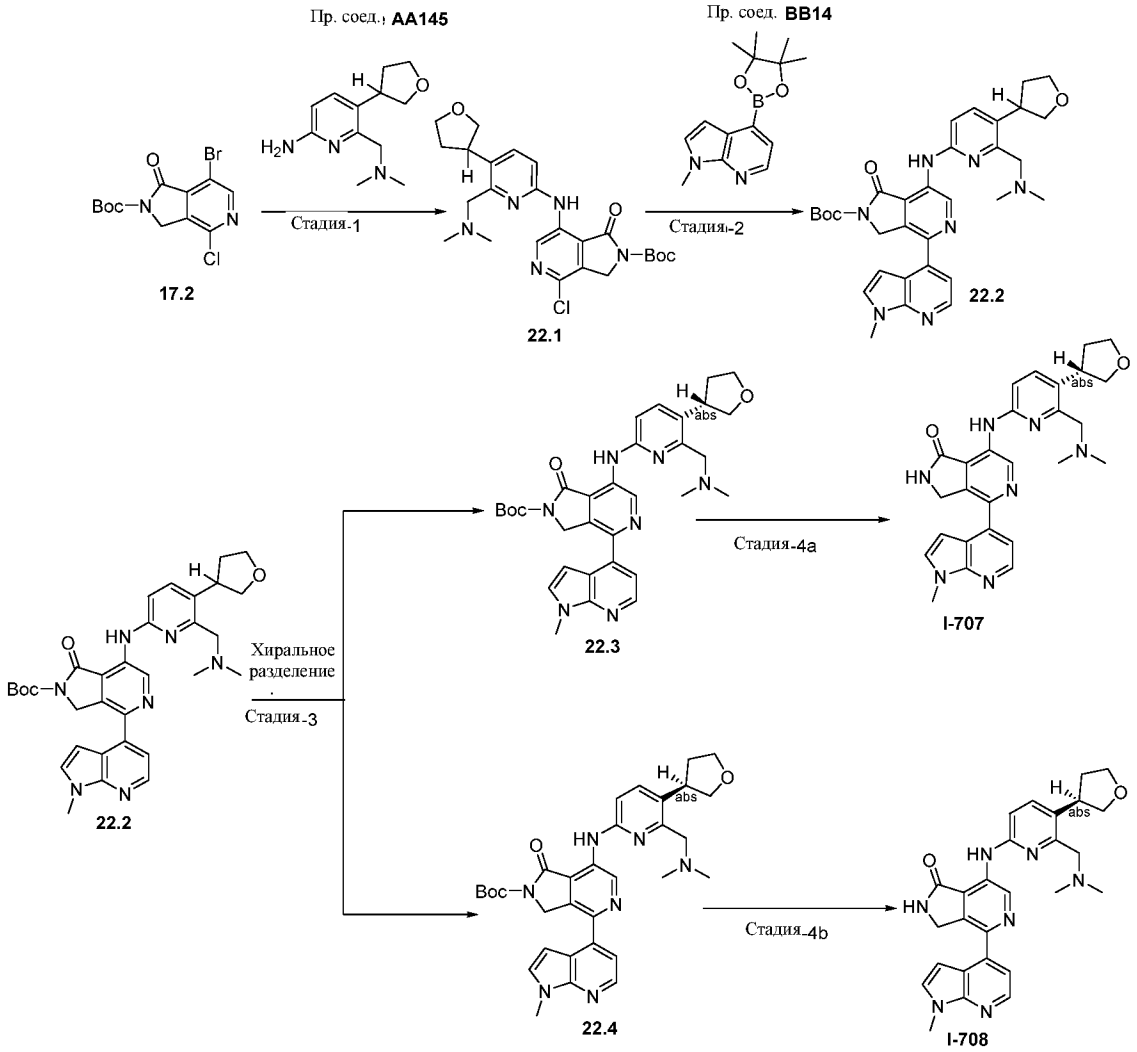
[001125] К раствору **21.4** (10 г, 17,15 ммоль) в ДХМ (100 мл) добавляли 4M соляную кислоту в 1-4 диоксане (40 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 50°C в течение 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме и pH доводили с раствором NaHCO3 до нейтрального. Водный слой подвергали экстракции 15% MeOH/ДХМ. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и материал растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **I-478** (7,3 г, 88,02%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ЭР): m/z 486,55. $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (S, 1H), 8,77-8,75 (d, J =8,8Гц, 2H), 8,47-8,43 (t, J=13,2Гц, 1H), 7,82 (S, 1H), 7,74-7,72 (dd, J=28Гц 2H), 6,99-6,93 (dd, J=8Гц 2H), 4,39 (S, 2H), 4,01-3,97 (m,2H), 3,83-3,78(m, 2H), 3,64(S, 3H), 3,54-3,50(m, 4H), 2,29 (S, 6H), 1,91-1,86(m,1H).

Стадия-5b Синтез (S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-479)

[001126] К раствору **21.5** (1 г, 17,15 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4М соляную кислоту в 1-4 диоксане (4 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 50°С в течение 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме и pH доводили до нейтрального, используя раствор NaHCO3. Водный слой подвергали экстракции посредством 15% MeOH/ДХМ. Органические экстракты упаривали при пониженном давлении и остаток растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **I-479** (500мг, 60,29%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ЭР): m/z 486,55. $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (S, 1H), 8,85(S, 1H), 8,78-8,76 (d, J=8,8Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J=13,2Гц, 1H), 7,83 (S, 1H), 7,74-7,65 (dd, J=28Гц 2H), 7,55-7,52(dd, J=12Гц,1H),6,99-6,93(m, 2H), 4,39 (S, 2H), 4,01-3,94 (m,2H), 3,85-3,78(m, 2H), 3,67-3,64(m, 1H), 3,55-3,50(m, 2H),2,33-2,26(m, 1H) 2,22 (S, 6H), 1,93-1,84(m,1H).

Пример 22. Способ Up

Синтез (S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она, (I-707), и (R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она, (I-708).



Стадия-1 Синтез соединения трет-бутил-4-хлор-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (22.1)

[001127] К раствору трет-бутил-7-бром-4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(17.2)** (48 г, 138 ммоль) в толуоле (480 мл) добавляли **Промежуточное соединение AA145** (30,57 г, 138 ммоль) и карбонат калия (57,26 г, 414 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством азота в течение 20 мин добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (7,99 г, 13,8 ммоль, 0,1 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (6,33 г, 6 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, фильтровали через целитовый слой и промывали этилацетатом (500 мл). Органический слой промывали водой (500 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 1,5% - 2,1% MeOH/ДХМ, в результате чего получали **22.1** (24 г, 36,03 %) в виде твердого вещества оранжевого цвета. МС (ЭР): m/z 487,52 $[M+1]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,81 (S, 1H), 9,15 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,13 (d, J = 8 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,84-3,77 (m,2H), 3,62 (d, J = 12,1Гц, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 2,33-2,28 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

Стадия-2 Синтез соединения трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (22.2)

[001128] К раствору **22.1** (24 г, 49,0 ммоль) и 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (19,4 г, 74 ммоль, 1,5 экв.) в 1-4 диоксане (192 мл), вода (48 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (31,40 г, 148 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством азота в течение 20 мин добавляли XPhos pdG2 (3,88 г, 4,9 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целитовый слой и целитовый слой промывали этилацетатом (250 мл). Органический слой собирали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 2,0% - 3,5% MeOH/ДХМ. Продукт затем растирали гексаном, в результате чего получали **22.2** (21 г, 73%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. МС (ЭР): m/z 587,20 $[M+1]^+$

Стадия-3 Хиральное разделение

[001129] **22.2** (22 г рацемата) разделяли на Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором, используя Chiralcel OX-H (250*21,0) мм, 5 микрон, при 20,0 мл/мин с подвижной фазой: (A) 0,1% диэтиламина в н-гексане (B) 0,1% диэтиламина в пропан-2-оле: ацетонитриле (70:30), в результате чего получали **22.3** (8,5г) и **22.4** (7г). Стереохимия указана произвольно.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)_Изомер-1-(22,3): δ 10,17 (S, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,35 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,82

(d, J = 6Гц, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,03-3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,56 (t, 1H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,94-1,89 (m, 1H), 1,55 (s, 9H).

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)_Изомер-2 (22,4): δ 10,16 (S, 1H), 9,46 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,37 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,14 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 6Гц, 1H), 4,98 (s, 2H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,85-3,79 (m, 2H), 3,65 (d, 1H), 3,56 (t, 1H), 2,34-2,30 (m, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,93-1,90 (m, 1H), 1,56 (s, 9H).

Стадия-4a Синтез (S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она, (I-707)

[001130] К раствору **22.3** (8,5 г, 17,56 ммоль) в ДХМ (90 мл) добавляли 4М соляную кислоту в 1,4 диоксан (50 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 55°C в течение 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме. Неочищенный продукт вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали 15% MeOH/ДХМ. Отделяли органический слой, сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **I-707** (5,7 г, 81%) МС (ЭР): *m/z* 487 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (S, 1H), 9,7 (s, 1H), 9,22 (S, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 4 Гц, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J=3,6Гц,1H), 7,39-7,38 (d, J = 5,2Гц, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,90-6,89 (d, J = 3,6Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,85-3,84 (d, J = 2 Гц, 2H), 3,81-3,79 (m, 2H), 3,65 (S, J=1H, 2H), 2,52-2,51 (t, J=3,6Гц, 2H), 2,23 (s, 5H), 1,93 – 1,88 (m, 1H).

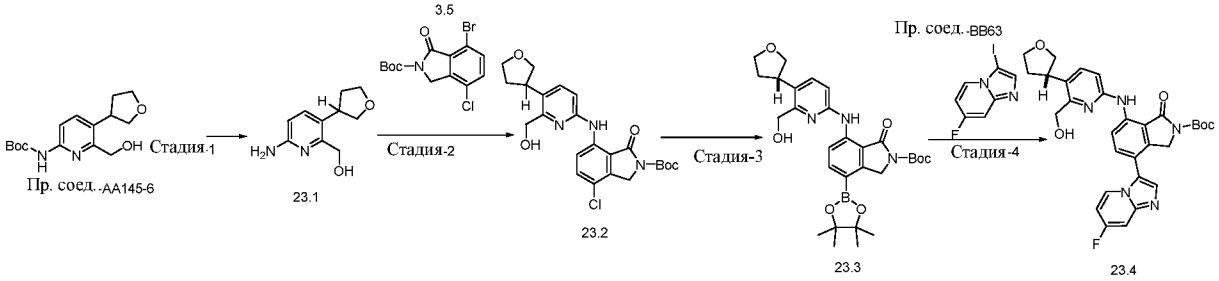
Стадия-4b Синтез (R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она, (I-708)

[001131] К раствору **22.4** (1 г, 17,12 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли 4М соляную кислоту в 1-4 диоксане (4 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 55°C в течение 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме. Неочищенный продукт вливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ и экстрагировали 15% MeOH/ДХМ. Отделяли органический слой, сушили Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **I-708** (550мг, 66,39%) МС (ЭР): *m/z* 487 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11(S, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,22 (S, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8 Гц, 2H), 7,59 (S, 1H), 7,39-7,38 (d, J =

4,4Гц, 2H), 7,05-7,03 (d, J = 8Гц, 1H), 6,88 (S, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,00-3,98 (d, J = 8Гц, 2H), 3,87 (S, 3H), 3,84-3,80 (s, J=16Гц, 2H), 3,67 (S, 1H), 3,55-3,51 (m, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,92 – 1,91 (d, J=6,8Гц, 1H).

Пример 23. Способ Vp

Синтез 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-778) и 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-779).



Стадия-1 Синтез (6-амино-3-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)метанола (23,1)

[001132] К раствору **Промежуточного соединения-AA145-6** (1,0 г, 5,15 ммоль) в ДХМ (5,0 л) при 0°C добавляли ТФУ (2,1 л). После перемешивания при 70°C в течение 2 ч реакционную смесь упаривали, разбавляли в воде (2 л) и экстрагировали гептаном. Водный слой нейтрализовали с помощью 10% раствора NaOH и подвергали экстракции посредством 15% MeOH в ДХМ (4 x 3 л). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали 20% этилацетат в гексанах и затем диэтиловом эфире, в результате чего получали **23,1** в виде твердого вещества светло-коричневого цвета. (330 г, 68,47%). МС (ЭР): *m/z* 222,30 $[M+1]^+$, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 7,33 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,36 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 5,71 (s, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 3,72 (dq, J = 31,0, 7,7 Гц, 1H), 3,46 – 3,34 (m, 1H), 3,35 (s, 1H), 3,30 (d, J = 11,9 Гц, 0H), 2,19 (td, J = 7,8, 4,2 Гц, 0H), 2,14 (s, 3H), 1,79 (dq, J = 12,2, 8,0 Гц, 1H).

Стадия-2 Синтез трет-бутил-4-хлор-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (23.2)

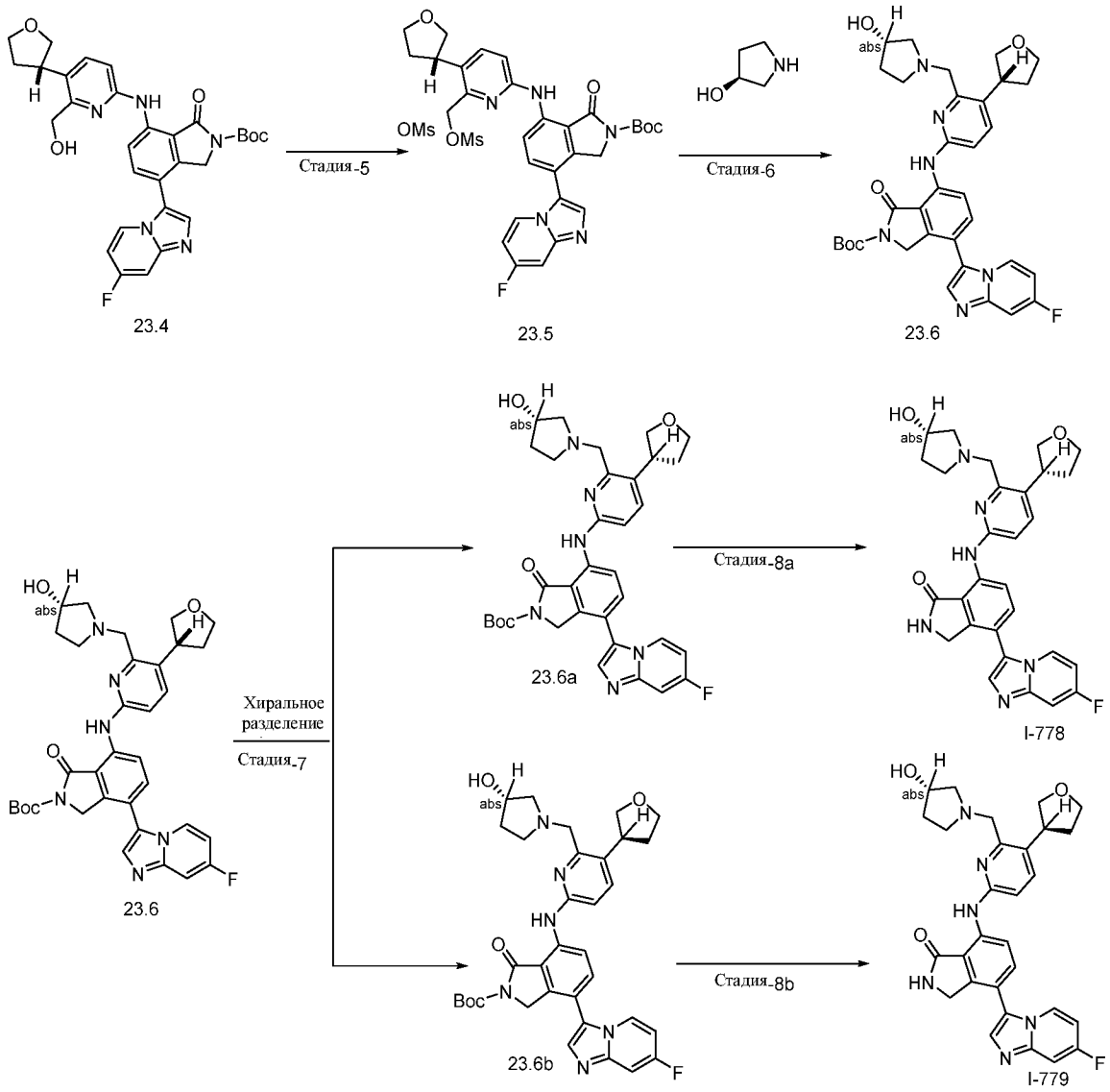
трет-бутил-4-хлор-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **23.2** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(23.1)** способом, аналогичным описанному для трет-бутил-4-хлор-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(21.1)** (0,930 г, 41,3%) *m/z* 460,16 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-(S)-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата (23.3)

[001133] трет-бутил-(S)-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилат **(23.3)** синтезировали из трет-бутил-4-хлор-7-((6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(23.2)** способом, аналогичным описанному для трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата **(19.2)** (0,700 г, 62,7%), *m/z* 552,4 $[M+H]^+$.

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (23.4)

[001134] трет-бутил-(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(23.4)** синтезировали из трет-бутил-(S)-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата **(23.3)** тем же способом, который описан для трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(21.3)** (0,4 г, 56,3%). *m/z* 559,6 $[M+H]^+$.



Стадия-5 и Стадия-6 Синтез трет-бутил-(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((метилсульфонил)окси)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (23.6)

[001135] трет-бутил-(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((метилсульфонил)окси)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **(23.6)** синтезировали из **23.4 и 23.5** способом, аналогичным описанному для (стадии-2,3) трет-бутил-(R)-(6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(20.2).** (0,170 г, 37,8%). *m/z* 628,7 $[M+H]^+$.

Стадия-7 Хиральное разделение

[001136] **23.6** (0,17г) разделяли на Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором, используя

CHIRALPAK IC (250*21,0) мм, 5 мкм, при 20,0 мл/мин с подвижной фазой (A) 0,1% ДЭА в пропан-2-оле:ацетонитриле (70:30), в результате чего получали **23.6a** (58 мг) и **23.6b** (65 мг). Стереохимия указана произвольно.

Стадия-8a Синтез 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-778)

[001137] 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он **(I-778)** синтезировали из **23.6a** способом, аналогичным описанному для стадии-5a (R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (**I-478**) в **Пример 21**.

(30мг, 61,52%). МС (ЭР): *m/z* 529 $[M+1]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,83 – 8,80 (d, J=4Гц 2H), 8,46-8,43 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 33,0, 8,5 Гц, 1H), 7,54-7,51 (dd, J = 10,1, 2,6 Гц, 2H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 4,65 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,19 (tt, J = 7,7, 3,8 Гц, 2H), 4,05 – 3,87 (m, 1H), 3,89 – 3,71 (m, 2H), 3,67 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,76 (dd, J = 9,7, 6,3 Гц, 2H), 2,65 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 2,50 – 2,42 (m, 2H), 2,40 – 2,22 (m, 1H), 2,05 – 1,82 (m, 1H), 1,54 (s, 1H).

Стадия-8b Синтез 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-779)

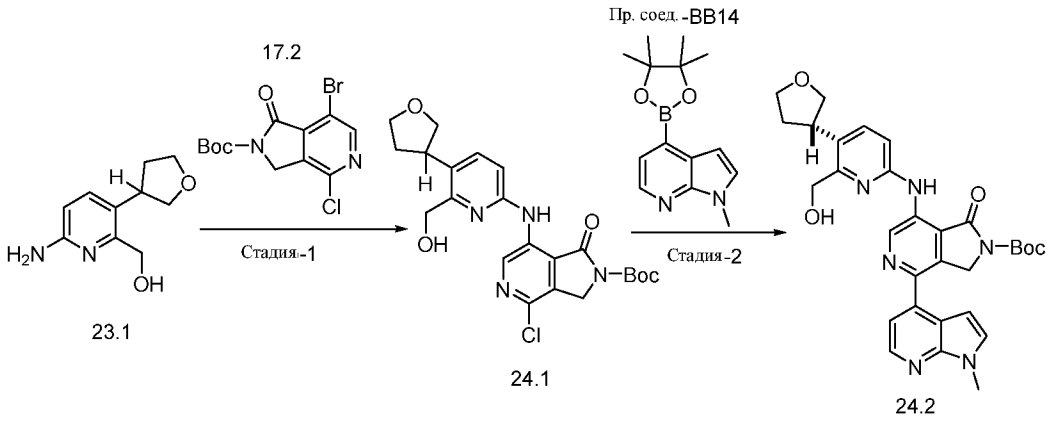
[001138] 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он **(I-779)** синтезировали из **23.6b** способом, аналогичным описанному для стадии-5b (S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он **(I-479) в Пример 21**.

(30мг, 61,52%). МС (ЭР): *m/z* 529 $[M+1]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,83 – 8,80 (d, J=12Гц, 2H), 8,47-8,43 (t, J =12Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,71 (d, J = 12 Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 4,67 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,04 – 3,90 (m, 2H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,73 (dd, J = 9,6, 6,2 Гц, 1H), 2,62 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,39

(dd, J = 9,6, 3,8 Гц, 1H), 2,28 (dd, J = 12,6, 8,4, 4,9 Гц, 2H), 2,05 – 1,83 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 1H)

Пример 24. Способ Wp

Синтез (S)-7-((6-(аминометил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-836) и (R)-7-((6-(аминометил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-829).



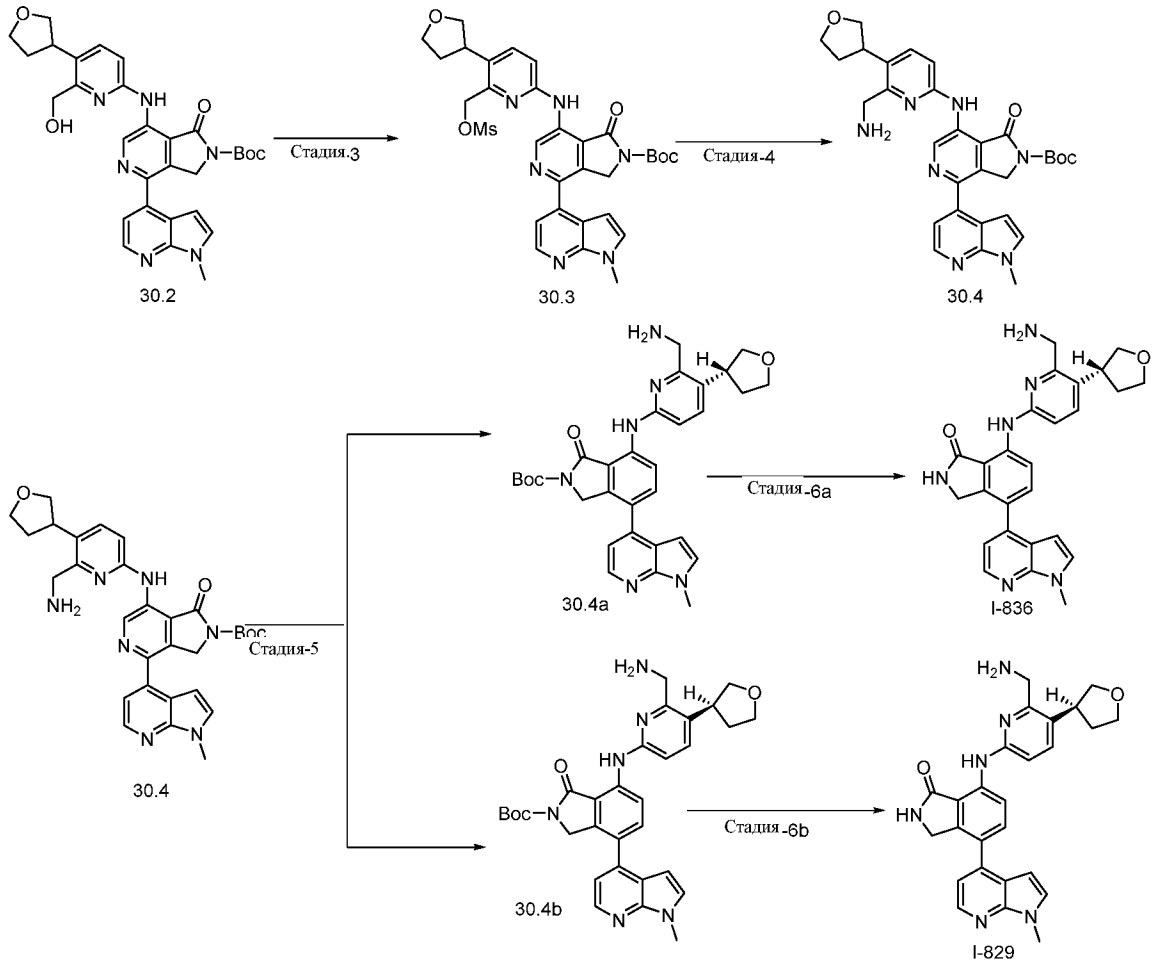
Стадия-1 Синтез трет-бутил-4-хлор-7-((6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (24.1)

[001139] трет-бутил-4-хлор-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилат **(24.1)** получали из трет-бутил-(6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)карбамата **(23.1)** и трет-бутил-7-бром-4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(17.2)** способом, аналогичным описанному для трет-бутил-4-хлор-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(21.1)** (10 г, 35%). *m/z* 460,15 $[M+H]^+$.

Стадия-2 Синтез трет-бутил-(S)-7-((6-(гидроксиметил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (24.2)

[001140] трет-бутил-(S)-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилат **(24,2)** получали из трет-бутил-4-хлор-7-((6-

(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **24.1** и **Промежуточного соединения BB14** способом, аналогичным описанному для стадии-2 трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(22.2)**. (3,5 г, 72,21%). *m/z* 557,24 $[M+H]^+$.



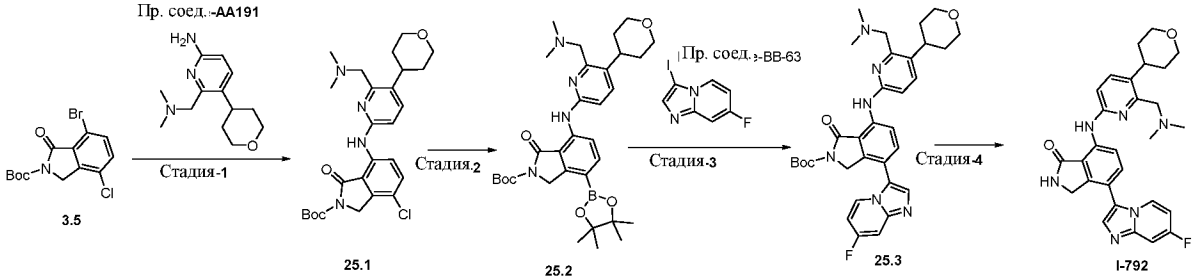
[001141] Стадию 3 - Стадию 6a, 6b получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Примера 22**, в результате чего получали **I-829 и I-836**.

[001142] **I-829** (35 мг) m/z = 456,0 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,46 (bs, 3H), 8,40-8,39 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,4Гц,1H), 7,44-7,43 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,18-7,16 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,97-6,96 (d, J = 3,6Гц, 1H), 4,75 (bs, 2H), 4,36-4,35 (d, J = 5,2Гц, 2H), 3,99-3,95 (m, 3H), 3,86 (s, 4H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 1H).

[001143] **I-836** (9 мг) m/z = 456,0 [M+H]+ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (bs, 1H), 9,67 (bs, 2H), 9,23 (bs, 1H), 8,36-8,35 (d, J= 5,2Гц, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,40-7,37 (t, J = 5,2Гц,1H), 6,99 (s, 1H), 6,91-6,90 (d, J = 2,8Гц, 2H), 4,72 (bs, 2H), 4,34 (bs, 1H), 3,95-3,87 (m, 3H), 3,82 (s, 4H), 3,64-3,57 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,87 (bs, 1H).

Пример 25. Способ Xp

Синтез 7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-792).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-4-хлор-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (25,1)

[001144] К раствору **3.5** (75 г, 216,7 ммоль) в 1-4 диоксане (750 мл) добавляли **Промежуточное соединение AA191** (51,14 г, 216,7 ммоль) и карбонат цезия (211,28 г, 650,1 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством азота в течение 20 мин добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (25,09 г, 43,34 ммоль, 0,2 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (19,82 г, 21,67 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целитовый слой и целитовый слой промывали этилацетатом (2,5 л). Объединенный органический слой промывали водой (2 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 1-6% метанола/ДХМ, в результате чего получали **25.1**. (60 г, 56%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. МС (ЭР): m/z 502,02 $[M+1]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) изо индолин-2-карбоксилата (25.2)

[001145] К раствору **25.1** (60 г, 119,0 ммоль) в 1-4 диоксане (600 мл), добавляли

бис(пинаколато)диборон (60,50 г, 239,0 ммоль, 2,0 экв.) и ацетат калия (35,01 г, 357,0 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством азота в течение 20 мин добавляли XPhos Pd G2 (9,36 г, 11,9 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и целитовый слой промывали этилацетатом (1,5 л). Объединенный органический слой промывали водой (1 л), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали **25.2**. (43 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z 593,54 $[M+1]^+$.

Стадия-3 Синтез трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (25,3)

[001146] К раствору **25.2** (45 г, 76,01 ммоль) в 1-4 диоксане (360 мл) и воде (90 мл) добавляли 7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин **(Промежуточное соединение BB63)** (24,47 г, 91,21 ммоль, 1,2 экв.) и трехосновный фосфат калия (48,33 г, 2,0 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством азота в течение 20 мин добавляли XPhos pdG2 (5,97 г, 7,6 ммоль, 0,1 экв.) и 2-дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (1,85 г, 3,8 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 3 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целитовый слой и целитовый слой промывали этилацетатом (1 л). Объединенный органический слой промывали водой (1,5 л) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя с использованием 2-5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **25,3**. (21 г, 48,17%). МС (ЭР): m/z 601,29 $[M+1]^+$.

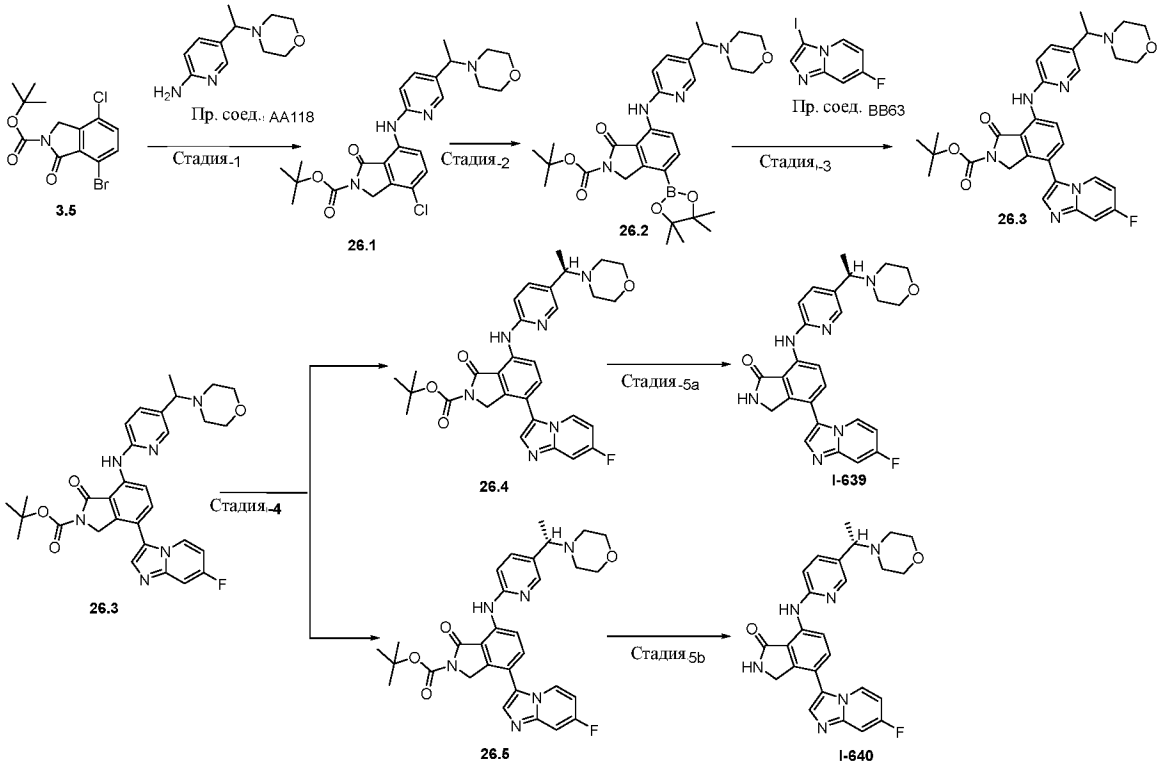
Стадия-4 Синтез 7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-792)

[001147] К раствору **25.3** (21 г, 34,92 ммоль) в ДХМ (210 мл) добавляли 4М соляную кислоту в 1,4 диоксане (84 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при 50°C в течение 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме и pH доводили до нейтрального, используя раствор $NaHCO_3$. Водный слой подвергали экстракции посредством 15% MeOH/ДХМ. Органический раствор упаривали при пониженном давлении и остаток растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **I-792**.

(10 г, 57,14%). МС (ЭР): m/z 501,55. $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,03 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, J = 8Гц, 1H), 7,47-7,44 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 6,96-6,94 (t, J = 2Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,99-3,96 (dq, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,47-3,42 (t, J = 10,4Гц, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,20 (bs, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,70-1,65 (m, 3H).

Пример 26. Способ Yp

Синтез (R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он (I-639) и (S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-640).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-4-хлор-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (26,1)

[001148] К раствору **3.5** (0,350 г, 1,01 ммоль) и **Промежуточного соединения AA118** (0,252 г, 1,21 ммоль, 1,2 экв.) в 1, 4-диоксане (8 мл) добавляли карбонат калия (0,278 г, 2,02 ммоль, 2,0 экв.) и Xantphos (0,058 г, 0,10 ммоль, 0,1 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,046 г, 0,05 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 100°C и в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной

температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (30 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с использованием градиента 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **26.1** (0,250 г, 52,34%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 474,18 $[M+2]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата (26,2)

[001149] К раствору **26.1** (0,250 г, 0,52 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (0,336 г, 1,32 ммоль, 2,5 экв.) и ацетат калия (0,155 г, 1,58 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X -Phos Pd G3 (0,021 г, 0,026 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **26.2** (0,3г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z 565,32 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (26,3)

[001150] К раствору **26.2** (0,3 г, 0,53 ммоль)) в диоксане (3 мл) и воде (1 мл) добавляли **Промежуточное соединение BB63** (0,13 г, 0,63 ммоль, 1,2 экв.) и трехосновный фосфат калия (0,337 г, 1,59 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos Pd G2 (0,041 г, 0,053 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 20 мин в микроволновой печи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 3,0% метанола в ДХМ, в результате чего получали **26.3** (0,2 г, 78%), МС (ЭР): m/z 573,26 $[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (25.4) и трет-бутил-(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (25.5)

[001151] **26.3** (110 мг) разделяли на Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором, используя CHIRALPAK IB-N (250*21,0) мм, 5 мкм при 20,0 мл/мин с подвижной фазой (A) 0,1% ДЭА в н-гексане и (B) 0,1% ДЭА в пропаноле:метаноле (50:50), в результате чего получали **26.4** (45 мг) и **26.5** (44 мг). Стереохимия указана произвольно.

Стадия-5a Синтез (R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-639)

[001152] К раствору трет-бутил-(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(26.4)** (0,045 г, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 ^{0}C добавляли 4M HCl в диоксане (0,4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 10 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-639** (0,030 г, 80,79%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): m/z 473,23 (M+H). ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 – 8,43 (m, 1H), 8,22-8,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67-7,65 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,53 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,58-3,56 (t, J = 4,6 Гц,3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,40 (bs, 1H), 2,34-2,30 (m, 3H), 1,34-1,32 (dd, J = 6,8Гц, 3H).

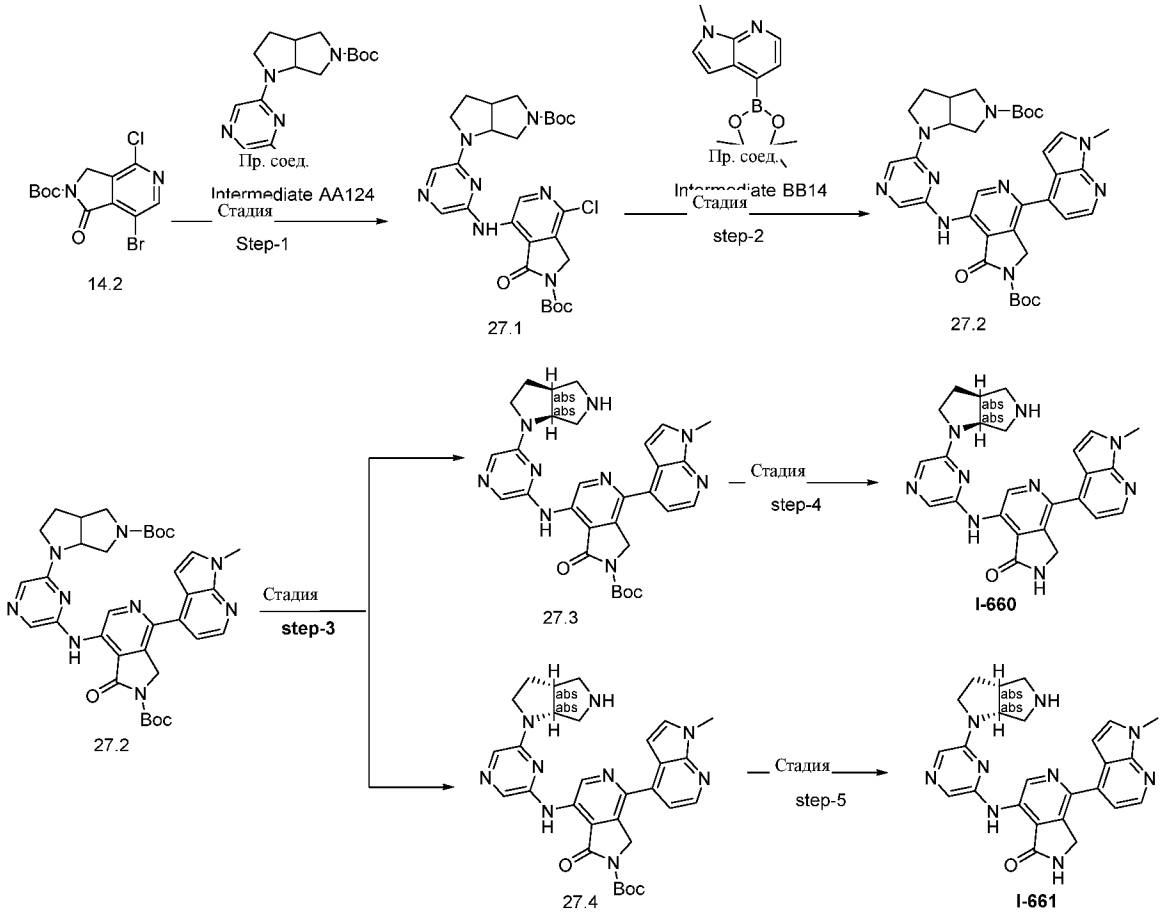
Стадия-5b Синтез (S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-640)

[001153] К раствору трет-бутил-(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(26,5)** (0,045 г, 0,07 ммоль) в ДХМ (1 мл) при 0 ^{0}C добавляли 4M HCl в диоксане (0,4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 10 мл). Объединенный органический слой концентрировали

при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-640** (0,025 г, 67,33%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): m/z 473,21 (M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 – 8,43 (m, 1H), 8,22-8,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67-7,65 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,53 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,58-3,56 (t, J = 4,6 Гц, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,40 (bs, 1H), 2,34-2,30 (m, 3H), 1,34-1,32 (dd, J = 6,8Гц, 3H).

Пример 27. Способ Zp

Синтез 7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-660) и 7-((6-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-661).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-7-((6-(5-(трет-бутоксикарбонил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (27,1)

[001154] К раствору **Промежуточного соединения AA124** (0,6 г, 1,72 ммоль) и **14.2** (0,527 г, 1,72 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) добавляли K_2CO_3 (0,71 г, 5,16 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли Xantphos (0,2 г, 0,34 ммоль, 0,2 экв.) и $Pd_2(dba)_3$ (0,157 г, 0,17 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 50% этилацетата в гексане, в результате чего получали **27.1** (0,5 г, 50,63%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 573,2 $[M+H]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-7-((6-(5-(трет-бутоксикарбонил)гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (27,2)

[001155] К раствору **27,1** (0,490 г, 0,85 ммоль) и **Промежуточного соединения BB14** (0,442 г, 1,71 ммоль, 2,0 экв.) в 1,4-диоксане:воде (5 мл:1 мл) добавляли трехосновный фосфат калия (0,540 г, 2,55 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos Pd G2 (0,066 г, 0,085 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 20 мин в микроволновой печи реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 30 мл).Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (70 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали **27.2** (0,360 г, 62,94%), МС (ЭР): m/z 668,3 $[M+H]^+$

Стадия-3 Разделение трет-бутил-7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (27,3) и трет-бутил-7-((6-

((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (27,4)

[001156] **27.2** (360 мг) разделяли с помощью хиральной СФХ на приборе Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором, используя CHIRALPAK IH (250*4,6 мм) 5 мкм 5 микрон при 20 мл/мин с подвижной фазой (A) 0,1 % ДЭА в н-гексане и (B) 0,1 % ДЭА в пропаноле:ацетонитриле (70:30), в результате чего получали **27.3** (140 мг) и **27.4** (130 мг). Стереохимия указана произвольно.

Стадия-4 Синтез 7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-660)

[001157] К раствору трет-бутил-7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(27.3)** (0,140 г, 0,246 ммоль,1,0 экв.) в ДХМ (2 мл) при 0 ^{0}C по каплям добавляли ТФУ (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(I-660)** (0,030 г, 26,02%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ЭР): *m/z* 468,2 $[M+H]^{+1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,95 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,48 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,19 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,16 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 10,7, 3,1 Гц, 1H), 2,18-2,13 (dq, J = 14,6, 7,4 Гц, 1H), 1,94-1,90 (dt, J = 11,6, 6,2 Гц, 1H).

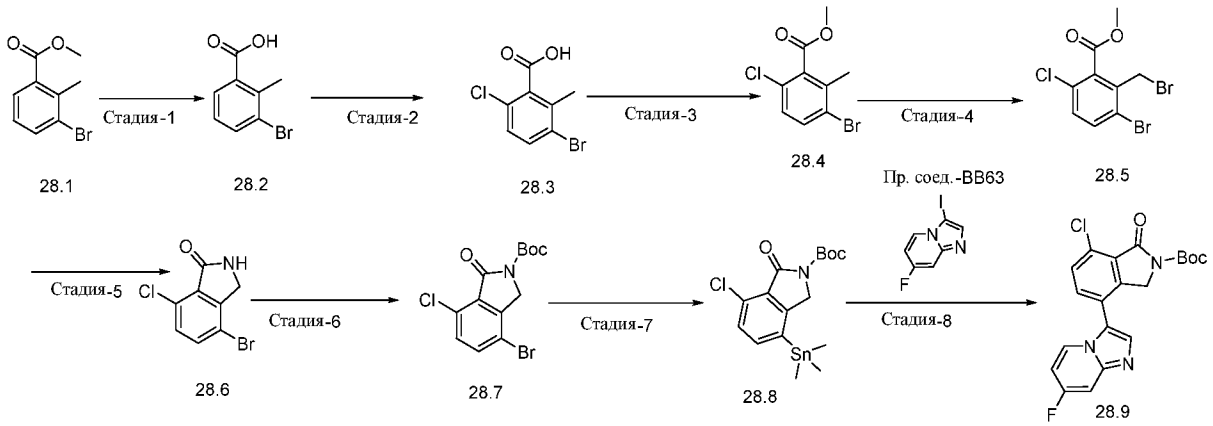
Стадия-5 Синтез 7-((6-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-661)

[001158] К раствору трет-бутил-7-((6-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(27.4)** (0,130 г, 0,19 ммоль,1,0 экв.) в

ДХМ (2 мл) при 0 ^{0}C по каплям добавляли ТФУ (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **(I-661)** (0,025 г, 23,25%) в виде бесцветного твердого вещества. МС (ЭР): *m/z* 468,2 $[M+H]^{+1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,96 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 – 3,66 (m, 1H), 3,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,09 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,02 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 2,86 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,16 (dd, J = 12,9, 6,9 Гц, 1H).

Пример 28. Способ AAp

Синтез 7-((6-((диметиламино)метил)-5-(3-(метоксиметил)ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-837).



Стадия-1 Синтез 3-бром-2-метилбензойной кислоты (28.2)

[001159] К раствору **28.1** (1 г, 4,3 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли NaOH (873мг, 21,82 ммоль, 5 экв.). После перемешивания при 60°C в течение 1 ч реакционную смесь гасили разбавленным HCl (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (100 мл X 3). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, используя нейтральный оксид алюминия, элюируя с использованием 5-10% метанола в ДХМ, в результате чего получали **28.2** (730мг, 77%).МС (ЭР): *m/z* 216,05 $[M+2]^+$.

Стадия-2 Синтез 3-бром-6-хлор-2-метилбензойной кислоты (28.3)

[001160] К раствору **27.2** (9,3 г, 43,2 ммоль) в ДМФА (90 мл) добавляли NCS (6,93 г, 51,9 ммоль, 1,2 экв.) и Pd(OAc)2 (4,85 г, 224,5 ммоль, 0,5 экв.). После перемешивания при 110 ^{0}C в течение 16 ч. реакционную смесь разбавляли водой (1,5 л) и подвергали экстракции посредством этилацетата (2 x 2 л). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **28.3** (9 г, 83,41%). МС (ЭР): *m/z* 247,92 $[M+2]^+$.

Стадия-3 Синтез метил-3-бром-6-хлор-2-метилбензоата (28.4)

[001161] К раствору **28.3** (9 г, 36,07 ммоль) в ДМФА (90 мл) добавляли K_2CO_3 (12,4 г, 90,18 ммоль, 2,5 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли метилиодид (5,6 г, 39,68 ммоль, 1,1 экв.). После перемешивания в течение 16 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли разбавленным HCl (300 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (3 x 500 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и сушили под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **28.4** (8 г, 84,16%). МС (ЭР): *m/z* 264,52 $[M+2]^+$.

Стадия-4 Синтез метил-3-бром-2-(бромметил)-6-хлорбензоата (28.5)

[001162] К раствору **28.4** (8 г, 30,36 ммоль) в CCl_4 (80 мл) добавляли NBS (5,9 г, 33,39 ммоль, 1,1 экв.) и DBPO (14,7мг, 0,06 ммоль, 0,002 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 16 ч реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (3 x 500 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **28.5** (8 г, 76,96%). МС (ЭР): *m/z* 342,41 $[M+2]^+$.

Стадия-5 Синтез 4-бром-7-хлоризоиндолин-1-она (Промежуточное соединение 28.6)

[001163] Раствор **28.5** (9,5 г, 27,7 ммоль) в метаноле (95 мл), продували газообразным аммиаком в течение 16 ч при комнатной температуре. После завершения реакции реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (3 x 500 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и сушили под вакуумом. Остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром, в

результате чего получали **28.6** (4 г, 61,74%). МС (ЭР): *m/z* 247,69 $[M+2]^+$.

Стадия-6 трет-бутил-4-бром-7-хлор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (28.7)

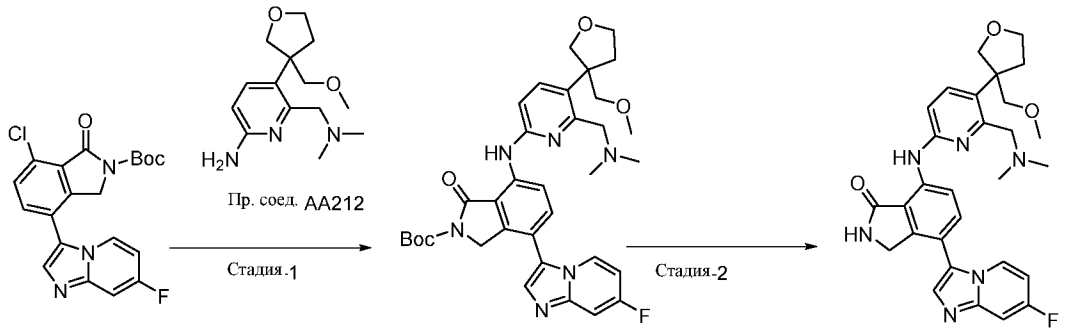
[001164] К раствору **28.6** (3,8 г, 15,41 ммоль) в ТГФ (45 мл) добавляли $(BOC)_2O$ (5,04 г, 23,12 ммоль, 1,5 экв.) и DMAP (2,3 г, 18,49 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч реакционную смесь разбавляли водой (150 мл) и подвергали экстракции посредством этилацетата (3 x 100 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали **28.7** (3,8 г, 80,51%). МС (ЭР): *m/z* 345,61 $[M+2]^+$.

Стадия-7 Синтез трет-бутил-7-хлор-1-оксо-4-(триметилстаннил)изоиндолин-2-карбоксилата (Промежуточное соединение 28.8)

[001165] К раствору **28.7** (900мг, 2,6 ммоль) в толуоле (9 мл) добавляли гексаметилдитин (1,2 г, 3,9 ммоль, 1,5 экв.). После дегазирования посредством потока азота в течение 20 мин добавляли бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (182мг, 0,026 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 X 60 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали **28.8** (480мг, 55,71%). МС (ЭР): m/z 401,09 $[M+1]^+$

Стадия-8 Синтез трет-бутил-7-хлор-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (28.9)

[001166] К раствору **28.8** (900мг, 76,01 ммоль) в 1-4 диоксане (9 мл) добавляли 3-бром-7-фторимидазо[1,2-a]пиридин (658мг, 2,5 ммоль, 1,2 экв.). После дегазирования посредством потока азота в течение 20 мин добавляли CuI (39мг, 0,2 ммоль, 0,1 экв.) и тетракис(трифенилфосфин)-палладий(0) (237мг, 0,20 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3 X 60 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали **28.9** (480мг, 23%). МС (ЭР): m/z 401,09 $[M+1]^+$



Стадия-1 Синтез трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(3-(метоксиметил)тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (28.10)

[001167] К раствору **28.9** (290 мг, 0,7 ммоль, 1,2 экв.) в 1-4 диоксане (750 мл) добавляли **Промежуточное соединение AA212** (160 мг, 0,6 ммоль) и карбонат цезия (590 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования посредством потока азота в течение 20 мин добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (70мг, 0,12 ммоль, 0,2 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (55 г, 0,06 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3 X 20 мл). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали **27.10** (170мг, 67%). МС (ЭР): m/z 631,2 $[M+1]^+$

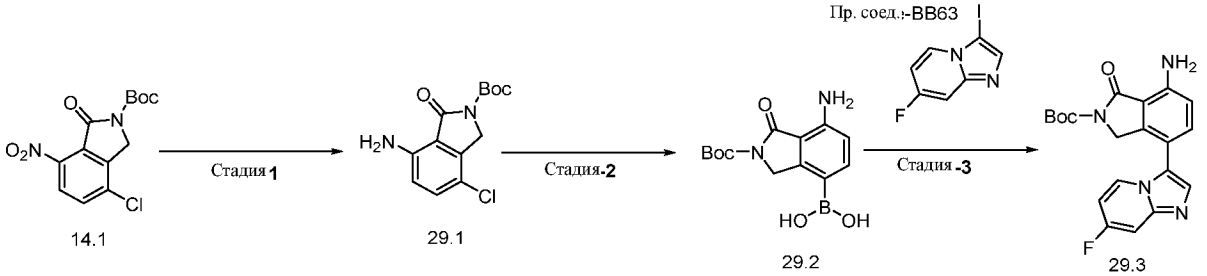
Стадия-2 Синтез 7-((6-((диметиламино)метил)-5-(3-(метоксиметил) тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-837)

[001168] К раствору **28.10** (120мг, 0,2 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли 4М соляную кислоту в 1-4 диоксане (2 мл) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме, pH нейтрализовали, используя раствор $NaHCO_3$, и подвергали экстракции посредством 15% MeOH/ДХМ. Органический экстракт упаривали при пониженном давлении и растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **I-837** (30мг, 30%). МС (ЭР): m/z 531,34 $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1H), 8,85 (bs, 2H), 8,46-8,42 (d, J = 6Гц,1H), 7,95 (s, 1 H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8Гц,1H), 7,55-7,54 (d, J = 2,4Гц,1H), 7,45-7,43 (d, J = 8,4Гц,

1H), 6,99-6,97 (t, J = 2,4Гц 1H), 6,81 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,26-4,23 (d, J = 8,4Гц, 1H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,23 (s, 1H).

Пример 29. Способ ABp

Синтез (R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-819) и (S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-820).



Стадия-1 синтез трет-бутил-7-амино-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (29.1)

[001169] К раствору трет-бутил-4-хлор-7-нитро-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (**14.1**) (170 г, 0,801 моль) в этилацетате (1360 мл) при 0 °C по каплям добавляли уксусную кислоту (340 мл) и порциями цинк (367 г, 5,61 моль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь охлаждали, нейтрализовали с помощью раствора бикарбоната натрия, фильтровали через целитовый слой и экстрагировали этилацетатом (3 × 1 л). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (1,2 л), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **29.1** (135 г, 88,13%), МС (ЭР): m/z =282,6 [M+H]

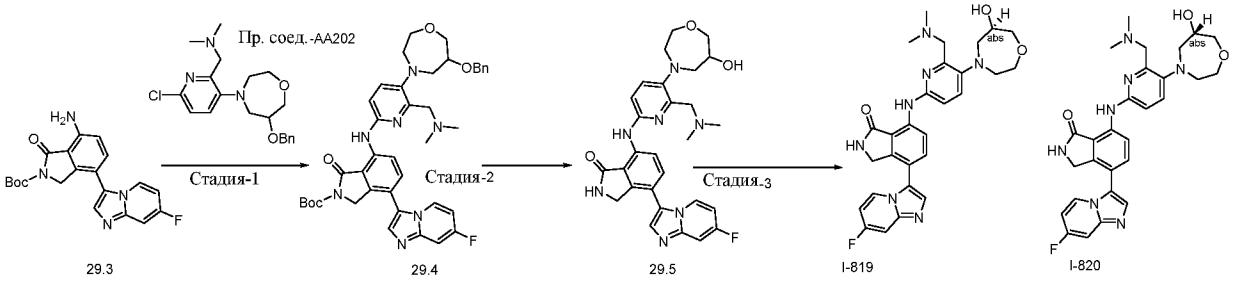
Стадия-2 синтез 7-амино-2-(трет-бутоксикарбонил)-1-оксоизоиндолин-4-ил)бороновой кислоты (29.2)

[001170] К раствору **29.1** (7 г, 24,8 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли тетрагидроксидиборан (8,83 г, 99,0 ммоль, 4 экв.), этиленгликоль (4,46 г, 72,2 ммоль, 3 экв.) и ацетат калия (7,05 г, 72,1 ммоль, 3 экв.). После дегазирования посредством аргона в течение 10 мин добавляли X-Phos Pd G2 (943мг, 1,2 ммоль, 0,05 экв.) и X-Phos (571мг, 1,2 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 80°C в течение 1 ч реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (30 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали с помощью растирания с эфиром:пентаном (1:1), в результате чего получали **29.2** (5,4 г, 77,5%). МС (ЭР): *m/z* 293,1 $(M+H)^+$.

Стадия-3 синтез трет-бутил-7-амино-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (29.3)

[001171] К раствору **29.2** (5,4 г, 18,4 ммоль) в диоксане:H_2O (50:10 мл) добавляли 7-фтор-3-иодимидазо[1,2-a]пиридин (5,81 г, 22,0 ммоль) и трехосновный фосфат калия (11,7 г, 55,2 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования используя N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos Pd G2 (1,44 г, 1,84 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 0-100% градиента элюирования EtOAc в гексане, в результате чего получали **29.3**. (4,5 г, 63,3%). МС (ЭР): *m/z* 383,3 $(M+H)^+$.



Стадия-1 Синтез трет-бутил-7-((5-(6-(бензилокси)-1,4-оксазепан-4-ил)-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (29.4)

[001172] К раствору трет-бутил-7-амино-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(29.3)** (0,300 г, 0,799 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) добавляли 1-(3-(6-(бензилокси) -1,4-оксазепан-4-ил)-6-хлорпиридин-2-ил)-*N,N*-диметилметанамин **(Промежуточное соединение-AA202)** (0,225 г, 0,588 ммоль, 0,75 экв.) и карбонат калия (0,275 г, 1,99 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 мин в атмосфере аргона добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (0,2 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,1 экв.). После перемешивания при 110^0C в течение 1,5 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 × 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (100 мл), сушили

над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 3% метанола в ДХМ), в результате чего получали **29.4** (0,330 г, 58,30%), МС (ЭР): m/z =721,2 [M+H]

Стадия-2 Синтез 7-((6-((диметиламино)метил)-5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (29.5)

[001173] К раствору **29.4** (300мг, 0,416 ммоль) в ДХМ (10 мл) при 0^0C добавляли трифликовую кислоту (1 мл). После перемешивания в течение 10 мин реакционную смесь нейтрализовали с помощью 1 н. раствора гидроксида натрия и экстрагировали ДХМ. Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **29.5** в виде рацемической смеси (123 мг, Выход: 75,34%).

Стадия-3 Хиральное разделение: (R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-819) и (S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-820)

[001174] **29.5** (123 мг) разделяли с помощью хиральной хроматографии с использованием Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором на CHIRALPAK IC (250*21,0) мм, 5 микрон, при 18,0 мл/мин с подвижной фазой (A) 0,1% ДЭА в н-гексане и (B) 0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол:ацетонитрил (70:30), в результате чего получали соединения **I-819** (17,5 мг) и **I-820** (12 мг). Стереохимия указана произвольно.

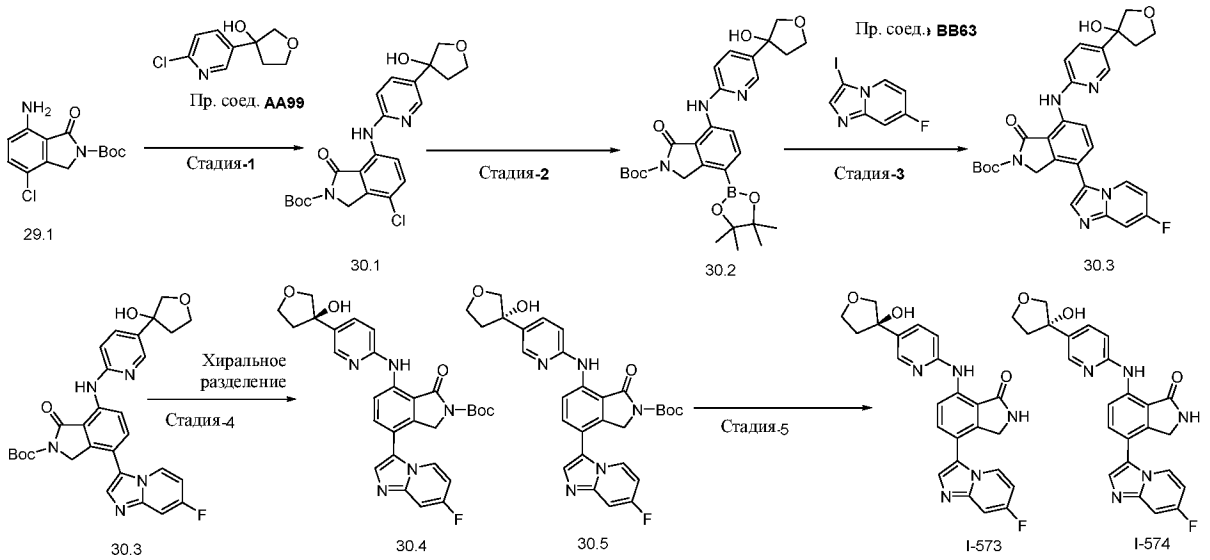
I-819: МС (ЭР): m/z = 532,2 [M+H]+, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)_Изомер-1-(I-522): δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77-8,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,66 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,54-7,52 (d, J = 8Гц 1H), 6,99-6,97 (t, J = 8,4Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,96-3,92 (m, 3H), 3,74-3,73 (d, J = 4,8Гц, 2H), 3,65-3,61 (m, 3H), 3,08 (bs, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).

I-820: МС (ЭР): m/z = 532,2 [M+H]+ 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6)_Изомер-2 (I-523): δ 10,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,45-8,42 (t, J = 6,4Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,66 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,54-7,52 (d, J = 8Гц 1H), 6,99-6,97 (t, J =

8,4Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,96-3,92 (m, 3H), 3,74-3,73 (d, J = 4,8Гц, 2H), 3,65-3,61 (m, 3H), 3,08 (bs, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).

Пример 30. Способ ACp

Синтез (R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-573) и (S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-574).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-4-хлор-7-((5-(3-гидрокси тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино) -1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (30.1)

[001175] К раствору **29.1** (700мг, 4,1 ммоль) в 1-4 диоксане (20 мл) добавляли **Промежуточное соединение-AA99** (400мг, 4,1 ммоль) и карбонат калия (1,6 г, 12 ммоль, 3,0 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования посредством азота в течение 20 мин добавляли 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен (120мг, 0,41 ммоль, 0,1 экв.) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (187мг, 0,41 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 90°C в течение 2 ч, реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры; фильтровали через целитовый слой и целитовый слой промывали этилацетатом (60 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали **30.1**. (590мг, 53%) в

виде твердого вещества оранжевого цвета. МС (ЭР): m/z 446,3 $[M+1]^+$

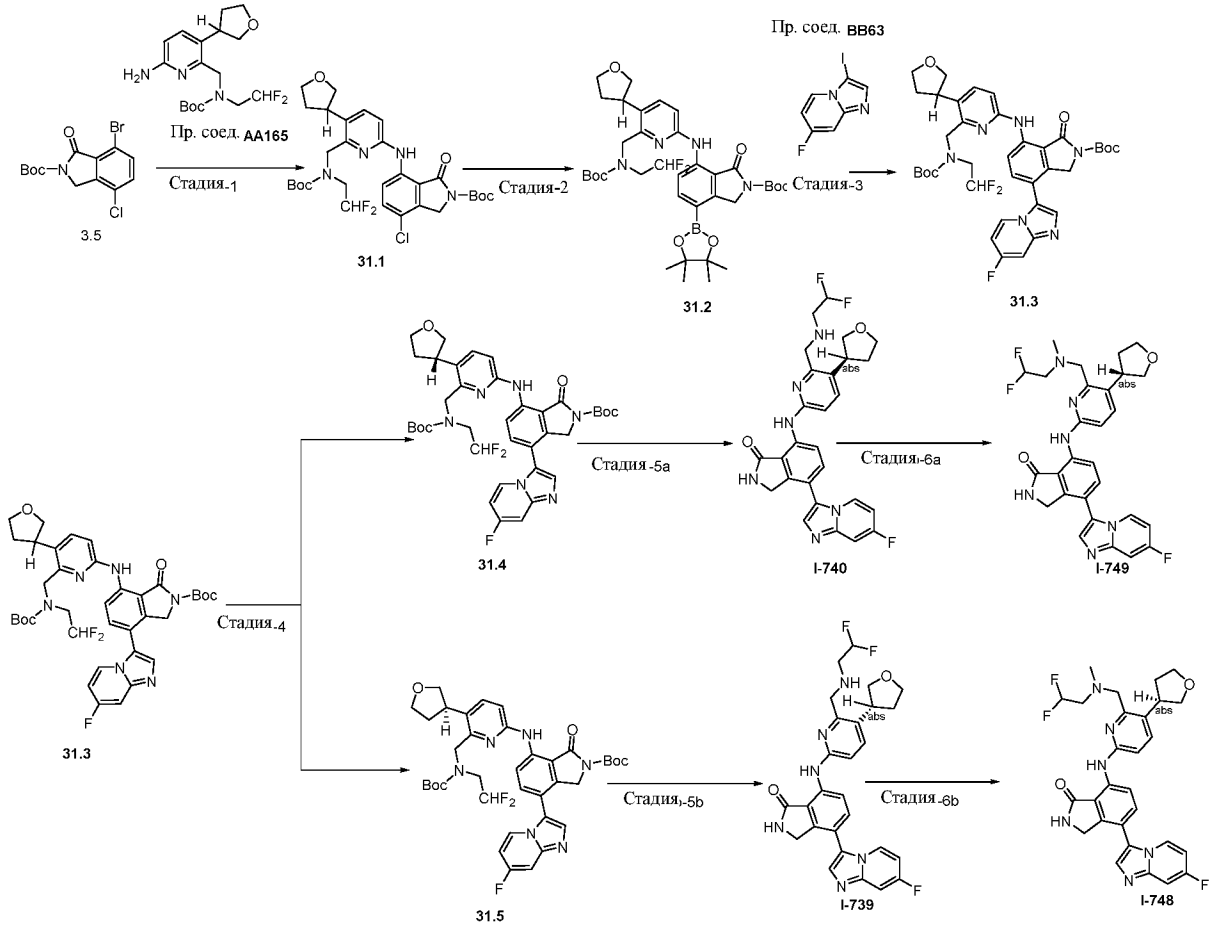
[001176] Стадии 2, 3 4 и 5 получали в соответствии с репрезентативными методиками, описанными для **Примера 27**, в результате чего получали **I-573 и I-574**.

I-573: (28 мг), МС (ЭР) m/z 446,8, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,51 – 8,40 (m, 2H), 7,89 – 7,72 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,10 – 6,93 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08 – 3,96 (m, 2H), 3,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,19 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 2,30 (dt, J = 12,7, 9,1 Гц, 1H).

I-574: (28 мг), МС (ЭР) m/z 446,8, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,51 – 8,38 (m, 2H), 7,89 – 7,69 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,11 – 6,94 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,19 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 2,31 (dd, J = 12,6, 9,1 Гц, 1H).

Пример 31. Способ ADp

Синтез (R)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-739), (S)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-740), (R)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-748), (S)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-749).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-7-((6-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-хлор-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (31.1)

[001177] К раствору **3,5** (1,2 г, 3,46 ммоль) и **Промежуточного соединения AA165** (1,2 г, 3,46 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) добавляли Cs_2CO_3 (3,3 г, 10,38 ммоль, 3,0 экв.) и Xantphos (0,4 г, 0,69 ммоль, 0,2 экв.). После дегазирования в потоке N_2 в течение 15 мин добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,316 г, 0,34 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 1,5 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 40 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента 2-8% метанола в ДХМ). Остаток затем растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем

фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **31.1** (1,6 г, 76,48%) в виде коричневого твердого вещества. МС (ЭР): m/z = 623,5 $[M+2]^+$

Стадия-2 Синтез трет-бутил-7-((6-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата (31.2)

[001178] К раствору **39.1** (0,970 г, 2,57 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (1,9 г, 7,71 ммоль, 3,0 экв.) и ацетат калия (0,755 г, 7,71 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos pd G2 (0,202 г, 0,25 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 1 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (30 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали **31.2** (1,2г), которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ЭР): m/z 715,36 $[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез трет-бутил-7-((6-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (31.3)

[001179] К раствору **31.2** (1,2 г, 1,67 ммоль) в диоксане (12 мл) и водой (2 мл) добавляли **Промежуточное соединение BB63** (0,87 г, 3,35 ммоль, 2,0 экв.) и трехосновный фосфат калия (1,0 г, 5,01 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos Pd G2 (0,125 г, 0,16 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиент а 3,8% метанола в ДХМ, в результате чего получали **31.3** (0,6 г, 49,44%), МС (ЭР): m/z 723,5$[M+H]^+$

Стадия-4 Синтез трет-бутил-(S)-7-((6-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (31,4) и трет-бутил-(R)-7-((6-(((трет-бутоксикарбонил)(2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (31.5)

[001180] **31.3** (600 мг) разделяли на Waters СФХ 200 с УФ-детектором, используя CHIRALPAK IC (250*21,0) мм, 5 мкм, при 80,0 мл/мин при 100 бар ABPR с использованием в качестве подвижной фазы (A) жидкого диоксида углерода (жидк. CO2) и (B) 0,1% ДЭА в пропаноле: ацетонитриле (50:50), в результате чего получали соединения **31.4** (200 мг) и **31.5** (250 мг). Стереохимия указана произвольно.

Стадия-5b Синтез (R)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-739)

[001181] К раствору **31.5** (0,250 г, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в ДХМ (3 мл) по каплям добавляли ТФУ (1,5 мл) при 0 ^{0}C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 30 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью растирания с н-пентаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-739** (0,110 г, 60,86%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 523,20 $[M+H]^+$ ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,71-8,69 (d, J=8,8Гц, 1H), 8,44-8,42 (t, J=2,6Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J=8,8Гц 1H), 7,67-7,65 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,02-7,01 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 4H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 3H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,99-2,98 (d, J=3,6Гц, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,26 (bs, 1H).

Стадия-6b Синтез (R)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил) изоиндолин-1-она (I-748)

[001182] К раствору **I-739** (0,090 г, 0,172 ммоль, 1,0 экв.) в дихлорэтане (3 мл) при 0°C добавляли формальдегид (0,020 г, 0,688 ммоль, 4,0 экв.) и уксусную кислоту (0,1 мл).

После 20 мин порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,182 г, 0,86 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной фазы колоночной хроматографии, элюируя с использованием 1,8% метанола в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-748** (0,035 г, 37,87%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 537,28 $[M+H]^{+1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,77-8,75 (d, J=8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J=6,4Гц, 1H), 7,83 (s,1H), 7,74-7,71 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,69-7,67 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J=10Гц, 1H), 6,99-6,95 (t, J=7,2Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,54-3,50 (t, J=7,2Гц, 3H), 2,87-2,86 (t, J=3,6Гц, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,23 (bs, 2H).

Стадия-5a Синтез (S)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-740)

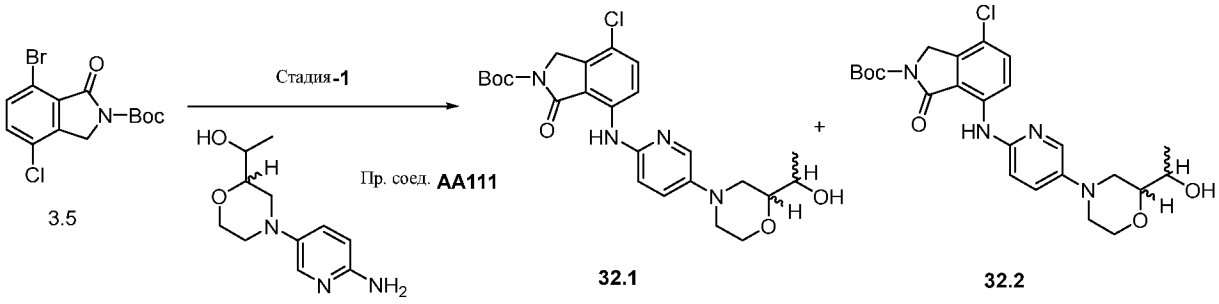
[001183] К раствору **31.5** (0,2 г, 0,27 ммоль) в ДХМ (3 мл) при 0 ^{0}C по каплям добавляли ТФУ (1,4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью растирания с н-пентаном, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-740** (0,1 г, 69,16%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 523,20 $[M+H]^{+1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,70-8,69 (d, J=8,8Гц, 1H), 8,44-8,42 (t, J=2,6Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J=8,8Гц 1H), 7,67-7,65 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,02-7,01 (d, J=2,8Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 4H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,65-3,61 (m, 3H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,99-2,98 (d, J=3,6Гц, 2H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,23 (bs, 1H).

Стадия-6a синтез (S)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-749)

[001184] К раствору **I-740** (0,080 г, 0,153 ммоль,1,0 экв.) в дихлорэтане (3 мл) при 0°C добавляли формальдегид (0,018 г, 0,612 ммоль, 4,0 экв.) и уксусную кислоту (0,5 мл). После 20 мин порциями добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,162 г, 0,765 ммоль, 5,0 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенной фазы колоночной хроматографии, элюируя с использованием 2% метанола в ДХМ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-749** (0,025 г, 30,43%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): *m/z* 537,56 $[M+H]^{+1}$H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,77-8,75 (d, J=8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J=6,4Гц, 1H), 7,83 (s,1H), 7,74-7,71 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,69-7,67 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J=10Гц, 1H), 6,99-6,95 (t, J=7,2Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,54-3,50 (t, J=7,2Гц, 3H), 2,87-2,86 (t, J=3,6Гц, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,23 (bs, 2H).

Пример 32. Способ AEp

Синтез 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-2-((R)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-619), 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-2-((S)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-620), 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-2-((S)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-634) и 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-2-((R)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-635).

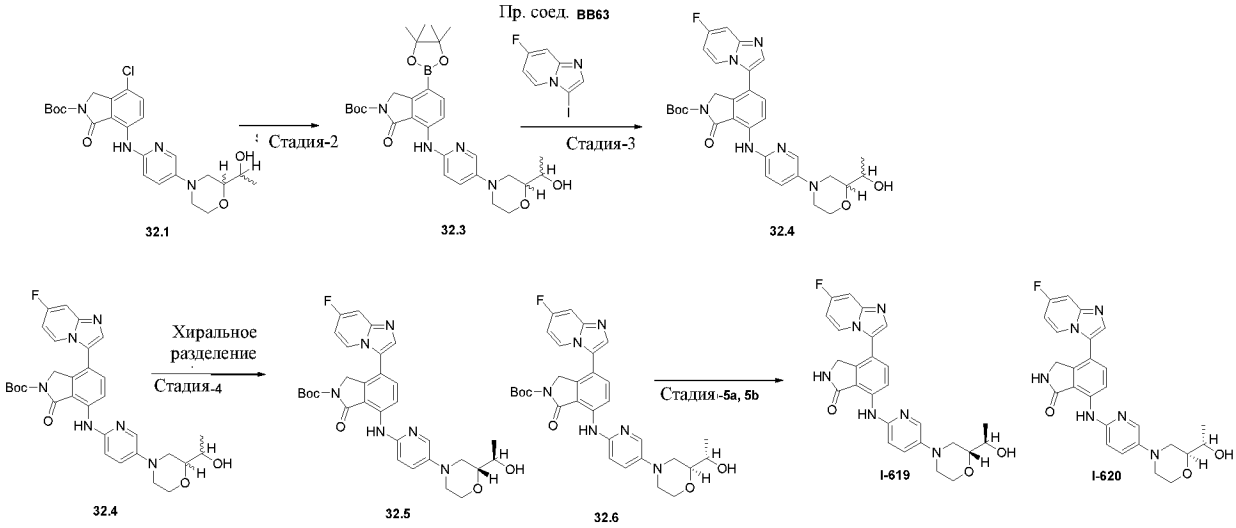


Стадия-1 Синтез трет-бутил-4-хлор-7-((5-(2-(1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (32.1) и трет-бутил-4-хлор-7-((5-(2-(1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (32.2)

[001185] К раствору **3.5** (2,25 г, 6,4 ммоль) и **Промежуточного соединения AA111** (1,7мг, 7,7 ммоль, 1,2 экв.) в 1, 4-диоксане (30 мл) добавляли K_2CO_3 (2,7 г, 19,4 ммоль, 3 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,594 г, 0,64 ммоль, 0,05 экв.) и Xantphos (0,748 г, 1,2 ммоль, 0,2 экв.). После перемешивания при 110 °C в течение 1,5 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (300 мл). Органический слой собирали, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 1%-2,5% MeOH в ДХМ), в результате чего получали диастереомер-1 в виде **32.1 и** диастереомер-2 в виде **32.2.**

[001186] **32.1** дополнительно растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **32.1** (2,2 г, 45,6%). МС (ЭР): m/z = 489,9 [M+1]+

[001187] **32.2** дополнительно растирали с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **32.2** (1,8 г, 66,5%). МС (ЭР): m/z = 489,8 [M+1]+



Стадия-2 Синтез рацемической смеси трет-бутил-7-((5-(2-(1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-2-карбоксилата (32,2)

[001188] К раствору **32.1** (0,97 г, 1,9 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли бис(пинаколато)диборон (2 г, 7,9 ммоль, 4 экв.) и ацетат калия (0,586 г, 5,9 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos Pd G2 (0,072 г, 0,078 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 110°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (15 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (и использованием 0-1% градиента элюирования MeOH в ДХМ), в результате чего получали **32.3** (0,900 г), МС (ЭР): m/z= 580,4$[M+H]^+$

Стадия-3 Синтез рацемической смеси трет-бутил-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (32,4)

[001189] К раствору **32.3** (0,9 г, 1,5 ммоль) в диоксане (8 мл) и водой (2 мл) добавляли **Промежуточное соединение BB63** (0,48 г, 1,8 ммоль, 1,2 экв.) и трехосновный фосфат калия (0,98 г, 4,6 ммоль, 3,0 экв.). После дегазирования посредством N_2 в течение 15 мин добавляли X-Phos Pd G2 (0,061 г, 0,07 ммоль, 0,05 экв.). После перемешивания при 100°C в течение 2 ч реакционную смесь охлаждали при комнатной температуре и разбавляли этилацетатом (20 мл) и водой (20 мл). Органический слой собирали, и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (20 мл), сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием градиента 1,8% метанола в ДХМ, в результате чего получали **32.4** (0,420 г, 46%), МС (ЭР): m/z=588,6[M+H]+

Стадия-4 Синтез трет-бутил-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-2-((R)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (32,5) и трет-бутил-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-2-((S)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (32.6)

[001190] **32.4** (420 мг) разделяли на Shimadzu LC-20AP с УФ-детектором, используя колонку CHIRALPAK IC (250*21,0) мм, 5 микрон, при 18,0 мл/мин с использованием подвижной фазы (A) 0,1% ДЭА в н-гексане и (B) 0,1% ДЭА в пропаноле:ацетонитриле (70:30), в результате чего получали **32.5** (200 мг) и **32.6** (190 мг). Стереометрия указана произвольно.

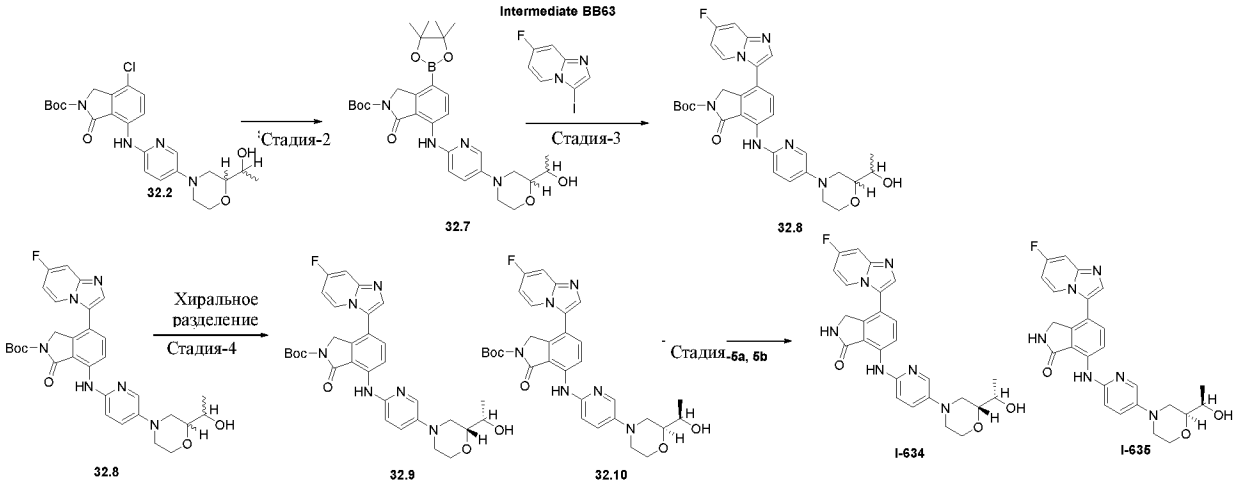
Стадия-5a Синтез 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-2-((R)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-619)

[001191] К раствору **32.5** (0,200 г, 0,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C добавляли ТФУ (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-619** (0,12 г,72%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ЭР): m/z 488,5(M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J = 31,9, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 4,81 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,71 – 3,51 (m, 2H), 3,42 (dd, J = 23,8, 9,3 Гц, 1H), 3,30 (ddd, J = 9,9, 7,1, 2,4 Гц, 2H), 2,69 (td, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,46 (t, J = 10,9 Гц, 1H), 1,19 – 1,06 (m, 3H).

Стадия-5b Синтез 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-2-((S)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-620)

[001192] К раствору **32.6** (0,200 г, 0,3 ммоль) в ДХМ (5 мл) при 0 °C добавляли ТФУ (5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия и экстрагировали 10% метанола в ДХМ (3 × 20 мл). Объединенный органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **I-620** (0,115 г,72%) в виде твердого вещества грязно-белого цвета. МС (ЭР): m/z 488,5(M+H). 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,04 – 7,93 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J = 32,0, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 4,81 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,69 – 3,53

(m, 1H), 3,44 (t, J = 13,2 Гц, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,30 (ddd, J = 9,8, 6,9, 2,3 Гц, 1H), 2,69 (td, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,46 (t, J = 10,9 Гц, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Гц, 3H).



Синтез 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-2-((S)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-она (I-634) и 4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-2-((R)-1-гидроксиэтил) морфолино) пиридин-2-ил) амино) изоиндолин-1-она (I-635).

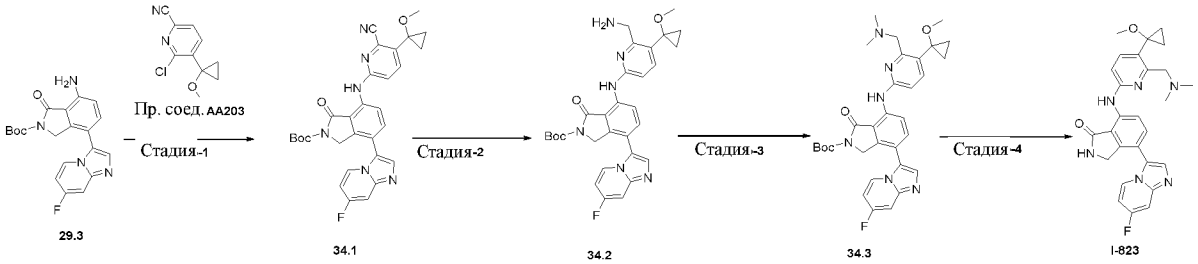
[001193] **I-634** и **I-635** получали из **32.2** следуя стадии 2, стадии-3, стадии-4 и стадии-5a, стадии-5b, как описано выше для другого диастереомера **32.1.**

[001194] **I-634:** (106 мг), МС (ЭР) m/z 489,2, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44-8,40 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,02-8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54-7,48 (ddd, J = 24,0, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 6,99-6,96 (t, J = 8,8Гц, 2H), 4,67-4,65 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,99-3,97 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,12-1,10 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

[001195] **I-635:** (117 мг), МС (ЭР) m/z 489,2, 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44-8,40 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,02-8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54-7,48 (ddd, J = 24,0, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 6,99-6,96 (t, J = 8,8Гц, 2H), 4,67-4,65 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,99-3,97 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,12-1,10 (d, J = 6,4 Гц, 3H).

Пример 34. Способ AHp

Синтез 7-((6-((диметиламино)метил)-5-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-она (I-823).



Стадия-1 трет-бутил-7-((6-циано-5-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (34.1)

[001196] трет-бутил-7-((6-циано-5-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат **34.1** получали из трет-бутил-7-амино-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата **(29.3)** и 6-хлор-5-(1-метоксициклопропил)пиколинонитрила **(Промежуточное соединение AA203)** способом, аналогичным описанному для стадии-1 трет-бутил-7-((5-(6-(бензилокси)-1,4-оксазепан-4-ил)-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилата (**29.4**) (800мг, 50%). *m/z* 559,61$[M+H]^+$.

Стадия-2 трет-бутил-7-((6-(аминометил)-5-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (34.2)

[001197] К суспензии никеля Ренея (400 мг) в метаноле добавляли **34.1** (800мг, 1,4 ммоль, 1 экв.). После перемешивания при 60°C и при 20 psi в течение 12 ч в автоклаве промывали газообразным водородом, реакционную смесь фильтровали через целит и промывали метанолом (200 мл). Фильтрат концентрировали под вакуумом, в результате чего получали **34.2** (100мг, 24,82%). МС (ЭР): m/z 183,5 $[M+1]^+$

Стадия-3 трет-бутил-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-1-оксоизоиндолин-2-карбоксилат (34.3)

[001198] К раствору **Промежуточного соединения 34.2** (90мг, 185,1 ммоль) в метаноле (1 мл) при 0°C добавляли параформальдегид (450мг, 2 экв.) и уксусную кислоту (кат.). После перемешивания в течение 30 мин добавляли $NaCN(BH)_3$ (35мг, 555 ммоль, 3

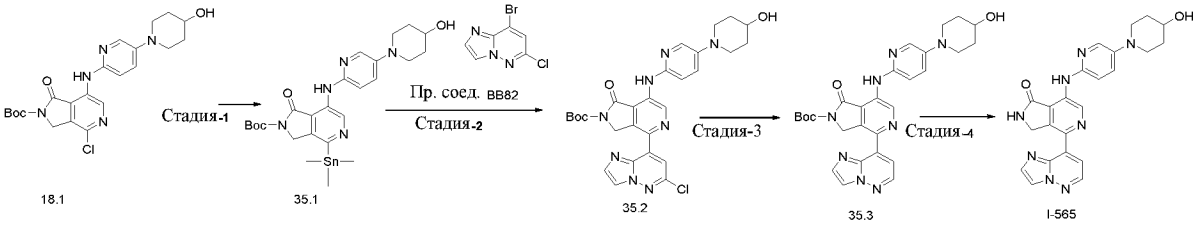
экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 4 ч, реакционную смесь промывали водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали ДХМ (2 X 20 мл). Остаток концентрировали и очищали с помощью хроматографии на силикагеле, в результате чего получали **34.3**. (78мг, 82%) в виде твердого вещества оранжевого цвета. МС (ЭР): m/z 587,67 $[M+1]^+$

Стадия-4 7-((6-((диметиламино)метил)-5-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он (I-823)

К раствору **34.3** (78мг, 190,08 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь упаривали в вакууме и pH доводили до нейтрального, используя $NaHCO_3$ раствор. Водный слой подвергали экстракции посредством 15% MeOH/ДХМ. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали растиранием с диэтиловым эфиром, в результате чего получали **I-823** (27мг, 41,74 %). МС (ЭР): m/z 487,55. $[M+1]^+$. ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,88 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47-8,43 (t, J = 6Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,53 (bs, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,07 (s, 6H), 0,95-0,92 (m, 2H).

Пример 35. Способ AIp

Синтез 7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-565).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(триметилстаннил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (35.1)

[001199] К раствору **18.1** (0,500 г, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (8 мл) добавляли гексаметилдитин (0,534 г, 1,6 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования посредством аргона в течение 20 мин добавляли

бис(трифенилфосфин)палладий(II) дихлорид (0,076 г, 0,1 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110 ^{0}C в течение 8 ч реакционную смесь вливали в воду (50 мл) и подвергали экстракции, используя этилацетат (50 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с использованием основного оксида алюминия в качестве стационарной фазы, элюируя с использованием 0,5% метанола в ДХМ, в результате чего получали **35.1** (450 мг, ЖХМС: 85%, МС (ЭР): m/z 588,5 (M+H) +

Стадия-2 Синтез трет-бутил-4-(6-хлоримидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (35.2)

[001200] К раствору **35.1** (0,450 г, 0,76 ммоль) в ДМФА (8 мл) добавляли **Промежуточное соединение BB82** (0,212 г, 0,91 ммоль, 1,2 экв.), три-о-толилфосфин (0,046 г,0,15 ммоль, 0,2 экв.) и триметиламин (0,32 мл г, 2,2 ммоль, 3 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования посредством аргона в течение 20 мин добавляли $Pd_2(dba)_3$ (0,070 г, 0,076 ммоль, 0,1 экв.). После перемешивания при 110 ^{0}C в течение 3 ч реакционную смесь вливали в воду и подвергали экстракции, используя этилацетат. Органический слой промывали солевым раствором (50 мл x3) раствор, сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя 2,5% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **35.2** (0,140 г, 27,81%). МС (ЭР): *m/z* 578,6 $(M+H)^+$.

Стадия-3 Синтез трет-бутил-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (35.3)

[001201] К раствору **35.2** (0,140 г, 0,243 ммоль) в метаноле добавляли 10% Pd/C в автоклаве. После нагревания при 60 ^{0}C под давлением водорода 20 psi в течение 16 ч реакционную смесь фильтровали через целит и целитовый слой промывали MeOH. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии, элюируя с использованием 3% метанола в ДХМ, в результате чего получали **35.3** (0,070г). МС (ЭР): *m/z* 543,5 $(M+H)^+$.

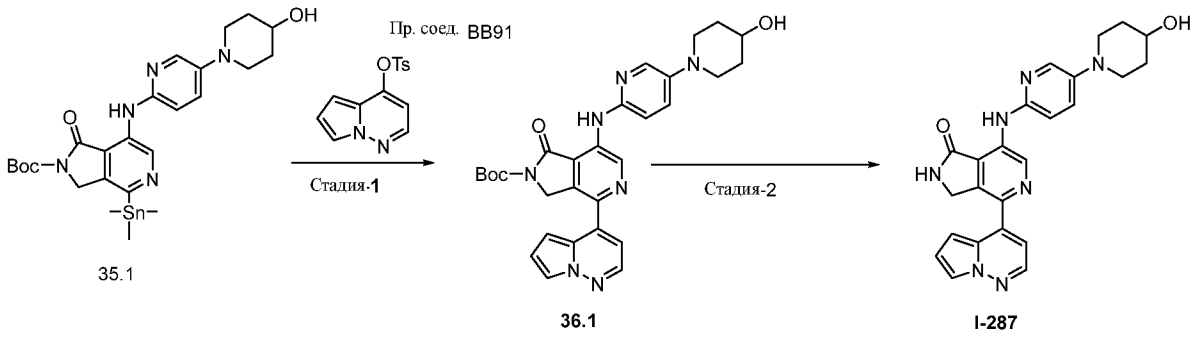
Стадия-4 Синтез 7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-

(имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-565)

[001202] К раствору **35.3** (0,07 г, 0,129 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли 4 М HCl в диоксане (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч реакционную смесь нейтрализовали, используя насыщенный раствор бикарбоната натрия, в результате чего твердое вещество выпадало в осадок из раствора. Твердое вещество собирали путем фильтрации и сушили под высоким вакуумом, в результате чего получали **I-565** (0,030 г, 46,08%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): m/z 443,18 [M+H] +1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,48-7,47 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,08-7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,72-4,71 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 3,65-3,64 (dq, J = 9,1, 4,6 Гц, 1H), 3,55 – 3,47 (m, 3H), 2,88-2,83 (t, J = 12,6 Гц, 2H), 1,86 (dd, J = 12,8, 4,6 Гц, 2H), 1,25 (s, 1H).

Пример 36. Способ AJp

Синтез 7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-588).



Стадия-1 Синтез трет-бутил-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-4-(пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил)-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (36,1)

[001203] К перемешиваемому раствору **35.1** (0,4 г, 01,38 ммоль, 1,0 экв.) и **Промежуточного соединения BB91** (0,98 г, 1,66 ммоль, 1,2 экв.) в т-бутаноле (5 мл) добавляли фторид цезия (0,464 г, 3,05 ммоль, 2,2 экв.) при комнатной температуре. После дегазирования посредством аргона в течение 20 мин добавляли $Pd(OAc)_2$ (0,062 г,0,27 ммоль, 0,2 экв.) и 2-Дициклогексилфосфино-2′,4′,6′-триизопропилбифенил (Xphose)

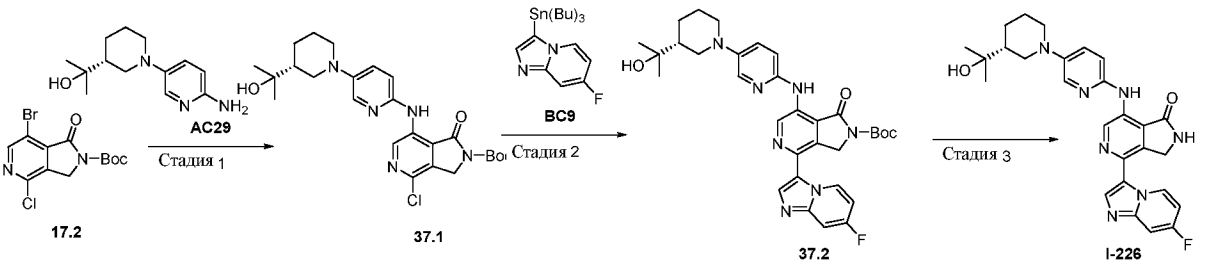
(0,284 г, 0,55 ммолье, 0,4 экв.). После перемешивания при 110 ^{0}C в течение 16 ч реакционную смесь вливали в воду (80 мл) и подвергали экстракции, используя этилацетат (100 мл x 3). Объединенный органический слой промывали солевым раствором (50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью комби-флэш –хроматографии, элюируя 1,5% MeOH в ДХМ, в результате чего получали **36.1** (0,220 г, 59,6%). МС (ЭР): *m/z* 562,7 $(M+H)^+$.

Стадия-2 7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (I-588)

[001204] **I-588** получали из **36,1** аналогично синтезу, описанному для стадии-4 **Примера 35** (0,025 г, 21%) в виде твердого вещества белого цвета. МС (ЭР): m/z 442,2 [M+H] + 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,08-8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,92 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,49-7,46 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 7,00 – 6,93 (m, 2H), 4,78 – 4,64 (m, 3H), 3,65 (dt, J = 8,9, 4,4 Гц, 1H), 3,50 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 1,86 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 1,54 (s, 2H).

Пример 37. Способ Hc

Синтез (*R*)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-она (I-226).



Стадия-1 Синтез *трет*-бутил-(R)-4-хлор-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (37,1)

[001205] Смесь трет-бутил-7-бром-4-хлор-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата **(17.2)** (430мг, 1,23 ммоль, 1 экв.), (R)-2-(1-(6-аминопиридин-3-ил)пиперидин-3-ил)пропан-2-ола **(AC29)** (320мг, 1,36 ммоль, 1,1 экв.), Cs_2CO_3 (805мг, 12,47 ммоль, 2 экв.) и 4,5-Бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантена (Xantphos) (71мг, 0,12

ммоль, 0,1 экв.) перемешивали в сухом 1,4-диоксане (10 мл) и дегазировали в потоке N_2. После 15 мин добавляли трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-$Pd_2(dba)_3$ (113мг, 0,12 ммоль, 0,1 экв.) и реакционную смесь нагревали при 110 °C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем разбавляли этилацетатом (50 мл) и водой (100 мл). Органический слой собирали и водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (2 × 50 мл), и объединенные органические экстракты промывали солевым раствором (50 мл), затем сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (с использованием градиента элюирования 0-4% MeOH в ДХМ). Полученный остаток затем растирали с диэтиловым эфиром и полученное твердое вещество собирали путем фильтрации, в результате чего получали указанное в заголовке соединение **37.1** (150мг, 26%) в виде твердого вещества бежевого цвета. m/z = 502,2 $[M+H]^+$.

Стадия 2: *трет*-бутил-(*R*)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилат (37,2)

[001206] Смесь *трет*-бутил-(*R*)-4-хлор-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (**37.1**) (200 мг, 0,398 ммоль), 7-фтор-3-(трибутилстаннил)имидазо[1,2-a]пиридина (**Промежуточное соединение BC9**) (254 мг, 0,598 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (46 мг, 0,04 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) дегазировали, продували азотом и нагревали при 150 °C в течение 20 минут, используя микроволновое облучение (Biotage Initiator®). Реакционную смесь фильтровали через Celite®, концентрировали под вакуумом и очищали с помощью хроматографии на силикагеле (с использованием градиента 0-20% метанола в ДХМ), в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**37.2**) (182 мг, 76%) в виде твердого вещества бледно-красного цвета. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии.

Стадия 3: (*R*)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он (I-226)

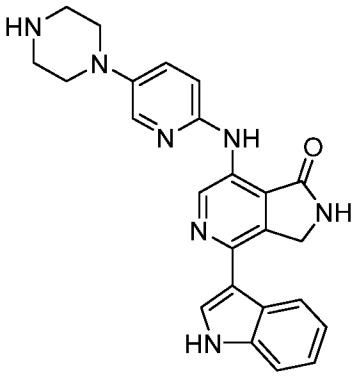
[001207] Раствор *трет*-бутил-(*R*)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксо-1,3-дигидро-2H-

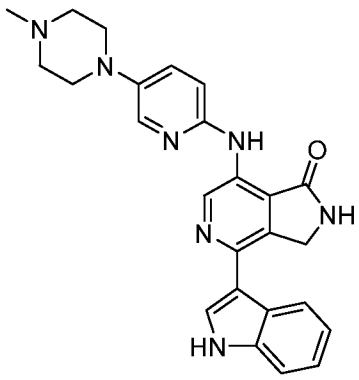
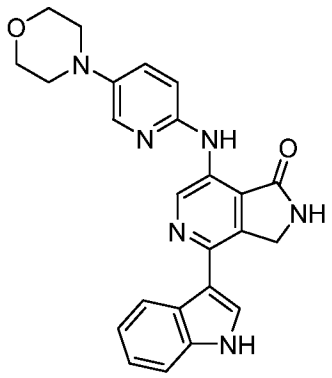
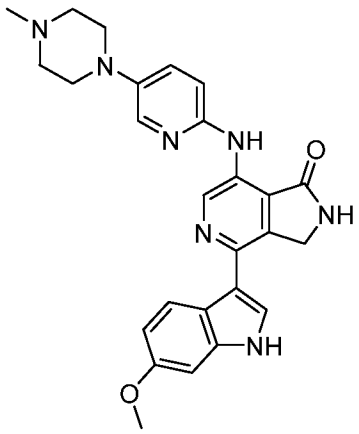
пирроло[3,4-c]пиридин-2-карбоксилата (**37.2**) (238 мг, 0,395 ммоль) в метаноле (6 мл) обрабатывали посредством раствора хлорида водорода (4 н. в 1,4-диоксан, 5,5 мл, 21,82) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали под вакуумом и растворяли в EtOAc (20 мл). Образовавшийся осадок собирали путем фильтрации и очищали с помощью препаративной ВЭЖХ, в результате чего получали указанное в заголовке соединение (**I-226**) (18 мг, 9%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. m/z = 502 $[M+H]^+$, ^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (t, J = 6,9 Гц, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J = 2,7, 10,0 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,2, 9,2 Гц, 1 H), 7,14 (ddd, J = 7,4, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,76 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,65 (d, J = 12,9 Гц, 1 H), 2,57 (ddd, J = 12,6, 12,6, 2,3 Гц, 1 H), 2,45 (t, J = 11,5 Гц, 1 H), 1,86 (d, J = 11,4 Гц, 1 H), 1,77 (d, J = 12,6 Гц, 1 H), 1,62-1,54 (m, 2 H), 1,21-1,16 (m, 1 H), 1,14 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H).

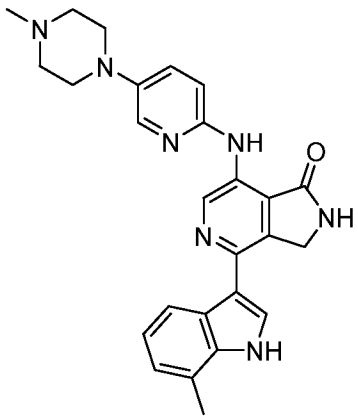
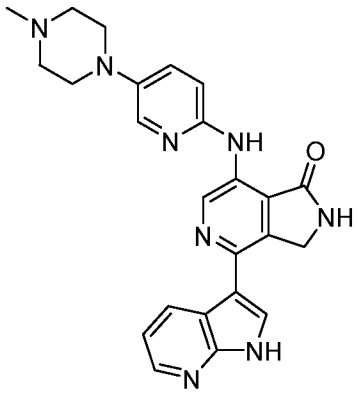
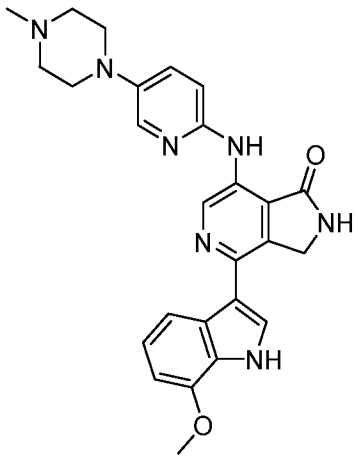
Пример 38. Дополнительные соединения согласно настоящему изобретению

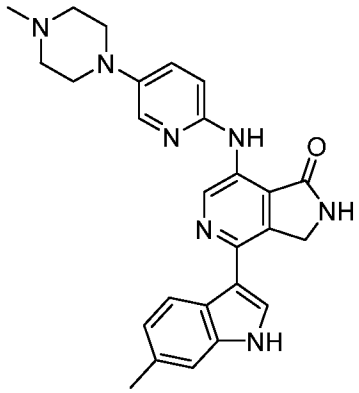
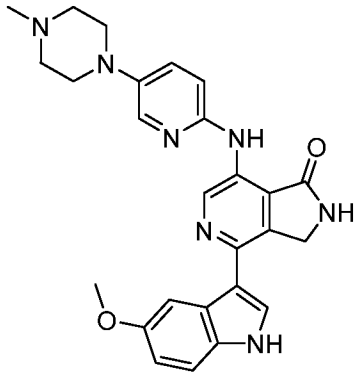
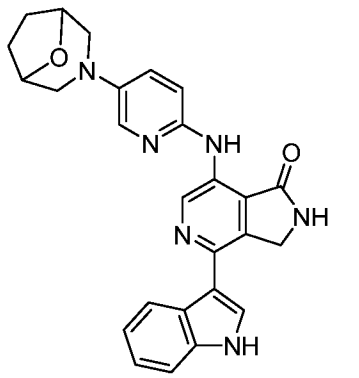
[001208] Следующий соединения получали в соответствии с любым из экспериментальных способов A – U, как описано выше в Примерах 1-20.

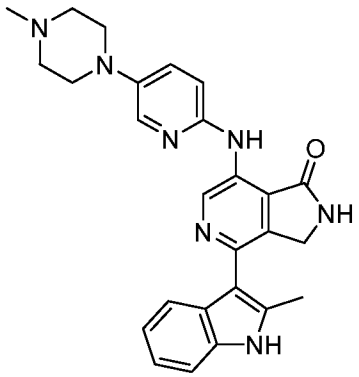
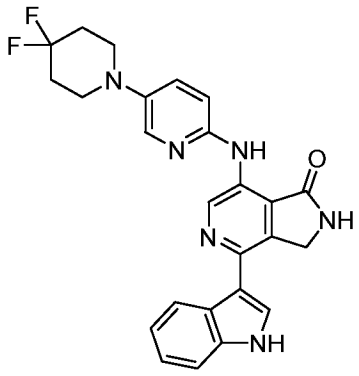
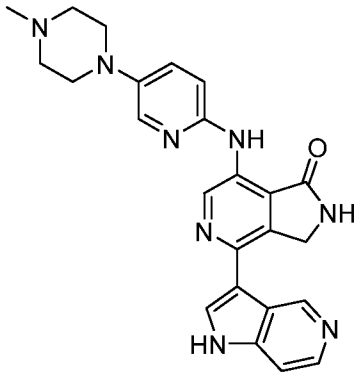
Таблица 8. Характеристические данные (ЖХМС и ^{1}H ЯМР).

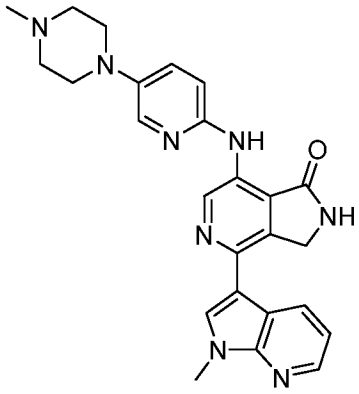
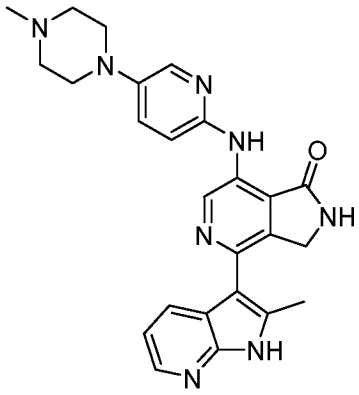
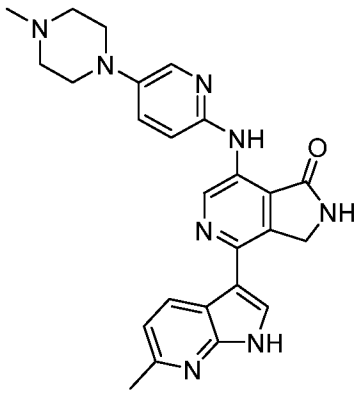
#	СТРУКТУРА	НАИМЕНОВАНИЕ	ЖХМС	^{1}H ЯМР	Способ Реагент АА ВВ
I-1		4-(1H-индол-3-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ 10cm_Formic_AQ, m/z = 426 $[M+H]^+$, время удерживания = 2,31 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,97-11,95 (m, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 9,67 (s, 1 H), 9,53-9,49 (m, 1 H), 9,15 (s, 2 H), 8,37-8,35 (m, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,68-7,64 (m, 1 H), 7,57 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,30 (dd, J = 7,5, 7,5 Гц, 1 H), 7,26-7,19 (m, 2 H), 4,81 (s, 2 H), 3,45-3,39 (m, 4 H), 3,31 (d, J = 1,0 Гц, 4 H).	A AC8 BC10

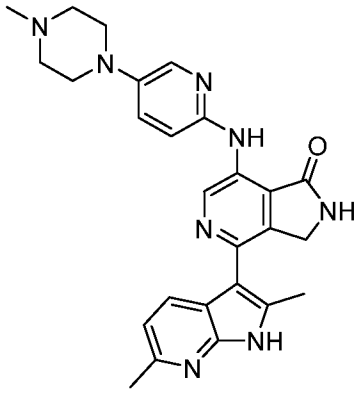
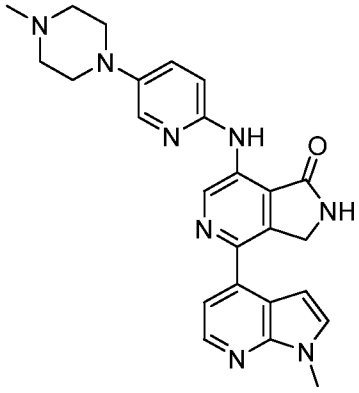
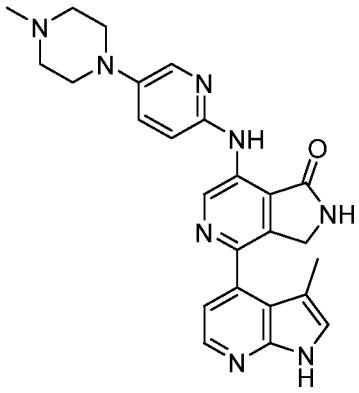
I-2		4-(1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ 10cm_Formic_AQ, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 2,3 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,80 (s, 1 H), 9,22-9,22 (m, 1 H), 8,58 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,48-7,43 (m, 2 H), 7,21-7,17 (m, 1 H), 7,12 (dd, J = 7,2, 7,2 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,55 (m, 6 H), 3,11 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	A AC9 BC10
I-3		4-(1H-индол-3-ил)-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 427 [M+H]+, время удерживания = 3,14 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,51-11,49 (m, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 7,9 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,76 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,46 (d, J = 6,5 Гц, 2 H), 7,21-7,16 (m, 1 H), 7,12 (dd, J = 7,1, 7,1 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,80-3,76 (m, 4 H), 3,11 (dd, J = 4,8, 4,8 Гц, 4 H).	C AC10 BC10
I-4		4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 470 [M+H]+, время удерживания = 2,3 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,29 (s, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,60 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,94 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 6,78 (dd, J = 2,3, 8,8 Гц, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,12 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,48 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	C AC9 BC11

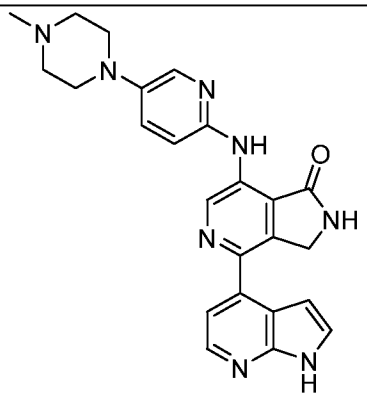
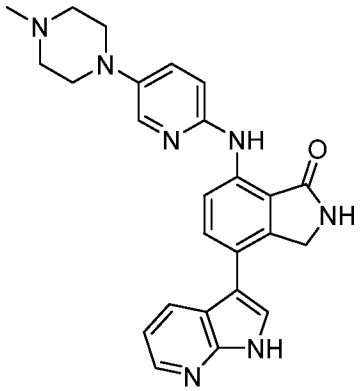
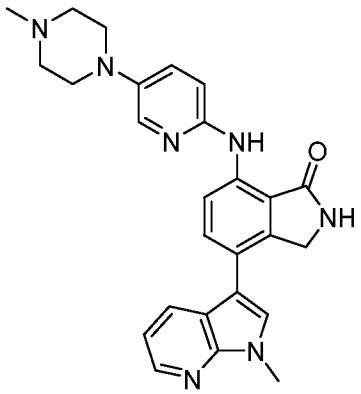
I-5		4-(7-метил-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,46 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,44 (d, J = 1,9 Гц, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,72 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,05-6,96 (m, 3 H), 4,72 (s, 2 H), 3,13 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,55-2,52 (m, 3 H), 2,50-2,46 (m, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	C AC9 BC12
I-6		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,06 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,11-12,06 (m, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,94 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,35 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 8,08 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,89 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,23 (dd, J = 4,5, 7,8 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,21 (dd, J = 6,4, 6,4 Гц, 4 H), 2,70-2,63 (m, 4 H), 2,38 (s, 3 H).	A AC9 BC13
I-7		4-(7-метокси-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 470 [M+H]+, время удерживания = 2,36 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,62 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,07-6,98 (m, 2 H), 6,76 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,96 (s, 3 H), 3,12 (dd, J = 4,8, 4,8 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,8, 4,8 Гц, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	C AC9 BC14

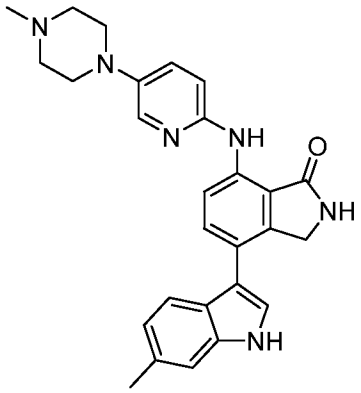
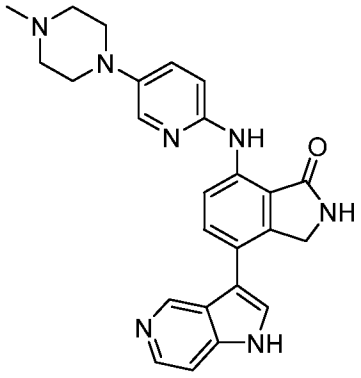
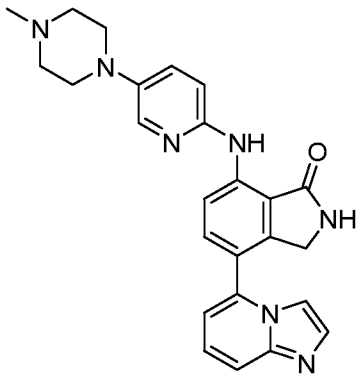
I-8		4-(6-метил-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,46 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,38 (s, 1 H), 9,84 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,48 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,01 (dd, J = 8,6, 13,4 Гц, 2 H), 4,72 (s, 2 H), 3,16 (dd, J = 4,4, 4,4 Гц, 4 H), 2,54 (dd, J = 4,4, 4,4 Гц, 4 H), 2,49 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).	C AC9 BC15
I-9		4-(5-метокси-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 470 [M+H]+, время удерживания = 2,27 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,38 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,16 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,35 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,84 (dd, J = 2,6, 8,8 Гц, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 3,83 (s, 3 H), 3,12 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	C AC9 BC16
I-10		4-(1H-индол-3-ил)-7-[[5-(8-окса-3-азабицикло[3,2.1]октан-3-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 453 [M+H]+, время удерживания = 3,45 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,41 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,86 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,67 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,37 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,29 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,12-7,08 (m, 1 H), 7,04 (dd, J = 7,2, 7,2 Гц, 1 H), 6,92 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,30 (d, J = 10,4 Гц, 3 H), 3,10 (s, 2 H), 2,75 (dd, J = 2,2, 11,2 Гц, 2 H),	C AC11 BC10

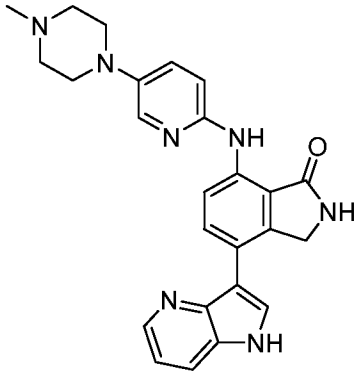
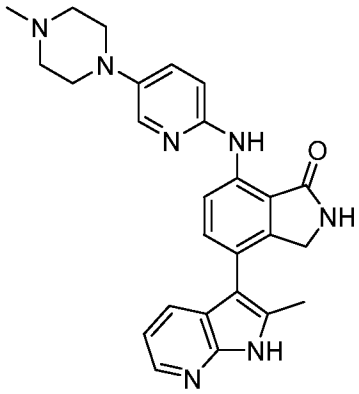
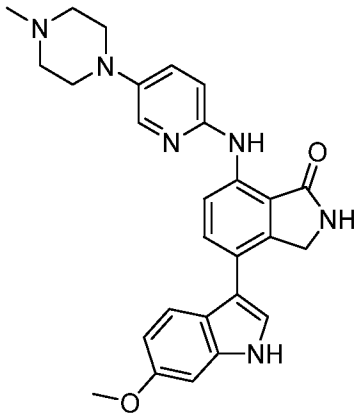
				1,83-1,79 (m, 1 H).	
I-11		4-(2-метил-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 3,51 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,27 (s, 1 H), 9,80 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,36 (dd, J = 3,3, 8,0 Гц, 2 H), 7,09-6,96 (m, 3 H), 4,26 (s, 2 H), 3,13 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H).	A AC9 BC17
I-12		7-[[5-(4,4-дифтор-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-индол-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 461 [M+H]+, время удерживания = 3,95 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,54 (s, 1 H), 9,87 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,14 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,80 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,56 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 7,50 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,23 (dd, J = 7,1, 7,1 Гц, 1 H), 7,16 (dd, J = 7,3, 7,3 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,33 (dd, J = 5,4, 5,4 Гц, 4 H), 2,21-2,11 (m, 4 H).	C AC5 BC10
I-13		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 1,85 мин.	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,06 (s, 1H), 9,96 (s, 1H), 8,46 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,12 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 7,60 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,83 (d, J = 13,2 Гц, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,13 (s, 2H), 3,03 (s, 3H).	A AC9 BB9

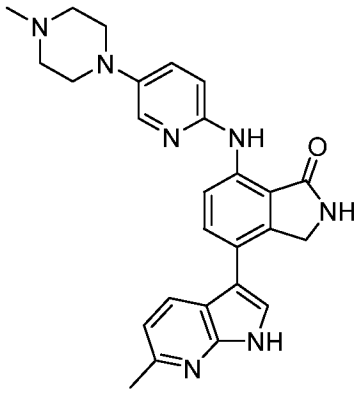
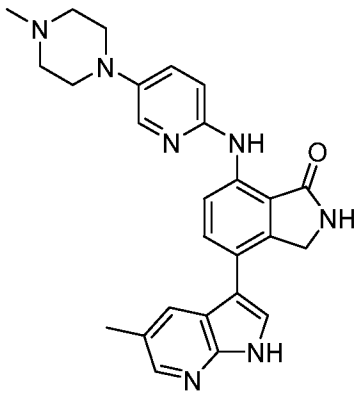
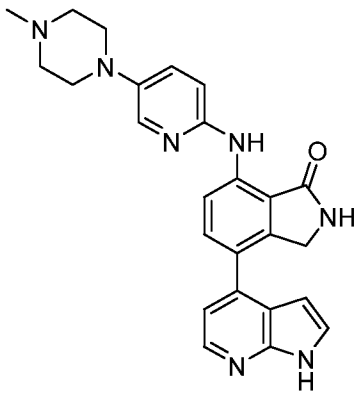
I-14		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,42 мин.	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 9,93 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,1, 4,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,03 (s, 3H).	A AC9 BB10
I-15		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,99 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,80 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 4,7, 1,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,80 (dd, J = 7,8, 1,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,10 – 6,94 (m, 2H), 4,27 (S,2H), 3,17 (s, 1H), 3,12 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).	A AC9 BB11
I-16		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,11 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,88 (s, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,5, 8,8 Гц, 1 H), 7,11 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,18-3,17 (m, 8 H), 2,61 (s, 3 H), 2,32 (s, 3 H).	A AC9 BB12

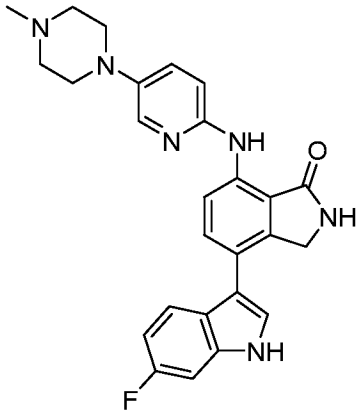
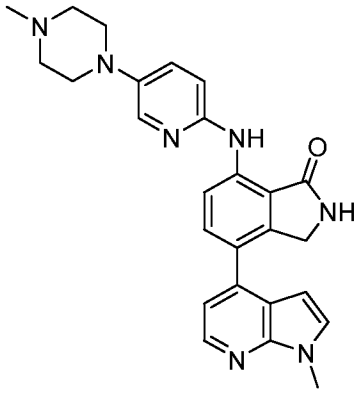
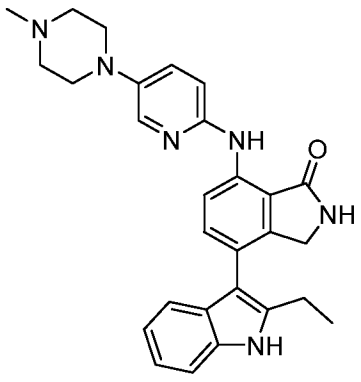
I-17		4-(2,6-диметил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 469 [M+H]+, время удерживания = 1,88 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,52 (s, 1 H), 9,73 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 7,96 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,85 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 4,21 (s, 2 H), 3,05 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H), 2,47-2,38 (m, 4 H), 2,34 (m, 6 H), 2,18 (s, 3 H).	A AC9 BB13
I-18		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,29 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 9,5, 2,8 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,15 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,26 (s, 3H).	A AC9 BB14
I-19		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 1,98 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,48 (s, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,08 (s, 1 H), 8,28 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,10 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,30 (s, 1 H), 7,22-7,18 (m, 1 H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,19-3,18 (m, 4 H), 2,32 (s, 3 H), 2,09-2,02 (m, 4 H), 1,88 (s, 3 H).	A AC9 BB15

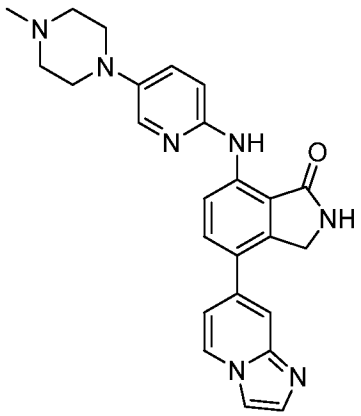
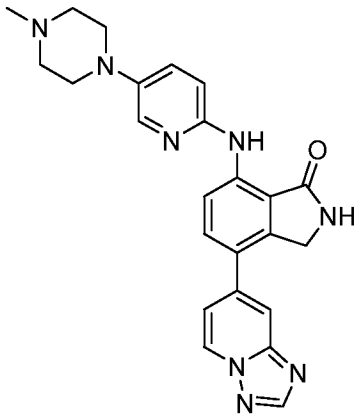
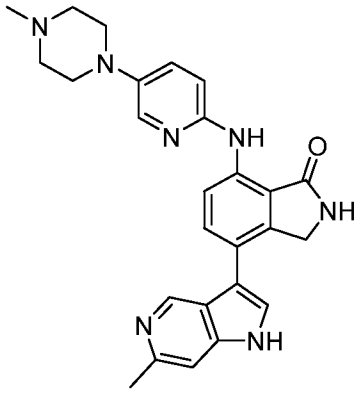
I-20		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 1,97 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,74 (s, 1H), 9,94 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,31 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,58 – 7,44 (m, 2H), 7,36 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,15 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).	A AC9 BB16
I-21		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 2,17 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,92-11,90 (m, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,30 (dd, J = 1,5, 4,6 Гц, 1 H), 8,19-8,16 (m, 1 H), 7,99 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,79-7,74 (m, 2 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,15 (dd, J = 4,6, 7,9 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,11 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	E AC9 BC13
I-22		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,5 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,39 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 8,25 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,81 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 7,23 (dd, J = 4,8, 7,8 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,15 (dd, J = 5,1, 5,1 Гц, 4 H), 2,52 (dd, J = 5,1, 5,1 Гц, 4 H),2,28 (s, 3 H).	E AC9 BC18

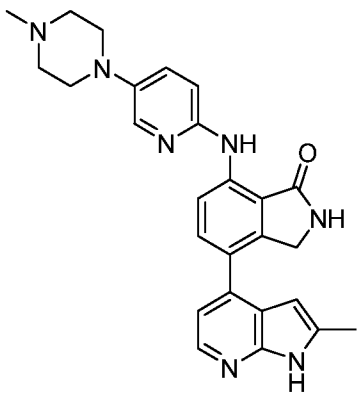
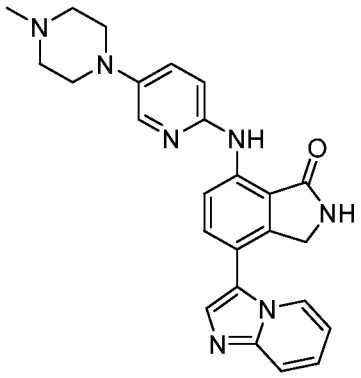
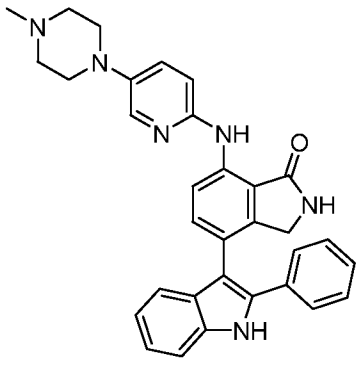
I-23		4-(6-метил-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 453 [M+H]+, время удерживания = 3,05 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,21 (d, J = 2,1 Гц, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,72-8,70 (m, 1 H), 8,49-8,45 (m, 1 H), 7,99 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,75-7,72 (m, 1 H), 7,64-7,55 (m, 2 H), 7,45-7,41 (m, 1 H), 7,24 (s, 1 H), 6,95-6,90 (m, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,13-3,08 (m, 4 H), 2,53-2,50 (m, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,25 (s, 3 H).	E AC9 BC15
I-24		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 1,74 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,16-12,08 (m, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,57-8,54 (m, 1 H), 8,31 (d, J = 6,0 Гц, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,89-7,82 (m, 2 H), 7,61 (d, J = 5,9 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,00-6,97 (m, 1 H), 4,56-4,54 (m, 2 H), 3,20-3,14 (m, 4 H), 2,71-2,68 (m, 4 H), 2,62 (s, 3 H).	E AC9 BC20
I-25		4-имидазо[1,2-a]пиридин-5-ил-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 3,33 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94-9,92 (m, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,58-8,55 (m, 1 H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,76-7,73 (m, 1 H), 7,67-7,59 (m, 3 H), 7,46 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,34 (dd, J = 7,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,04-6,98 (m, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 3,20-3,14 (m, 4 H), 2,71-2,68 (m, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	E AC9 BC21

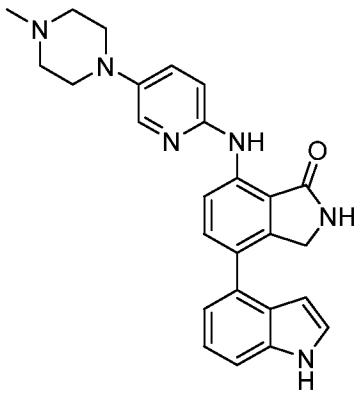
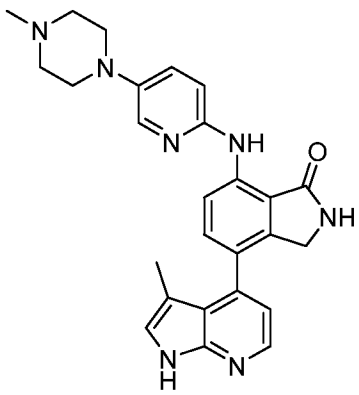
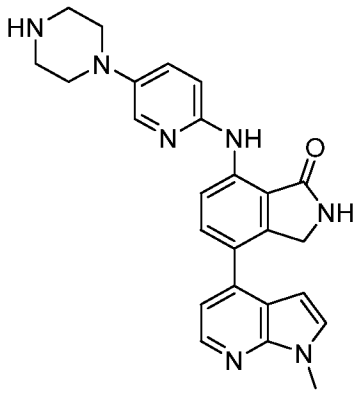
I-26		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 1,76 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,60 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,49-8,41 (m, 3 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,91-7,84 (m, 2 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,20 (dd, J = 4,5, 8,2 Гц, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,20-3,14 (m, 4 H), 2,71-2,68 (m, 4 H), 2,40 (s, 3 H).	D AC9 BC2
I-27		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 3,54 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,70 (s, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,16 (dd, J = 1,5, 4,6 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,64 (d, J = 6,7 Гц, 1 H), 7,46-7,41 (m, 2 H), 7,02 (dd, J = 4,7, 7,8 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,13 (s, 2 H), 3,11 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,48 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,35 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).	D AC9 BC22
I-28		4-(6-метокси-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 469 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,15 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 9,76 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,50 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 6,96-6,91 (m, 2 H), 6,74 (dd, J = 2,3, 8,7 Гц, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,11 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	E AC9 BC11

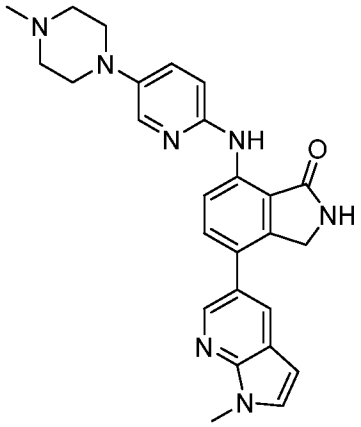
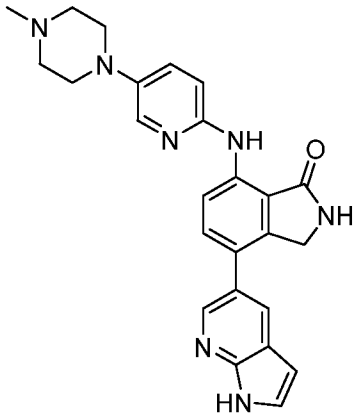
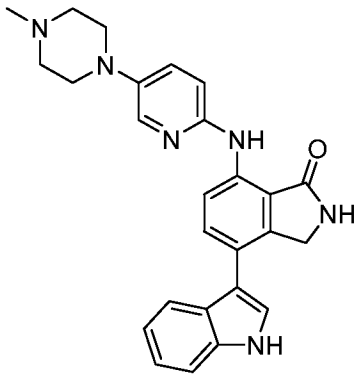
I-29		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,15 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,71 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 9,78 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,03 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 3,11 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,56 (s, 3 H), 2,48 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	D AC9 BC19
I-30		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(5-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,28 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,80 (s, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,01 (s, 2 H), 7,80 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,47 (dd, J = 2,8, 9,1 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,15 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,53 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,46 (s, 3 H), 2,29 (s, 3 H).	D AC9 BC23
I-31		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 3,45 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,78 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,26 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 3,0, 3,0 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,22 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,46 (dd, J = 1,9, 3,5 Гц, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,13 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3	E AC9 BC25

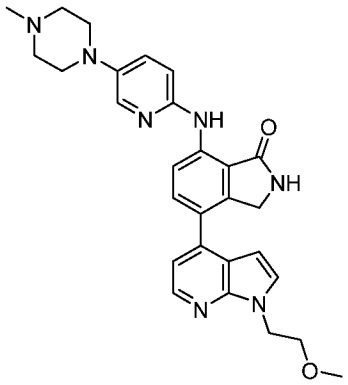
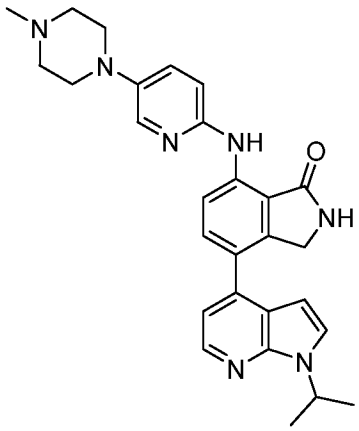
				H).	
I-32		4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 457 [M+H]+, время удержания = 2,94 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,43 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,74-7,69 (m, 2 H), 7,66 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,23 (dd, J = 2,4, 9,9 Гц, 1 H), 6,97-6,92 (m, 2 H), 4,49 (s, 2 H), 3,11 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,26 (s, 3 H).	F AC9 BC24
I-33		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 454 [M+H]+, время удержания = 3,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,12 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	E AC9 BC26
I-34		4-(2-этил-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 467,2 [M+H]+, время удержания = 3,11 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,20 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 8,61 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,0, 8,8 Гц, 1 H), 7,41 (dd, J = 5,6, 8,1 Гц, 2 H), 7,21 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,10 (dd, J = 7,1, 7,1 Гц, 1 H), 7,03-6,96 (m, 2 H), 4,24-4,19 (m, 1 H), 4,06-4,00 (m, 1 H), 3,15 (dd, J = 4,4, 4,4 Гц, 4 H), 2,76-2,69 (m,	F AC9 BC1

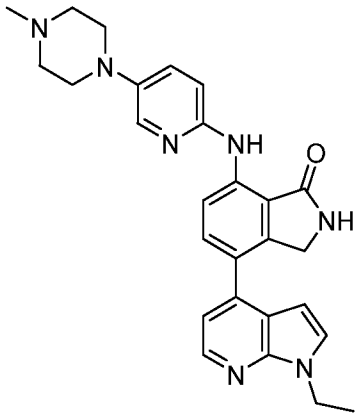
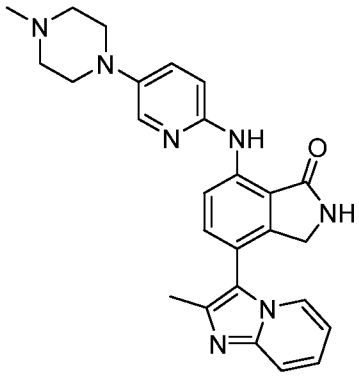
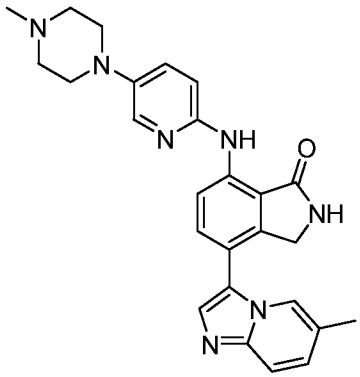
				2 H), 2,53-2,48 (m, 4 H), 2,28 (s, 3 H), 1,27 (dd, J = 7,6, 7,6 Гц, 3 H).	
I-35		4-имидазо[1,2-a]пиридин-7-ил-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 1,81 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 8,52 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,7 Гц, 2 H), 7,63 (s, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,18 (dd, J = 1,8, 7,1 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,12 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,48 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	E AC9 BC27
I-36		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-([1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-7-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,24 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1 H), 9,02 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,57-8,54 (m, 2 H), 8,05-8,02 (m, 2 H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,49-7,45 (m, 2 H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 3,24-3,19 (m, 4 H), 2,78-2,68 (m, 4 H), 2,42 (s, 3 H).	E AC9 BC28
I-37		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метил-1H-пирроло[3,2-c]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 1,87 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,15-12,15 (m, 1 H), 9,86 (s, 1 H), 9,05 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,87-7,81 (m, 2 H), 7,52-7,46 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,25-3,21 (m, 3 H), 2,59-2,54 (m, 4 H), 2,96-2,88 (m, 4 H), 2,64 (s, 3 H).	F AC9 BC29

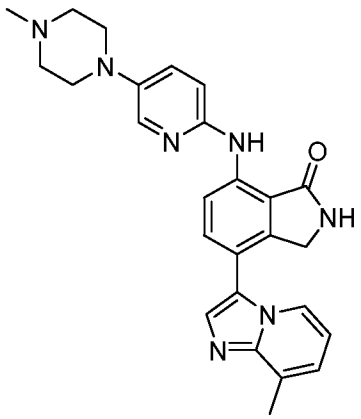
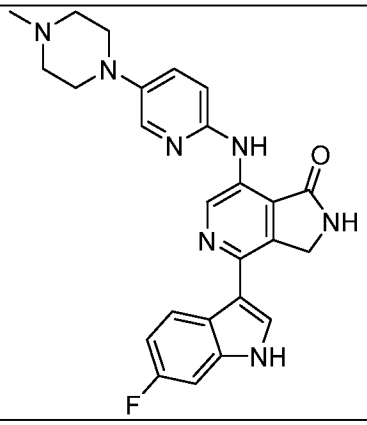
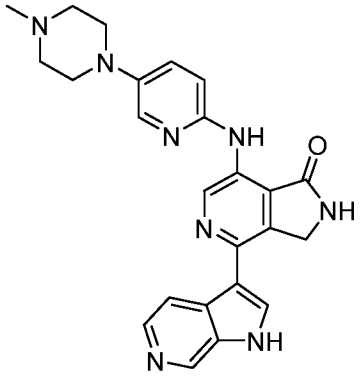
I-38		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,22 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,59 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,17-8,13 (m, 1 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,14 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,14 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,54 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,41 (s, 3 H), 2,28 (s, 3 H).	F AC9 BC30
I-39		4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 1,73 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,39 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,69 (dd, J = 8,8, 15,1 Гц, 2 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,33-7,29 (m, 1 H), 6,99-6,92 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,12 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,48 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	F AC9 BC31
I-40		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(2-фенил-1H-индол-3-ил)изоиндолин-1-он	СпособBicarbBEHC18, m/z = 515 [M+H]+, время удерживания = 5 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,67 (s, 1 H), 9,77 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,46 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,56-7,46 (m, 6 H), 7,45-7,31 (m, 4 H), 7,22 (dd, J = 7,5, 7,5 Гц, 1 H), 7,08 (dd, J = 7,5, 7,5 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 3,94-3,92 (m, 1 H), 3,16 (dd, J = 4,8, 4,8 Гц, 4 H), 3,61-2,57 (m, 4 H), 2,31 (s, 3 H).	F AC9 BC125

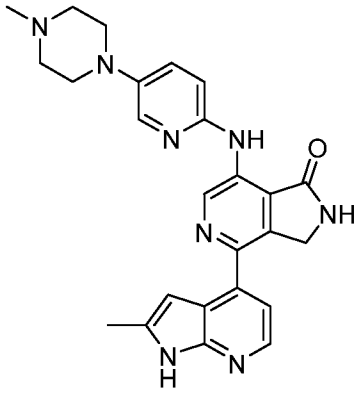
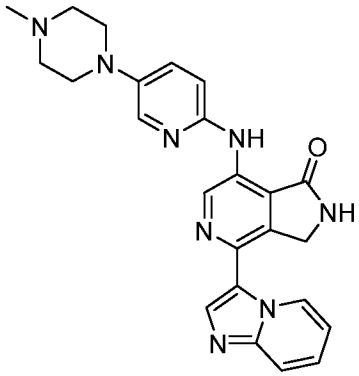
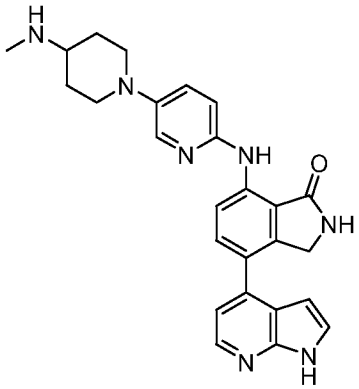
I-41		4-(1H-индол-4-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 439 [M+H]+, время удерживания = 2,73 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,25 (s, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,46-7,38 (m, 3 H), 7,17 (dd, J = 7,6, 7,6 Гц, 1 H), 7,11 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,34 (dd, J = 2,6, 2,6 Гц, 1 H), 4,35 (s, 2 H), 3,11 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,48 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	E AC9 BC32
I-42		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(3-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,12 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,46 (d, J = 1,9 Гц, 1 H), 9,79 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,20 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,47-7,42 (m, 2 H), 7,25-7,25 (m, 1 H), 7,02 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,19 (s, 2 H), 3,11 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H), 1,80 (s, 3 H).	F AC9 BC33
I-43		4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 2,44 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,26 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,93 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,52 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J = 2,9, 8,7 Гц, 1 H), 7,20 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,91 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,41 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,96 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H), 2,80 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H), 2,03 (s, 2 H).	E AC8 BC26

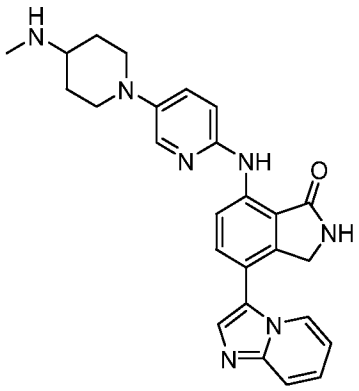
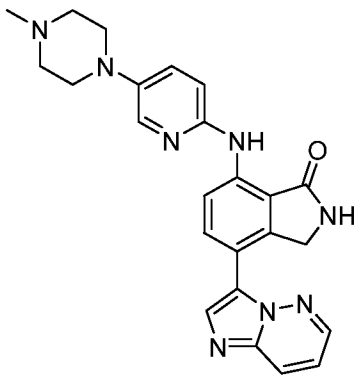
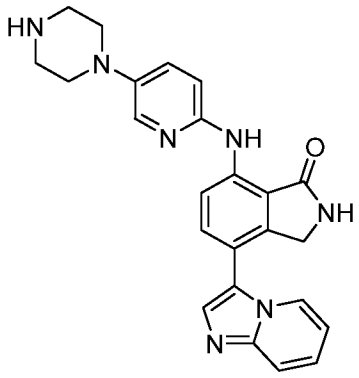
I-44		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,65 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,50 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,18 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,66-7,61 (m, 2 H), 7,48 (dd, J = 3,2, 9,0 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,56 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,36 3,30 (m, 4 H), 3,19-3,12 (m, 4 H), 2,30 (s, 3 H).	E AC9 BC34
I-45		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 2,34 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,76 (s, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,45 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 8,17 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,64 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,48 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,54 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 4,59 (s, 2 H), 3,15 (dd, J = 4,5, 4,5 Гц, 4 H), 2,53-2,50 (m, 4 H), 2,28 (s, 3 H).	E AC9 BC36
I-46		4-(1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 439 [M+H]+, время удерживания = 2,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,42-11,38 (m, 1 H), 9,82 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,81-7,74 (m, 2 H), 7,69 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,53-7,46 (m, 2 H), 7,21 (dd, J = 7,3, 7,3 Гц, 1 H), 7,13 (dd, J = 7,2, 7,2 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,19 (dd, J = 5,3, 5,3 Гц, 4 H), 2,66 (dd, J = 5,3, 5,3 Гц, 4 H), 2,38 (s, 3 H).	E AC9 BC10

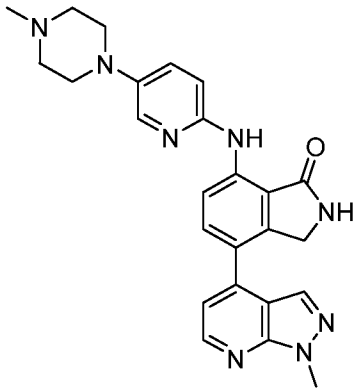
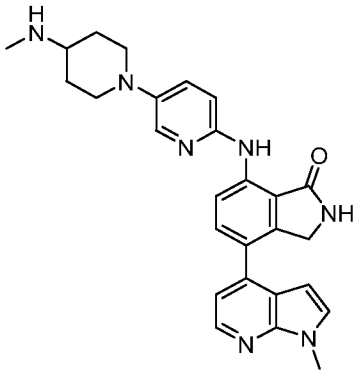
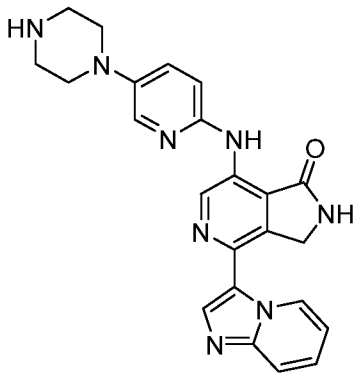
I-47		4-[1-(2-метоксиэтил)пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 498 [M+H]+, время удерживания = 2,62 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,96 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,34 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,64 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 7,31 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,52 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,52 (dd, J = 5,4, 5,4 Гц, 4 H), 3,79 (dd, J = 5,4, 5,4 Гц, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,16 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H), 2,34 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H), 2,28 (s, 3 H).	D AC9 BC3
I-48		4-(1-изопропилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 482 [M+H]+, время удерживания = 2,93 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,96 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,34 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 8,3 Гц, 2 H), 7,49 (dd, J = 3,0, 8,8 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,54 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 5,24-5,15 (m, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,16 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H), 2,48 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H), 2,28 (s, 3 H), 1,55 (d, J = 6,8 Гц, 6 H).	D AC9 BC37

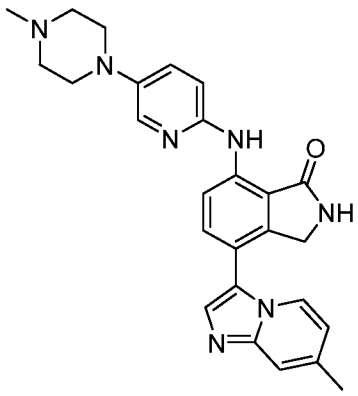
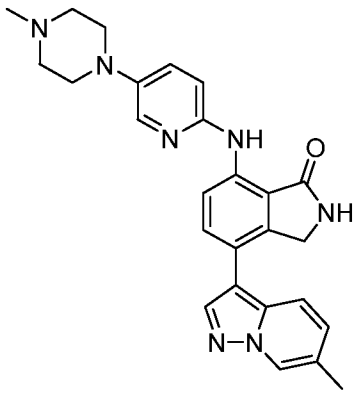
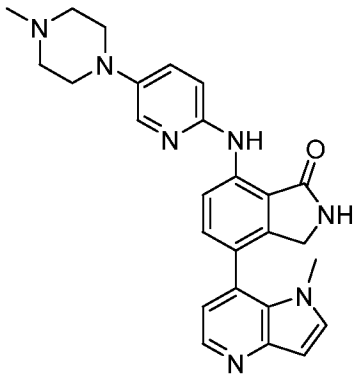
I-49		4-(1-этилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 468 [M+H]+, время удерживания = 2,71 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,96 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,34 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,52 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,39 (q, J = 7,1 Гц, 2 H), 3,16 (dd, J = 4,8, 4,8 Гц, 4 H), 2,53-2,52 (m, 4 H), 2,29 (s, 3 H), 1,47 (dd, J = 7,1, 7,1 Гц, 3 H).	D AC9 BC38
I-50		4-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 3,48 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,77 (s, 1 H), 8,63 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,93 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,89 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,6, 8,8 Гц, 2 H), 7,37 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,19-7,14 (m, 1 H), 6,90 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,75 (dd, J = 5,8, 6,7 Гц, 1 H), 3,98 (d, J = 8,2 Гц, 2 H), 3,03 (dd, J = 5,0, 5,0 Гц, 4 H), 2,46 (dd, J = 5,0, 5,0 Гц, 4 H), 2,18 (d, J = 17,6 Гц, 6 H).	F AC9 BC39
I-51		4-(6-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 1,87 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,77 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,68 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,49 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,08 (dd, J = 1,5, 9,2 Гц, 1 H), 6,89 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,28 (s, 2	F AC9 BC40

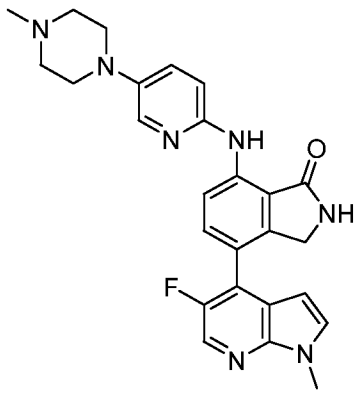
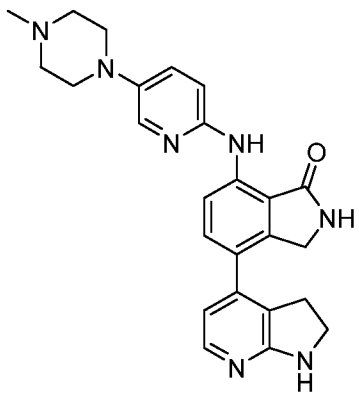
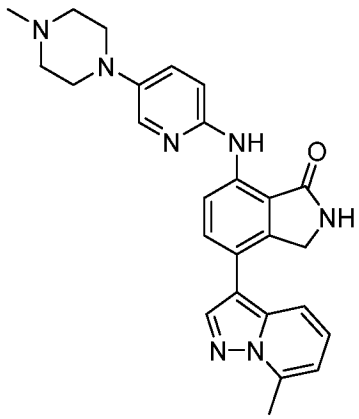
				H), 3,04 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,44-2,42 (m, 4 H), 2,22 (s, 3 H), 2,16 (s, 3 H).	
I-52		4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 1,85 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,76 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,14 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 7,92 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,71 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 6,89 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,77 (dd, J = 6,8, 6,8 Гц, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,03 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,47 (m, 3 H), 2,40 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,16 (s, 3 H).	F AC9 BC41
I-53		4-(6-фтор-1H-индол-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 458 [M+H]+, время удерживания = 2,5 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,59 (s, 1H), 9,83 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 9,30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,23 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,06 – 6,88 (m, 2H), 4,70 (s, 2H), 3,18 (s, 4H).	A AC9 BB20
I-54		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 1,76 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,03-12,00 (m, 1 H), 9,88 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 8,26 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 8,08 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 2,5, 8,8 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 3,18 (dd, J = 4,2, 4,2 Гц, 4 H), 2,48 (dd, J = 4,2, 4,2 Гц, 4 H), 2,29 (s, 3 H).	A AC9 BB38

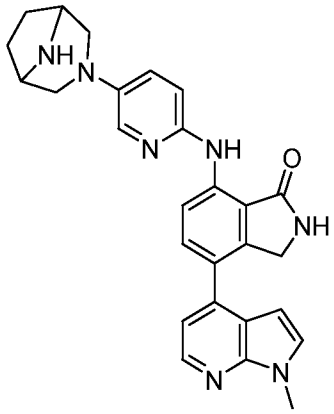
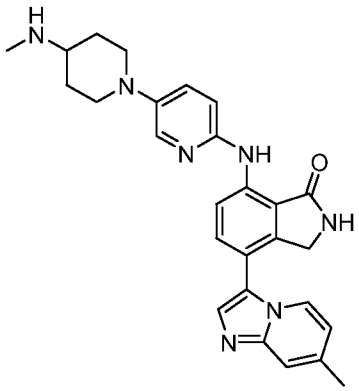
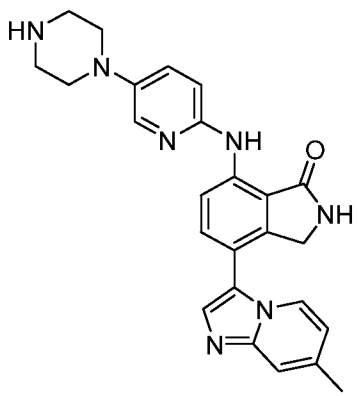
I-55		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(2-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,03 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,55-11,54 (m, 1 H), 9,91 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,48 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,28 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,15 (s, 6 H), 2,43 (s, 4 H), 2,25 (s, 4 H).	A AC9 BB25
I-56		4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 1,84 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,82-9,78 (m, 2 H), 9,33 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,95 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,40-7,31 (m, 2 H), 7,03-6,99 (m, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 3,05 (dd, J = 4,8, 4,8 Гц, 4 H), 2,42-2,38 (m, 4 H), 2,17 (s, 3 H).	C AC9 BC42
I-57		7-[[5-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,13 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,78 (s, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,26 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,9, 2,9 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,22 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,46 (dd, J = 1,8, 3,4 Гц, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 3,58-3,54 (m, 2 H), 2,77-2,68 (m, 3 H), 2,47-2,41 (m, 1 H), 2,32 (s, 3 H), 1,93-1,90 (m, 2 H), 1,43-1,33 (m, 2 H).	E AC13 BC25

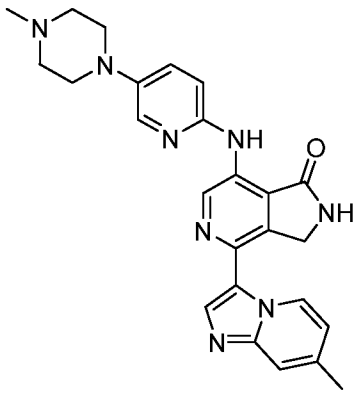
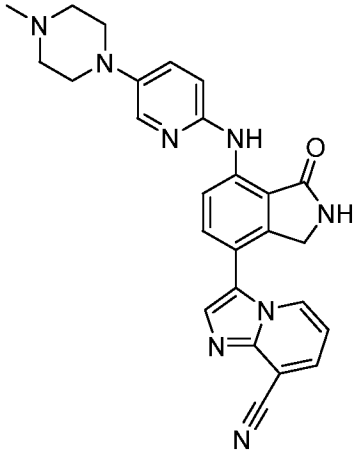
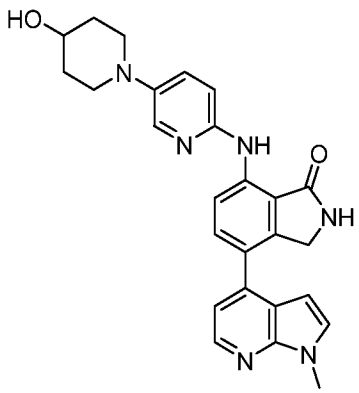
I-58		4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-7-[[5-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 1,77 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,76 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,30 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 7,93 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,60 (dd, J = 8,8, 13,8 Гц, 2 H), 7,36 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,24-7,20 (m, 1 H), 6,89-6,85 (m, 2 H), 4,31 (s, 2 H), 3,34-3,25 (m, 3 H), 2,69-2,60 (m, 2 H), 2,39-2,32 (m, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,87-1,81 (m, 2 H), 1,35-1,23 (m, 2 H).	E AC13 BC42
I-59		4-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,01 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,62 (dd, J = 1,6, 4,4 Гц, 1 H), 8,51 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,23 (dd, J = 1,6, 9,3 Гц, 1 H), 8,14-8,10 (m, 2 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,30 (dd, J = 4,4, 9,3 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,12 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	F AC9 BC43
I-60		4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 426 [M+H]+, время удерживания = 1,7 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,39 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,8, 17,8 Гц, 2 H), 7,48 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,33-7,29 (m, 1 H), 7,01 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,95 (dd, J = 6,5, 6,5 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,24-3,09 (m, 9 H).	E AC8 BC42

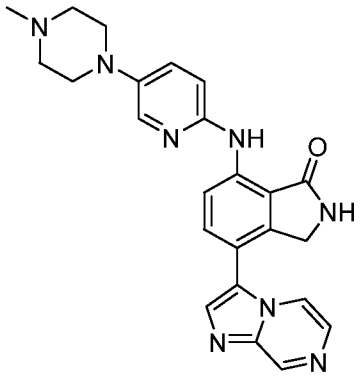
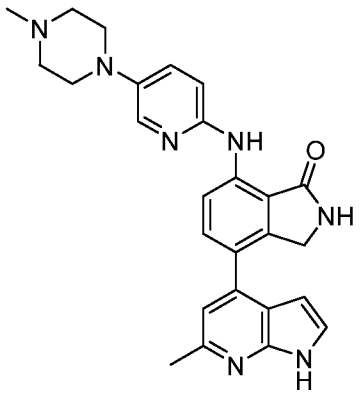
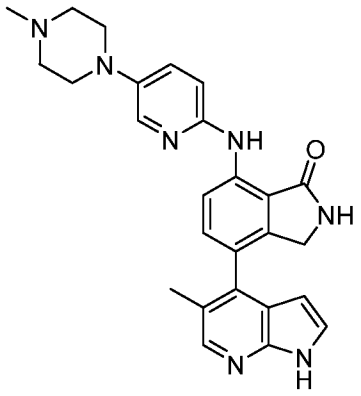
I-61		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,49 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,62-8,58 (m, 2 H), 8,23 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,86 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,42 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,12 (s, 3 H), 3,13 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,49 (t, J = 4,3 Гц, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	D AC9 BC44
I-62		7-[[5-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 468 [M+H]+, время удерживания = 2,49 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,30 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,2, 9,0 Гц, 1 H), 7,24 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,45 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,60-3,55 (m, 2 H), 3,17 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 2,76-2,68 (m, 2 H), 2,56-2,54 (m, 1 H), 2,35 (s, 3 H), 1,94-1,90 (m, 2 H), 1,45-1,35 (m, 2 H).	E AC13 BC26
I-63		4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 427 [M+H]+, время удерживания = 1,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 9,88 (td, J = 1,4, 7,0 Гц, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,73 (td, J = 1,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,46-7,39 (m, 2 H), 7,10 (ddd, J = 7,0, 7,0, 1,5 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 3,04 (t, J = 5,1 Гц, 4 H), 2,87 (t, J = 4,8 Гц, 4 H).	C AC8 BC42

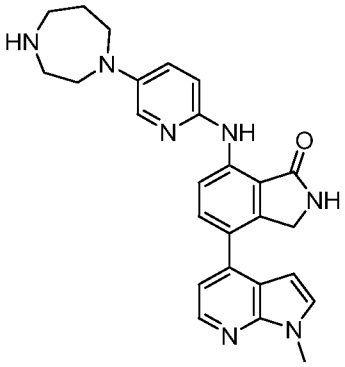
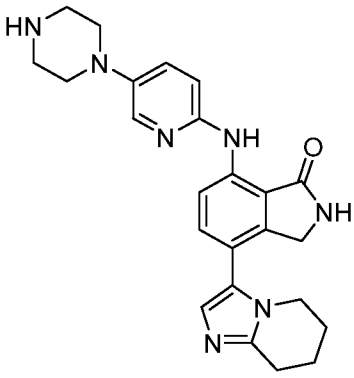
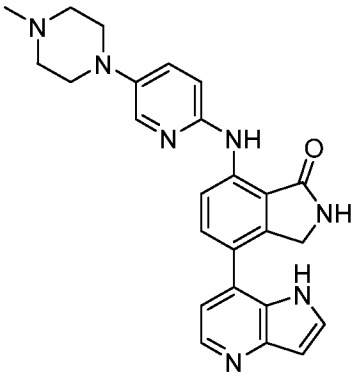
I-64		4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 1,87 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 2,5, 8,3 Гц, 1 H), 7,44 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,79 (dd, J = 1,6, 7,1 Гц, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,13 (t, J = 4,7 Гц, 4 H), 2,48 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,40 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).	F AC9 BC45
I-65		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,75 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,80 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,60 - 8,58 (m,1 H), 8,52 - 8,49 (m,1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,00 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 7,78 - 7,74 (m, 1 H), 7,68 - 7,65 (m, 1 H), 7,45 (dd, J=3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,18 (dd, J=1,3, 9,2 Гц, 1 H), 6,96 - 6,92 (m, 1 H), 4,52 - 4,49 (m, 2 H), 3,13 (s, 4 H), 2,61 (s, 4 H), 2,34 (d, J=0,7 Гц, 3 H), 2,31 (s, 3 H).	F AC9 BC46
I-66		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[3,2-b]пиридин-7-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 1,76 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,80 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,53-8,50 (m, 1 H), 8,36-8,34 (m, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,61-7,59 (1H, m), 7,51-7,43 (m, 2 H), 7,07 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 6,98-6,95 (m, 1 H), 6,64 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 4,32 (d, J = 17,7 Гц, 1 H), 4,05 (d, J = 17,9 Гц, 1 H), 3,35 (s, 3H), 3,12 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,48 (d, J = 5,1 Гц, 4H), 2,25 (s, 3H).	F AC9 BC47

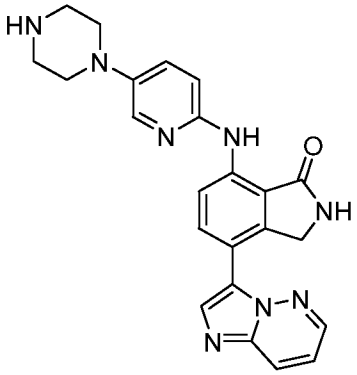
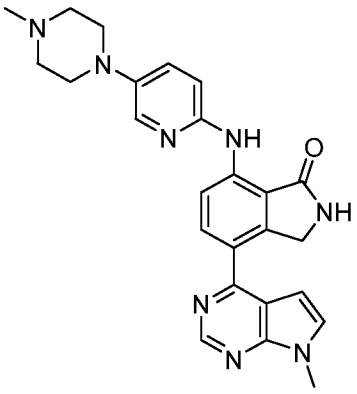
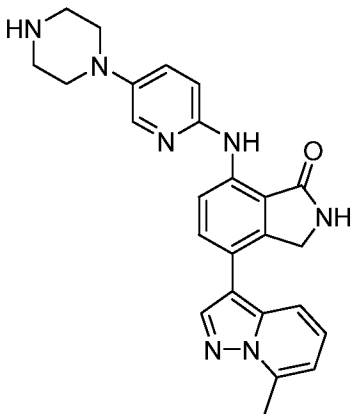
I-67		4-(5-фтор-1-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 472 [M+H]+, время удерживания = 2,87 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,41 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,70 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,67 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,03 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,38 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 4,27 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,17 (t, J = 5,1 Гц, 4 H), 2,63 (s, 4 H), 2,31 (s, 3 H).	D AC9 BC48
I-68		4-(2,3-дигидро-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 1,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,88-9,87 (m, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,48-8,45 (m, 1 H), 8,15 (s, 0,4 H), 8,02-8,00 (m, 1 H), 7,74 (d, J = 5,5 Гц, 1 H), 7,53-7,44 (m, 2 H), 6,97-6,94 (m, 1 H), 6,60-6,58 (m, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 4,41-4,39 (m, 2 H), 3,49-3,42 (m, 2 H), 3,18-3,14 (m, 4 H), 3,03-2,96 (m, 2 H), 2,73 (s, 4 H), 2,42 (s, 3 H).	F AC9 BC49
I-69		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(7-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,79 (s, 1 H), 8,77-8,75 (m, 1 H), 8,52-8,49 (m, 1 H), 8,38-8,37 (m, 1 H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,76-7,65 (m, 2 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J = 6,8, 8,9 Гц, 1 H), 6,96-6,90 (m, 2 H), 4,52-4,50 (m, 2 H), 3,12 (t, J = 4,7 Гц, 4 H), 2,73 (s, 3 H), 2,54-2,50 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H).	F AC9 BC50

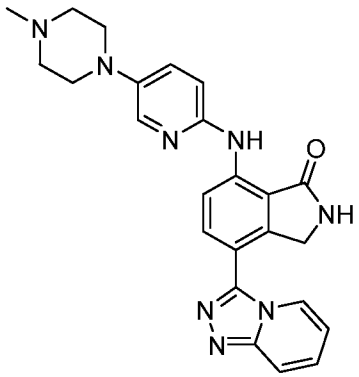
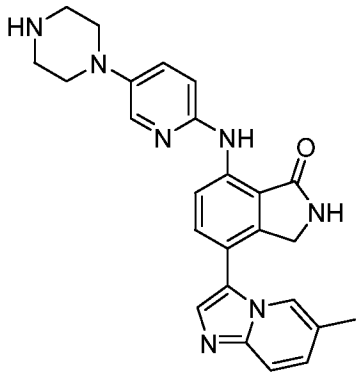
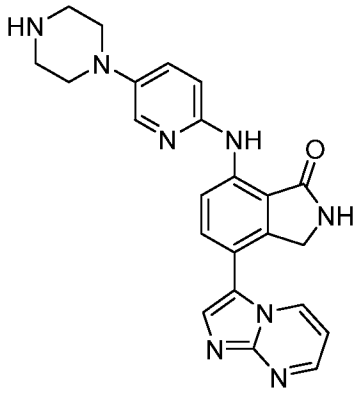
I-70		7-[[5-(3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 466 [M+H]+, время удерживания = 2,61 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 8,36 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 7,93 (d, J = 3,9 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,29 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,51 (d, J = 3,8 Гц, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,59 (s, 2 H), 3,43 (d, J = 12,9 Гц, 2 H), 2,82 (d, J = 10,3 Гц, 2 H), 1,83-1,74 (m, 4 H).	E AC14 BC26
I-71		7-[[5-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 468 [M+H]+, время удерживания = 1,89 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,46-7,42 (m, 2 H), 6,95 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 6,79 (dd, J = 1,8, 7,2 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,55 (ddd, J = 3,8, 3,8, 12,8 Гц, 2 H), 2,73 (ddd, J = 11,7, 11,7, 2,3 Гц, 2 H), 2,44-2,41 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,91 (dd, J = 3,4, 12,4 Гц, 2 H), 1,43-1,32 (m, 2 H).	F AC13 BC4
I-72		4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 1,83 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 6,7 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,45-7,41 (m, 2 H), 6,96 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,79 (dd, J = 1,9, 7,1 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,03 (t, J = 5,1 Гц,	F AC8 BC4

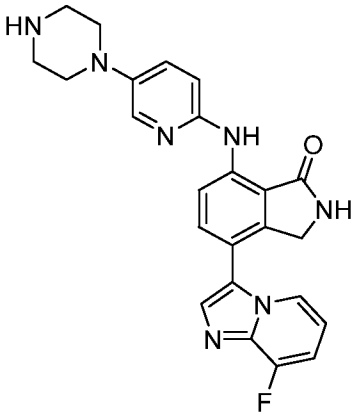
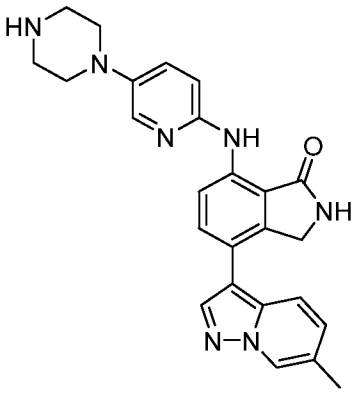
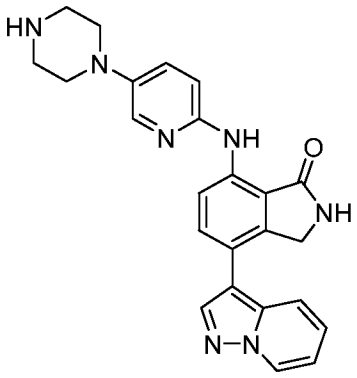
				4 H), 2,86 (t, J = 5,0 Гц, 4 H), 2,40 (s, 3 H).	
I-73		4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 1,95 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 9,90 (1H, s), 9,78 (1H, d, J = 7,1 Гц), 9,45 (1H, s), 9,28 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 3,0 Гц), 8,01 (1H, s), 7,55-7,51 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 8,9 Гц), 6,96 (1H, dd, J = 1,9, 7,4 Гц), 4,74 (2H, s), 3,40 (4H, s), 3,28 (4H, s), 2,81 (3H, s), 2,43 (3H, s).	F AC9 BC4
I-74		3-[7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-8-карбонитрил	Способ AcHSS C18, m/z = 465 [M+H]+, время удерживания = 2,34 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,72 (dd, J = 1,0, 7,1 Гц, 1 H), 8,62 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,09-8,05 (m, 2 H), 8,05 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J = 3,2, 9,1 Гц, 1 H), 7,13 (t, J = 6,5 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 10,5 Гц, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,24 (s, 4 H), 2,70 (s, 4 H), 2,42 (s, 3 H).	F AC9 BC51
I-75		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,35 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,76 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,9, 9,1 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,51 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 4,73 (d, J = 4,2 Гц, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,70-3,64 (m, 1 H), 3,54-3,47 (m, 2 H), 2,87 (ddd, J = 2,5, 10,3, 12,3 Гц, 2 H), 1,89 (dd, J =	E AC15 BC26

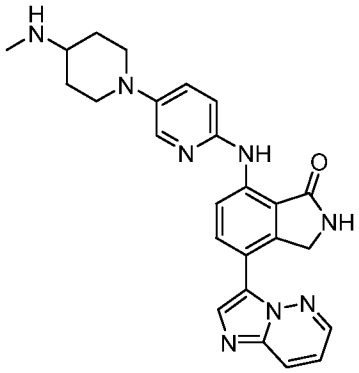
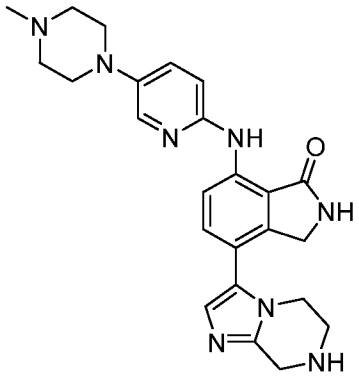
				3,9, 12,8 Гц, 2 H), 1,62-1,52 (m, 2 H).	
I-76		4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удержания = 2,04 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 9,15 (d, J = 1,5 Гц, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,47 (dd, J = 1,6, 4,8 Гц, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,92 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,2, 9,0 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,14 (t, J = 5,0 Гц, 5 H), 2,49 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	F AC9 BC52
I-77		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удержания = 2,04 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 11,56 (1H, s), 9,94 (1H, s), 8,76 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 8,9 Гц), 8,04 (1H, d, J = 2,9 Гц), 7,71 (1H, d, J = 8,6 Гц), 7,47 (1H, dd, J = 3,1, 8,9 Гц), 7,41 (1H, dd, J = 2,5, 3,4 Гц), 7,10 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,9 Гц), 6,37 (1H, ddd, J = 1,8, 1,8, 1,8 Гц), 4,46 (2H, s), 3,20 (4H, s), 2,78 (4H, s), 2,57 (3H, s), 2,47 (3H, s)	F AC9 BC53
I-78		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(5-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удержания = 2,12 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 11,62 (s, 1 H), 9,81 (s, 1 H), 8,62 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J = 3,2, 8,9 Гц, 1 H), 7,43-7,40 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 5,99 (dd, J = 1,9, 3,5 Гц, 1 H), 4,06 (d, J = 18,1 Гц, 1 H), 3,96 (d, J = 18,2 Гц, 1 H), 3,22 (s, 4 H), 2,75 (s, 4 H), 2,45 (s, 3 H), 2,19 (s, 3 H).	F AC9 BC54

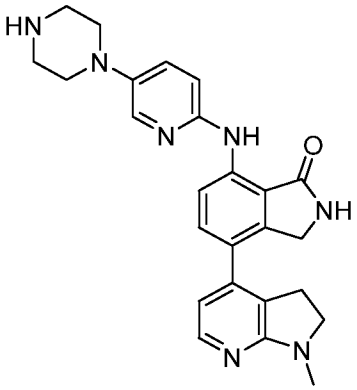
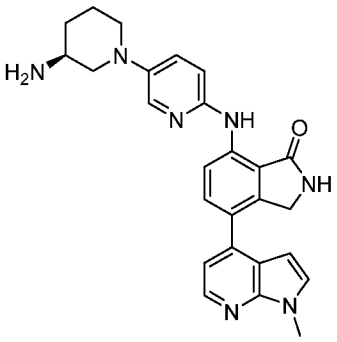
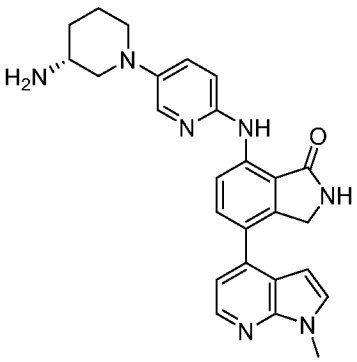
I-79		7-[[5-(1,4-диазепан-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,46 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 9,78 (1H, s), 8,72 (1H, s), 8,47 (1H, d, J = 7,2 Гц), 8,35 (1H, d, J = 5,1 Гц), 7,90 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 9,1 Гц), 7,62 (1H, d, J = 3,9 Гц), 7,30 (1H, d, J = 5,1 Гц), 7,25 (1H, dd, J = 3,0, 9,4 Гц), 6,98 (1H, d, J = 8,2 Гц), 6,51 (1H, d, J = 3,9 Гц), 4,50 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,60 (2H, t, J = 5,6 Гц), 3,52 (2H, t, J = 5,3 Гц), 2,92 (2H, t, J = 5,4 Гц), 2,71 (2H, t, J = 5,7 Гц), 1,85 (2H, tt, J = 5,8, 6,0 Гц)	E AC16 BC26
I-80		7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 430 [M+H]+, время удерживания = 1,74 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,76 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,96 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,49 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,41 (dd, J = 3,2, 8,6 Гц, 1 H), 7,04 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,01 (t, J = 5,0 Гц, 4 H), 2,85 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,81 (s, 2 H), 1,88 (s, 4 H).	D AC9 BC55
I-81		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[3,2-b]пиридин-7-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 1,79 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,28-11,25 (m, 1 H), 9,93-9,91 (m, 1 H), 8,75-8,73 (m, 1 H), 8,60-8,57 (m, 1 H), 8,38-8,37 (m, 1 H), 8,03-8,01 (m, 1 H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,61 (t, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,48-7,44 (m, 1 H), 7,19 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,99-6,96 (m, 1 H), 6,65 (dd, J = 1,8, 3,1 Гц, 1 H), 4,36-4,34 (m, 2 H), 3,16-3,10 (m, 4 H), 2,54-2,50 (m, 4 H), 2,27 (s, 3 H).	F AC9 BC56

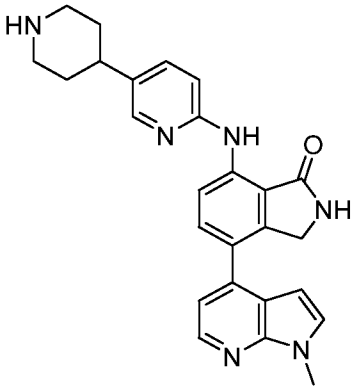
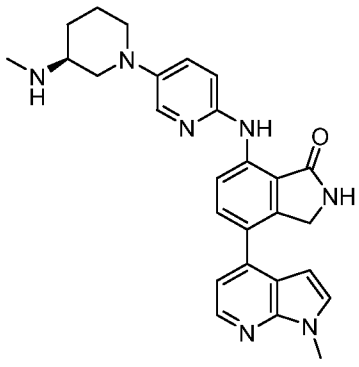
I-82		4-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 427 [M+H]+, время удерживания = 1,99 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,62 (dd, J = 1,8, 4,4 Гц, 1 H), 8,51 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,23 (dd, J = 1,4, 9,1 Гц, 1 H), 8,12 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 2,9, 8,9 Гц, 1 H), 7,30 (dd, J = 4,3, 9,1 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,03 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,87 (t, J = 4,7 Гц, 4 H).	F AC9 BC57
I-83		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(7-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,46 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,13 (s, 1 H), 8,85-8,82 (m, 2 H), 8,59 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,32-8,27 (m, 1 H), 8,03 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,01-6,98 (m, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,14 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H), 2,53-2,46 (m, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	F AC9 BC57
I-84		4-(7-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 2,73 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,78 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,51 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 2,8, 9,1 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J = 6,8, 9,1 Гц, 1 H), 6,95-6,90 (m, 2 H), 4,51 (s, 2 H), 3,02 (t, J = 5,2 Гц, 4 H), 2,88 (t, J = 5,0 Гц, 4 H), 2,73 (s, 3 H).	F AC8 BC50

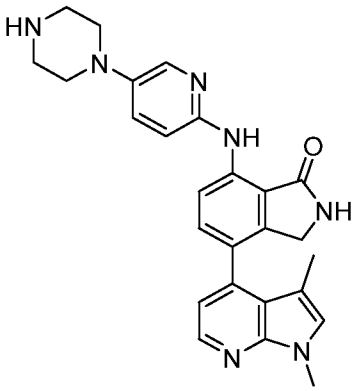
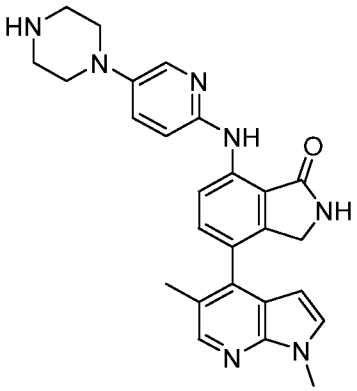
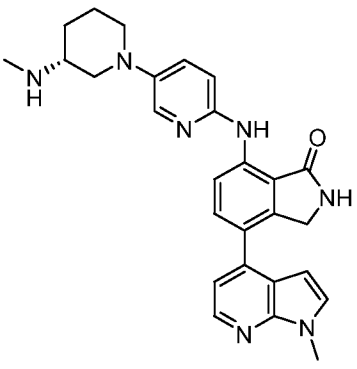
I-85		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-([1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,09 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63-8,59 (m, 2 H), 8,03 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,98 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,87 (td, J = 1,1, 9,2 Гц, 1 H), 7,48-7,42 (m, 2 H), 7,04 (ddd, J = 6,8, 6,8, 1,1 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,13 (t, J = 5,2 Гц, 4 H), 2,49 (t, J = 5,6 Гц, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	F AC9 BC58
I-86		4-(6-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 1,83 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,57 (d, J = 10,1 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,17 (dd, J = 1,5, 9,2 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,19 (d, J = 4,5 Гц, 1 H), 3,03 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 2,87 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,30 (s, 3 H).	F AC8 BC40
I-87		4-имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 427 [M+H]+, время удерживания = 1,69 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 8,89 (dd, J = 1,9, 7,0 Гц, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,64 (dd, J = 2,2, 4,2 Гц, 1 H), 8,61 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,13 (dd, J = 3,9, 6,6 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,08 (t, J = 5,0 Гц, 4 H), 2,93 (t, J = 4,7 Гц, 4 H).	F AC8 BB59

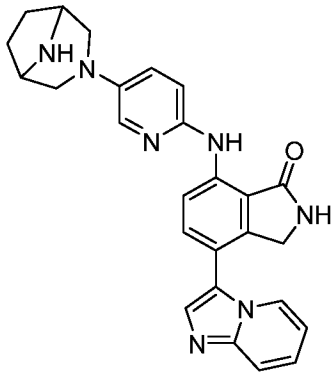
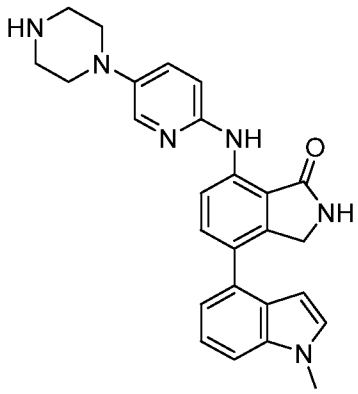
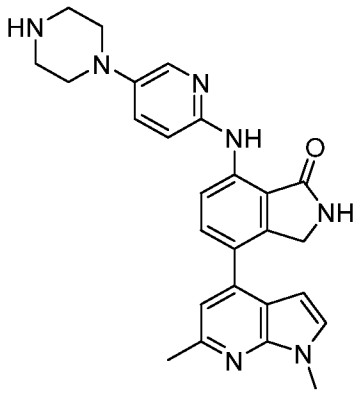
I-88		4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 444 [M+H]+, время удержания = 2 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,78 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,15 (d, J = 6,6 Гц, 1 H), 7,91 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,62 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,35 (dd, J = 2,4, 8,7 Гц, 1 H), 7,13 (dd, J = 7,5, 11,2 Гц, 1 H), 6,89 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,84 (ddd, J = 7,0, 7,0, 4,8 Гц, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 2,95 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 2,79 (t, J = 5,1 Гц, 4 H).	F AC1 BC60
I-89		4-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удержания = 2,69 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,77 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,59 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,76 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,41 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,18 (dd, J = 1,2, 9,4 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,19 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 3,02 (t, J = 4,7 Гц, 4 H), 2,87 (t, J = 5,0 Гц, 4 H).	F AC8 BC46
I-90		7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-4-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 426 [M+H]+, время удержания = 2,47 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,79 (s, 1 H), 8,76-8,74 (m, 2 H), 8,51 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,34 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,83 (td, J = 1,1, 9,1 Гц, 1 H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,2, 8,9 Гц, 1 H), 7,31 (ddd, J = 1,2, 6,8, 9,1 Гц, 1 H), 6,97 (ddd, J = 6,9, 6,9, 1,2 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,03 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,88 (t, J = 4,8 Гц, 4	F AC8 BC61

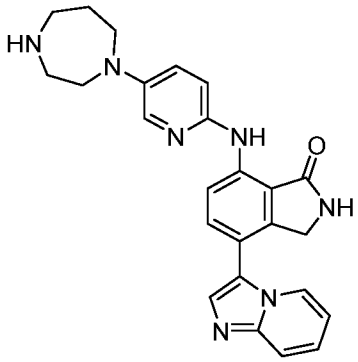
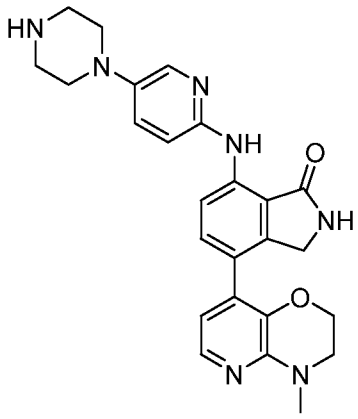
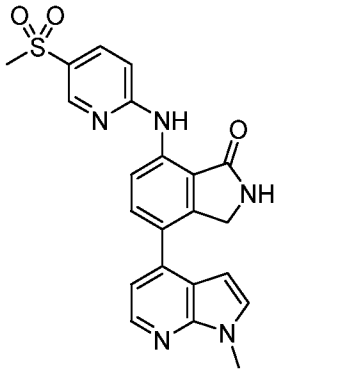
				H).	
I-91		4-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-7-[[5-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,06 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,66 (dd, J = 1,7, 4,3 Гц, 1 H), 8,54 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,27 (dd, J = 1,7, 9,3 Гц, 1 H), 8,16 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,3, 9,3 Гц, 1 H), 7,34 (dd, J = 4,2, 9,3 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,60 (ddd, J = 3,8, 3,8, 12,5 Гц, 2 H), 2,77 (ddd, J = 11,8, 11,8, 2,0 Гц, 2 H), 2,49 (ddd, J = 3,8, 10,5, 14,4 Гц, 1 H), 2,37 (s, 3 H), 1,95 (dd, J = 2,9, 13,3 Гц, 2 H), 1,48-1,38 (m, 2 H).	F AC13 BC43
I-92		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 445 [M+H]+, время удерживания = 1,48 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,78 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,98 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,50 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,07 (s, 1 H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,93 (s, 2 H), 3,84 (t, J = 5,4 Гц, 2 H), 3,11 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 3,03 (t, J = 5,8 Гц, 2 H), 2,76 (s, 1 H), 2,48 (t, J = 4,7 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	F AC8 BC62

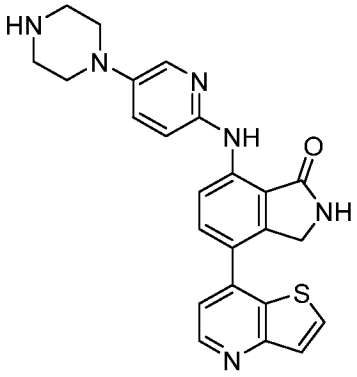
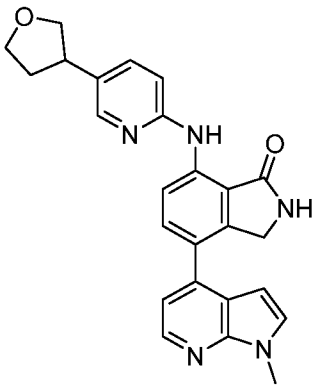
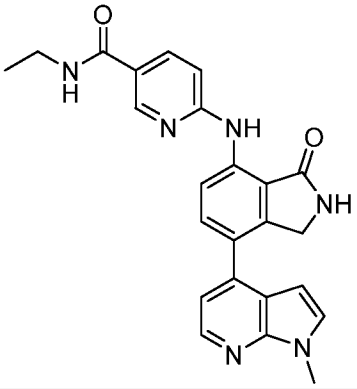
I-93		4-(1-метил-2,3-дигидропирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 1,8 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,85 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,97 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,83 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,50 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,41 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,63 (d, J = 5,5 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,40 (t, J = 8,2 Гц, 2 H), 3,03-2,99 (m, 4 H), 2,94 (t, J = 8,2 Гц, 2 H), 2,87-2,83 (m, 7 H), 2,24 (s, 1 H).	H AC8 BC63
I-94		7-[[5-[(3S)-3-амино-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,61 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,91 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,55-3,41 (m, 2 H), 2,83-2,75 (m, 1 H), 2,67-2,58 (m, 1 H), 2,37 (dd, J = 9,4, 11,4 Гц, 1 H), 1,88-1,72 (m, 2 H), 1,67-1,53 (m, 3 H), 1,18-1,07 (m, 1 H).	F AC17 BC26
I-95		7-[[5-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,61 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,91 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,88 (s, 3	E AC18 BC26

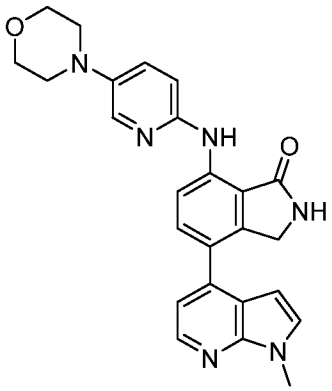
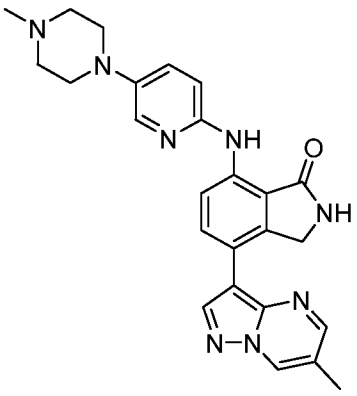
				H), 3,55-3,42 (m, 2 H), 2,83-2,75 (m, 1 H), 2,66-2,58 (m, 1 H), 2,37 (dd, J = 9,4, 11,5 Гц, 1 H), 1,88-1,72 (m, 2 H), 1,64-1,53 (m, 3 H), 1,18-1,07 (m, 1 H).	
I-96		4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[5-(4-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 439,252 [M+H]+, время удержания = 2,55 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,15 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,36 (d, J = 5,8 Гц, 1 H), 8,24 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,64 (dd, J = 1,7, 8,7 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 6,51 (d, J = 4,1 Гц, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,22 (d, J = 11,2 Гц, 2 H), 2,79 (t, J = 11,8 Гц, 2 H), 2,72 (s, 1 H), 1,83 (d, J = 12,4 Гц, 2 H), 1,70 (ddd, J = 12,6, 12,6, 4,1 Гц, 2 H).	E AC19 BC26
I-97		7-[[5-[(3S)-3-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 468 [M+H]+, время удержания = 2,69 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,91 (s, 1 H), 8,76-8,74 (m, 1 H), 8,56-8,53 (m, 1 H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,74-7,71 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,47-4,45 (m, 2 H), 3,88-3,87 (m, 3 H), 3,60 (dd, J = 3,1, 11,2 Гц, 1 H), 3,48-3,40 (m, 1 H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,60-2,54 (m, 1 H), 2,48-2,42 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 1,96-1,88 (m, 1 H), 1,80-1,73 (m, 1 H), 1,65-1,53 (m, 1	E AC20 BC26

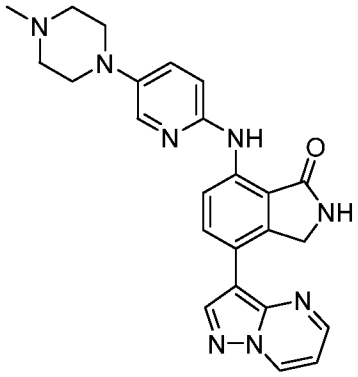
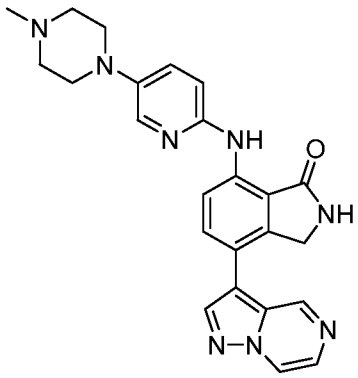
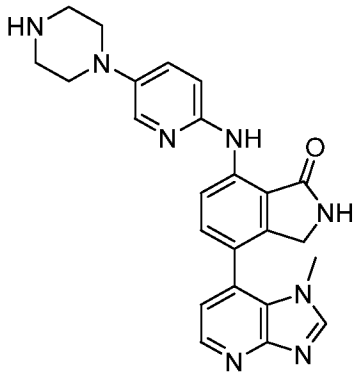
				H), 1,23-1,11 (m, 1 H).	
I-98		4-(1,3-диметилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удержания = 2,54 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,29 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 7,09 (d, J = 4,5 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H), 3,05 (s, 4 H), 2,92 (s, 4 H), 1,84 (s, 3 H)	F AC8 BC64
I-99		4-(1,5-диметилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удержания = 2,52 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,49 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 2,6, 8,7 Гц, 1 H), 7,43 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 9,8 Гц, 1 H), 6,05 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 4,11 (d, J = 17,4 Гц, 1 H), 3,99 (d, J = 18,6 Гц, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,06 (s, 4 H), 2,91 (s, 4 H), 2,25 (s, 3 H).	F AC8 BC65
I-100		7-[[5-[(3R)-3-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 468 [M+H]+, время удержания = 2,67 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,91 (s, 1 H), 8,76-8,74 (m, 1 H), 8,56-8,53 (m, 1 H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,74-7,71 (m, 1 H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,47-4,45 (m, 2 H), 3,88-3,87 (m, 3 H), 3,60 (dd, J = 3,1, 11,2 Гц, 1 H), 3,48-3,40 (m, 1 H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,60-2,54 (m, 1 H),	E AC1 BC26

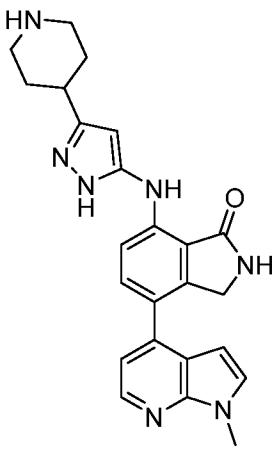
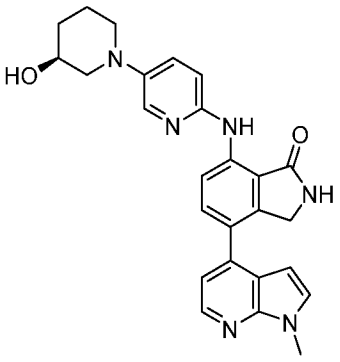
				2,48-2,42 (m, 1 H), 2,36 (s, 3 H), 1,96-1,88 (m, 1 H), 1,80-1,73 (m, 1 H), 1,65-1,53 (m, 1 H), 1,23-1,11 (m, 1 H).	
I-101		7-[[5-(3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-3-ил)-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 452 [M+H]+, время удерживания = 1,88 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,76 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,36 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 7,86 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,66 (dd, J = 9,0, 9,0 Гц, 2 H), 7,33-7,27 (m, 2 H), 6,95-6,91 (m, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,51-3,47 (m, 2 H), 3,38-3,34 (m, 2 H), 2,73 (dd, J = 1,8, 10,4 Гц, 2 H), 1,75-1,66 (m, 4 H), 1,23 (s, 1 H).	D AC14 BC42
I-102		4-(1-метилиндол-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 439 [M+H]+, время удерживания = 3,1 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,84 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,52-8,48 (m, 1 H), 8,01-7,99 (m, 1 H), 7,62-7,59 (m, 1 H), 7,47-7,37 (m, 3 H), 7,26-7,21 (m, 1 H), 7,15 (d, J = 6,5 Гц, 1 H), 6,98-6,94 (m, 1 H), 6,33 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 4,35-4,33 (m, 2 H), 3,85-3,84 (m, 3 H), 3,13-3,07 (m, 4 H), 3,00-2,94 (m, 4 H).	F AC8 BC66
I-103		4-(1,6-диметилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,42 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,49 (d, J = 3,8 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J = 3,6, 9,1 Гц, 1 H), 7,17 (s, 1 H), 7,00 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 6,43 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,06 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,90 (t, J = 5,0 Гц, 4 H), 2,65 (s, 3 H).	F AC8 BC67

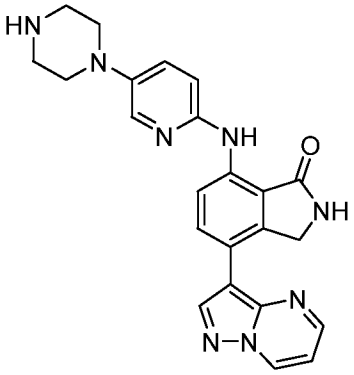
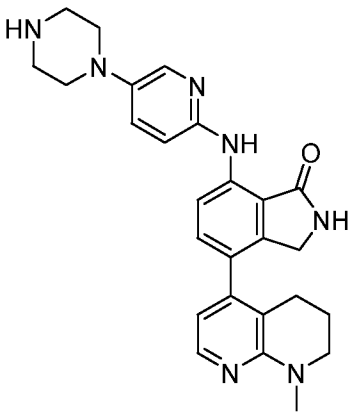
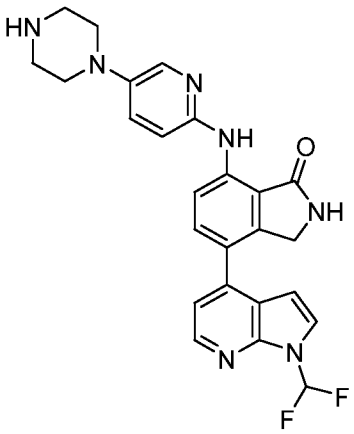
I-104		7-[[5-(1,4-диазепан-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удержания = 1,79 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,72 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,41 (d, J = 5,8 Гц, 1 H), 7,88 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 2 H), 7,34 (ddd, J = 1,2, 6,7, 9,1 Гц, 1 H), 7,25 (dd, J = 3,3, 8,9 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,60 (t, J = 5,9 Гц, 2 H), 3,51 (t, J = 5,4 Гц, 2 H), 2,91 (t, J = 5,1 Гц, 2 H), 2,69 (t, J = 6,2 Гц, 2 H), 1,88-1,81 (m, 2 H).	D AC16 BC42
I-105		4-(4-метил-2,3-дигидропиридо[3,2-b][1,4]оксазин-8-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 458 [M+H]+, время удержания = 1,8 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,48-7,44 (m, 2 H), 6,97 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 6,59 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 4,26 (t, J = 4,0 Гц, 2 H), 3,52 (t, J = 4,3 Гц, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 3,06 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 2,91 (t, J = 4,8 Гц, 4 H).	F AC8 BC68
I-106		4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(5-метилсульфонил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 434 [M+H]+, время удержания = 3,67 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,66 (s, 1 H), 8,95 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 10,9 Гц, 1 H), 8,33 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,10 (dd, J = 2,5, 8,8 Гц, 1 H), 7,82 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,29 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,20 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,27 (s, 3 H).	E AC21 BC26

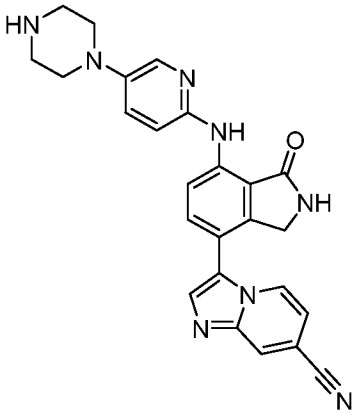
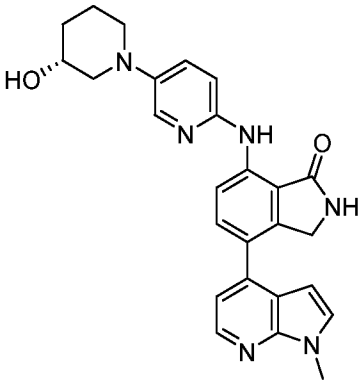
I-107		7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-4-тиено[3,2-b]пиридин-7-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 443 [M+H]+, время удержания = 2,27 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,77 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,62 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,24 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,89 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 7,61 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 3,1, 8,9 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,54 (s, 2 H), 3,14 (t, J = 5,1 Гц, 4 H), 3,00 (t, J = 5,3 Гц, 4 H).	F AC8 BC69
I-108		4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(5-ТГФ-3-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 426 [M+H]+, время удержания = 4,23 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,18 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,36 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,29 (d, J = 1,4 Гц, 1 H), 7,80 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,3, 8,7 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,31 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 6,52 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,08 (t, J = 7,7 Гц, 1 H), 4,02 (ddd, J = 4,0, 4,0, 12,1 Гц, 1 H), 3,87 (dd, J = 7,8, 15,4 Гц, 1 H), 3,60 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 3,47-3,39 (m, 1 H), 2,42-2,36 (m, 1 H), 2,03-1,96 (m, 1 H).	E AC22 BC26
I-109		N-этил-6-[[7-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]пиридин-3-карбоксамид	Способ AcHSS C18, m/z = 427 [M+H]+, время удержания = 3,52 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,43 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 8,74 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J = 5,4, 5,4 Гц, 1 H), 8,33 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 8,11 (dd, J = 2,3, 8,6 Гц, 1 H), 7,80 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,29 (d, J =	E AC23 BC26

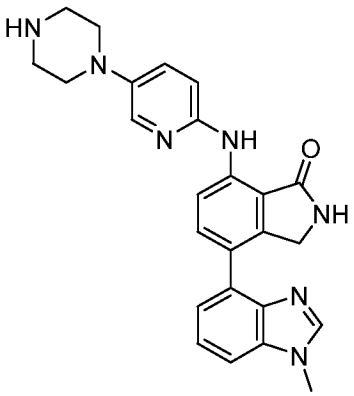
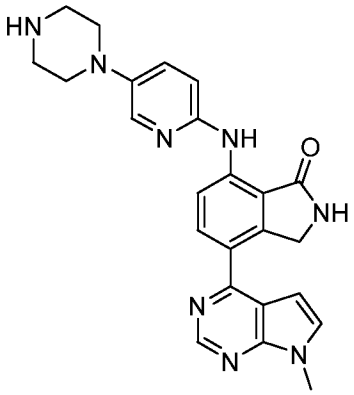
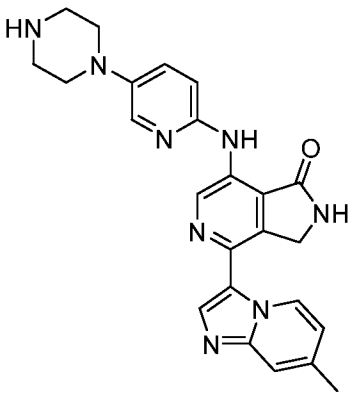
				4,8 Гц, 1 H), 7,07 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 6,49 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,34-3,27 (m, 2 H), 1,14 (dd, J = 7,2, 7,2 Гц, 3 H).	
I-110		4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 4,04 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,30 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,24 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,46 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,78-3,74 (m, 4 H), 3,09 (dd, J = 4,7, 4,7 Гц, 4 H).	E AC10 BC26
I-111		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 3,68 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,82 (s, 1 H), 9,04 (dd, J = 1,2, 2,1 Гц, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 8,45 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,44 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,1, 8,9 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,11 (t, J = 4,4 Гц, 4 H), 2,49 (s, 4 H), 2,38 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H).	F AC9 BC70

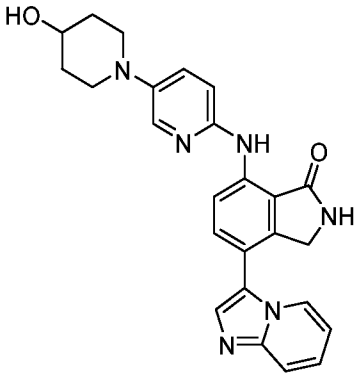
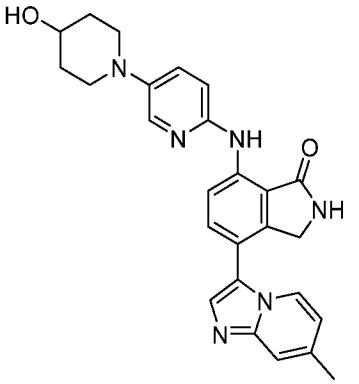
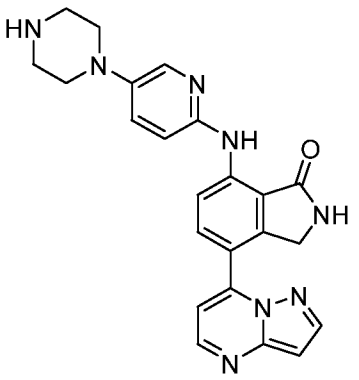
I-112		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удержания = 2,25 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 9,20 (dd, J = 2,3, 7,3 Гц, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,67 (dd, J = 1,6, 4,1 Гц, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 8,18 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 3,7, 8,0 Гц, 1 H), 7,15 (dd, J = 3,8, 6,8 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,36 (s, 4 H), 3,17 (s, 4 H), 2,72 (s, 3 H).	F AC9 BC71
I-113		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-пиразоло[1,5-a]пиразин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удержания = 2,25 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 9,33 (d, J = 1,4 Гц, 1 H), 8,85 (dd, J = 1,8, 4,8 Гц, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,98 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,83 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,8, 8,9 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,28 (s, 4 H), 2,99 (s, 4 H), 2,61 (s, 3 H).	F AC9 BC72
I-114		4-(1-метилимидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удержания = 2,11 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,39 (s, 1 H), 8,11 (s, 2 H), 8,02 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,44 (d, J = 13,3 Гц, 1 H), 6,92 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 4,88 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,23 (s, 4 H), 3,13 (s, 4 H).	D AC8 BC73

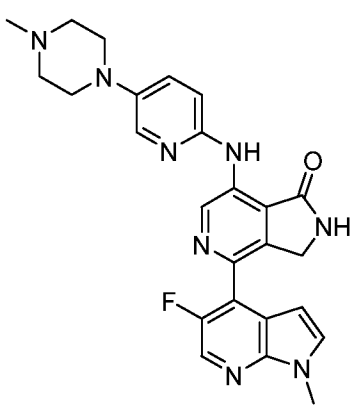
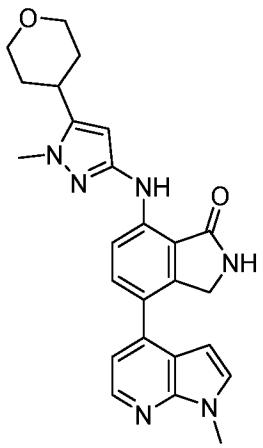
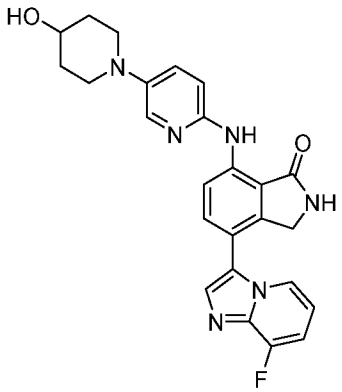
I-115		4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[3-(4-пиперидил)-1H-пиразол-5-ил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 428 [M+H]+, время удерживания = 2,34 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 12,18 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,34 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 9,8 Гц, 1 H), 7,61 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,28 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 6,50 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 5,98 (s, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,91 (s, 3 H), 3,29-3,27 (m, 2 H), 2,96-2,90 (m, 3 H), 2,11-2,07 (m, 2 H), 1,79-1,73 (m, 2 H).	E AC24 BC26
I-116		7-[[5-[(3S)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 3,78 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,36 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,2, 9,2 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 6,51 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,87 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,73-3,65 (m, 1 H), 3,55 (dd, J = 3,7, 11,7 Гц, 1 H), 3,44 (d, J = 12,9 Гц, 1 H), 2,70 (ddd, J = 10,2, 10,2, 3,4 Гц, 1 H), 1,94 (dd, J = 4,9, 12,3 Гц, 1 H), 1,84 (ddd, J = 8,6, 8,6, 5,2 Гц, 1 H), 1,67-1,58 (m, 1 H), 1,37-1,27 (m, 2 H).	E AC25 BC26

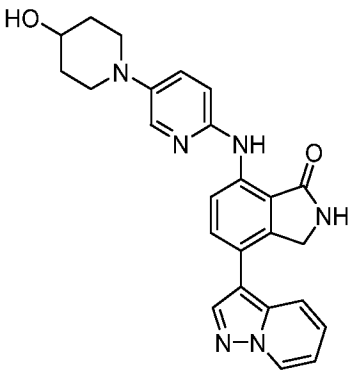
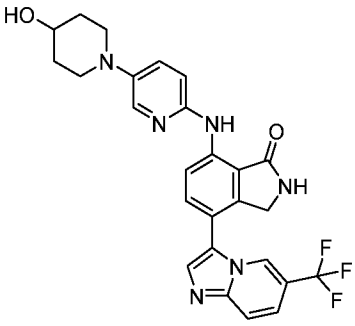
I-117		7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-4-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 427 [M+H]+, время удерживания = 2,19 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,82 (s, 1 H), 9,20 (dd, J = 1,8, 7,1 Гц, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,66 (dd, J = 1,8, 3,9 Гц, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,16 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,98 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,2, 8,5 Гц, 1 H), 7,14 (dd, J = 3,9, 7,4 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,02 (t, J = 5,0 Гц, 4 H), 2,87 (t, J = 5,0 Гц, 4 H).	F AC8 BC71
I-118		4-(8-метил-6,7-дигидро-5H-1,8-нафтиридин-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 1,84 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,77 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,45 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,93 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,34 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,49 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 4,20 (s, 2 H), 3,42 (t, J = 6,1 Гц, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 3,06 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,90 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,50 (s, 2 H), 1,83 (t, J = 5,1 Гц, 2 H).	F AC8 BC74
I-119		4-[1-(дифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 476 [M+H]+, время удерживания = 2,98 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 9,7 Гц, 1 H), 8,45 (d, J = 5,9 Гц, 1 H), 8,25 (t, J = 59,3 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,94 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,53 (d, J = 5,9 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,4, 9,3 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,83 (d, J = 3,8 Гц, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 3,07 (t, J = 5,1 Гц, 4	F AC8 BC74

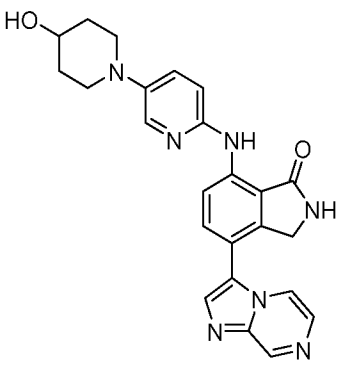
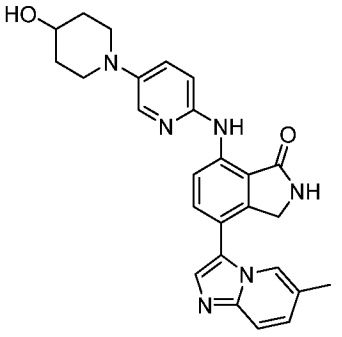
				H), 2,92 (t, J = 4,9 Гц, 4 H).	
I-120		3-[1-оксо-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил	Способ AcHSS C18, m/z = 451 [M+H]+, время удерживания = 2,21 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,58 (dd, J = 0,9, 7,3 Гц, 1 H), 8,49 (dd, J = 0,9, 1,6 Гц, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,1, 9,2 Гц, 1 H), 7,26 (dd, J = 1,7, 7,2 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,08 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,91 (t, J = 4,9 Гц, 4 H).	F AC8 BC76
I-121		7-[[5-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 3,02 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,36 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,2, 9,2 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,6 Гц, 1 H), 6,51 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,87 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,73-3,65 (m, 1 H), 3,55 (dd, J = 3,7, 11,7 Гц, 1 H), 3,44 (d, J = 12,9 Гц, 1 H), 2,70 (ddd, J = 10,2, 10,2, 3,4 Гц, 1 H), 1,94 (dd, J = 4,9, 12,3 Гц, 1 H), 1,84 (ddd, J = 8,6, 8,6, 5,2 Гц, 1 H), 1,67-1,58 (m, 1 H), 1,37-1,27 (m, 2 H).	E AC26 BC26

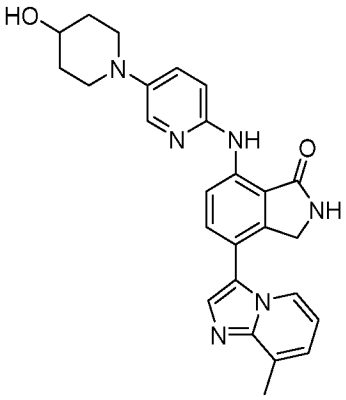
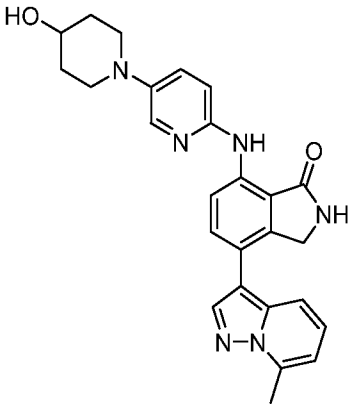
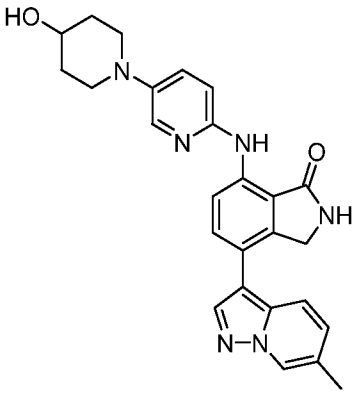
I-122		4-(1-метилбензимидазол-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 440 [M+H]+, время удерживания = 2,12 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,64 (dd, J = 1,1, 7,9 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 3,2, 8,8 Гц, 1 H), 7,42 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,36 (d, J = 7,5 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,15 (t, J = 5,5 Гц, 4 H), 3,02 (t, J = 4,4 Гц, 4 H).	D AC8 BC77
I-123		4-(7-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,39 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,12 (s, 1 H), 8,83 (d, J = 9,5 Гц, 2 H), 8,61-8,57 (m, 1 H), 8,30-8,27 (m, 1 H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,01-6,98 (m, 2 H), 4,84-4,81 (m, 2 H), 3,88-3,87 (m, 3 H), 3,11-3,05 (m, 4 H), 2,91 (t, J = 4,6 Гц, 4 H).	F AC8 BC57
I-124		4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 1,97 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1 H), 9,93 (d, J = 7,5 Гц, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 8,20 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,66-7,62 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,09 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 4,89 (s, 2 H), 3,32 (s, 4 H), 3,22 (s, 4 H), 2,58 (s, 3 H).	A AC8 BC4

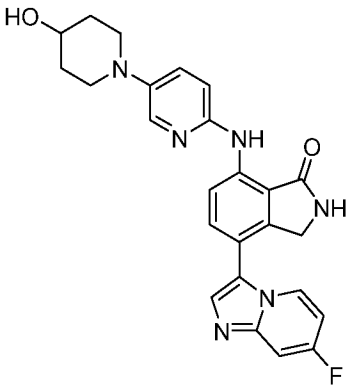
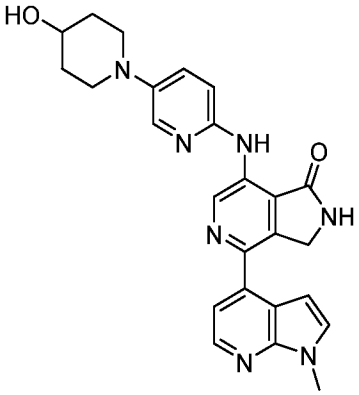
I-125		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,01 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,85 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 8,39 (td, J = 1,0, 7,1 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,67 (td, J = 1,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,2 Гц, 1 H), 7,31 (ddd, J = 1,3, 6,8, 9,0 Гц, 1 H), 6,97-6,92 (m, 2 H), 4,72 (s, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,68-3,61 (m, 1 H), 3,47 (td, J = 4,7, 12,5 Гц, 2 H), 2,88-2,79 (m, 2 H), 1,90-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	D AC15 BC42
I-126		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,13 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,32 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,51-7,48 (m, 2 H), 6,99 (d, J = 9,7 Гц, 1 H), 6,83 (dd, J = 1,6, 7,1 Гц, 1 H), 4,74 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,71-3,65 (m, 1 H), 3,54-3,46 (m, 2 H), 2,87 (ddd, J = 2,7, 9,9, 12,5 Гц, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,93-1,86 (m, 2 H), 1,62-1,53 (m, 2 H).	D AC15 BC4
I-127		7-[(5-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-4-пиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 427 [M+H]+, время удерживания = 2,32 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 4,2 Гц, 1 H), 8,57 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,27 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 8,7 Гц,	F AC8 BC78

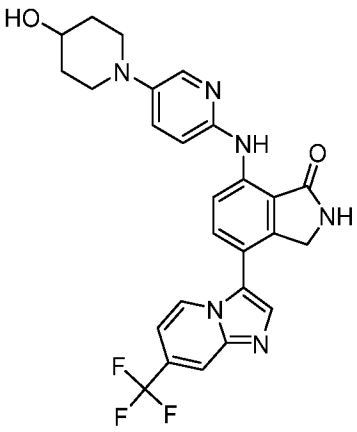
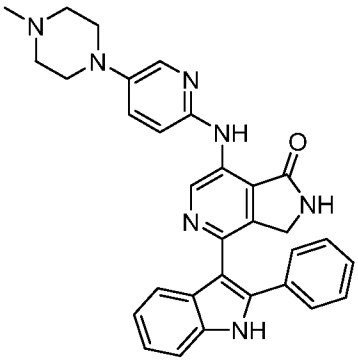
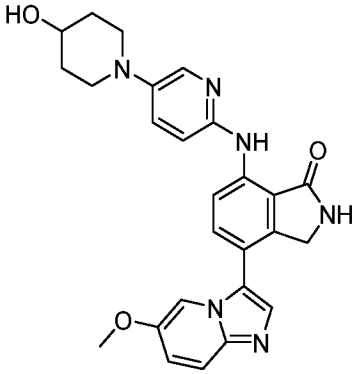
				1 H), 6,88 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,10 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 2,91 (t, J = 5,1 Гц, 4 H).	
I-128		4-(5-фтор-1-метил-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 473 [M+H]+, время удерживания = 2,57 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,91 (s, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 8,09 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,7, 9,0 Гц, 1 H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,46 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,34 (s, 4 H), 2,95 (s, 4 H), 2,59 (s, 3 H).	A AC9 BC48
I-129		4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(1-метил-5-тетрагидропиран-4-ил-пиразол-3-ил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 443 [M+H]+, время удерживания = 3,73 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,40 (s, 1 H), 8,65 (s, 1 H), 8,29 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 7,96 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,23 (d, J = 5,7 Гц, 1 H), 6,45 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 5,94 (s, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,96-3,90 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,74 (s, 3 H), 3,51-3,43 (m, 2 H), 3,01-2,91 (m, 1 H), 1,83-1,76 (m, 2 H), 1,68-1,56 (m, 2 H).	E AC27 BC26
I-130		4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	СпособBicarbBEHC18, m/z = 459 [M+H]+, время удерживания = 3,54 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,86 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,24 (dd, J = 1,2, 7,0 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,2 Гц, 1 H), 7,22 (ddd, J = 0,6, 7,6, 11,3 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,92 (dt, J = 4,7, 7,3 Гц, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,68-3,59	F AC15 BC60

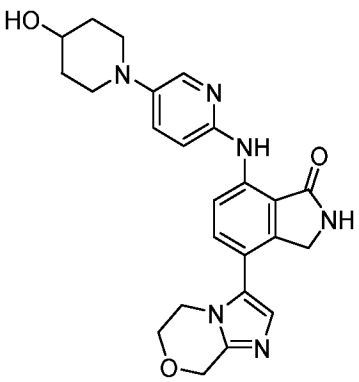
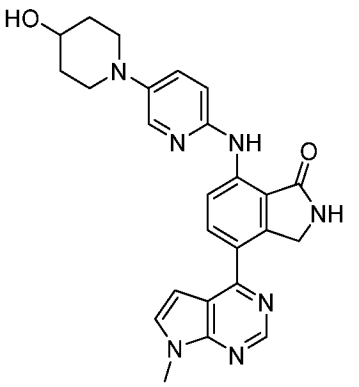
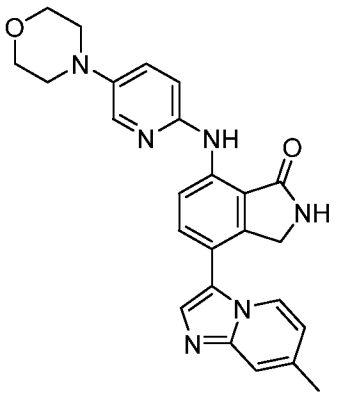
				(m, 1 H), 3,51-3,43 (m, 2 H), 2,87-2,80 (m, 2 H), 1,89-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	
I-131		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удержания = 2,79 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,69 (s, 1 H), 8,69-8,66 (m, 2 H), 8,42 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,75 (td, J = 1,2, 9,1 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,35 (dd, J = 3,1, 8,6 Гц, 1 H), 7,22 (ddd, J = 1,5, 6,6, 8,9 Гц, 1 H), 6,89 (dt, J = 1,3, 6,9 Гц, 1 H), 6,84 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 4,62 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,59-3,51 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 2 H), 2,78-2,69 (m, 2 H), 1,82-1,73 (m, 2 H), 1,50-1,40 (m, 2 H).	F AC15 BC61
I-132		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-[6-(трифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 509 [M+H]+, время удержания = 2,78 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,85 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,68 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,02 (s, 2 H), 7,89 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,79 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 1,8, 9,5 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,71 (d, J = 3,9 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,66-3,61 (m, 1 H), 3,49-3,44 (m, 2 H), 2,87-2,79 (m, 2 H), 1,85 (dd, J = 3,9, 12,8 Гц, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	F AC15 BC79

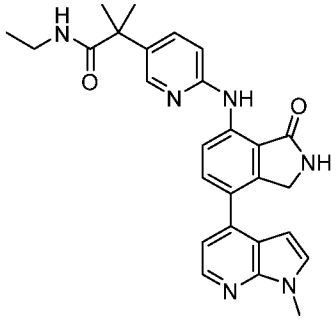
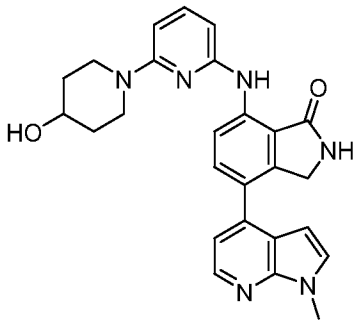
I-133		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 2,23 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,79 (s, 1 H), 9,07 (d, J = 1,4 Гц, 1 H), 8,72 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,39 (dd, J = 1,5, 4,9 Гц, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 7,94 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 7,84 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J = 3,7, 9,1 Гц, 1 H), 6,88 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 4,62 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,60-3,51 (m, 1 H), 3,43-3,35 (m, 2 H), 2,79-2,71 (m, 2 H), 1,81-1,73 (m, 2 H), 1,50-1,39 (m, 2 H).	F AC15 BC52
I-134		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,13 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,84 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,2, 9,1 Гц, 1 H), 7,17 (dd, J = 2,0, 9,1 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 4,73 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,51-3,42 (m, 2 H), 2,87-2,80 (m, 2 H), 2,30 (s, 3 H), 1,87-1,82 (m, 2 H), 1,56-1,49 (m, 2 H).	F AC15 BC40

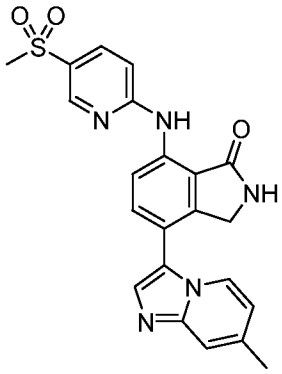
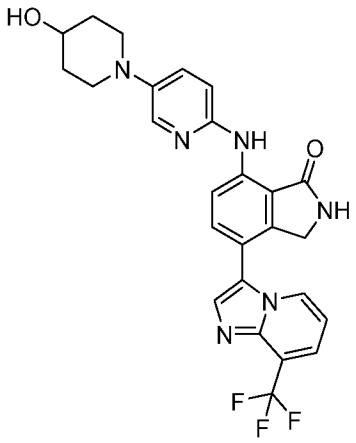
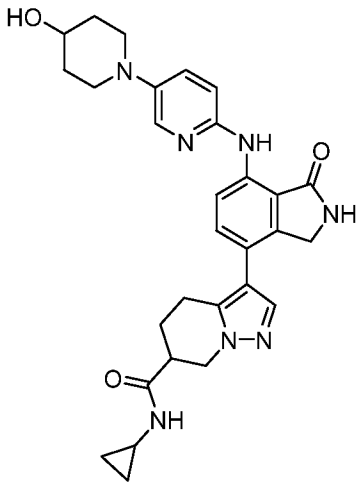
I-135		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,11 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,84 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,22 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,9, 9,1 Гц, 1 H), 7,12 (td, J = 1,1, 6,8 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 6,86 (t, J = 6,5 Гц, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,67-3,59 (m, 1 H), 3,46 (td, J = 5,3, 11,5 Гц, 2 H), 2,87-2,79 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,89-1,82 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC41
I-136		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(7-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 3,08 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,78 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,37 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,2, 8,6 Гц, 1 H), 7,27 (dd, J = 6,9, 9,3 Гц, 1 H), 6,93-6,89 (m, 2 H), 4,69 (d, J = 4,2 Гц, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,68-3,58 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 2 H), 2,85-2,77 (m, 2 H), 2,74 (s, 2 H), 1,89-1,82 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	F AC15 BC50
I-137		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 3,13 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,77 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,60-8,58 (m, 1 H), 8,49 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,76 (d, J = 9,8 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,2, 8,8 Гц, 1 H), 7,18 (dd, J = 1,7, 9,0 Гц, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,70 (d, J	F AC15 BC46

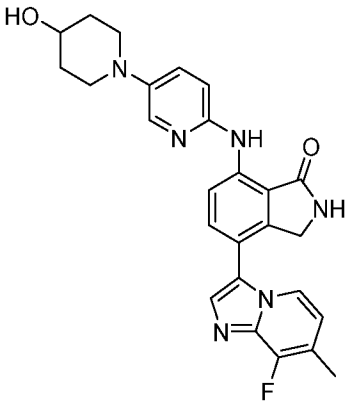
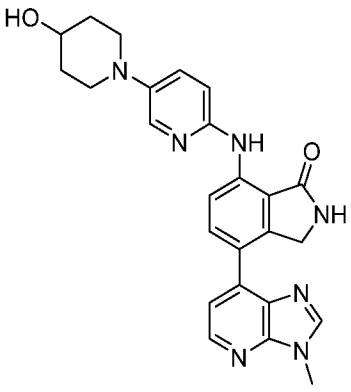
				= 3,0 Гц, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,67-3,59 (m, 1 H), 3,49-3,42 (m, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 2,33 (s, 3 H), 1,87-1,81 (m, 2 H), 1,59-1,47 (m, 2 H).	
I-138		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 459 [M+H]+, время удерживания = 2,09 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) d 9,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 8,52 (dd, J=5,4, 7,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J=3,0 Гц, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,71 (d, J=9,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=2,7, 9,7 Гц, 1H), 7,47 (dd, J=3,0, 8,9 Гц, 1H), 7,14 (dt, J=2,5, 7,4 Гц, 1H), 6,97 (d, J=8,9 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,69 - 3,61 (m, 1H), 3,52 - 3,45 (m, 2H), 2,89 - 2,81 (m, 2H), 1,90 - 1,82 (m, 2H), 1,59 - 1,48 (m, 2H).	F AC15 BC80
I-139		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,57 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) d 9,91 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,34 (d, J=5,4 Гц, 1H), 8,05 (d, J=2,7 Гц, 1H), 7,56 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,46 (dd, J=2,7, 8,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J=5,4 Гц, 1H), 7,03 (d, J=9,4 Гц, 1H), 6,90 (d, J=3,6 Гц, 1H), 4,72 - 4,68 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,67 - 3,60 (m, 1H), 3,51 - 3,46 (m, 2H), 2,84 (ddd, J=3,5, 9,5, 12,5 Гц, 2H), 1,87 - 1,83 (m, 2H), 1,56 - 1,46 (m, 2H).	A AC15 BC26

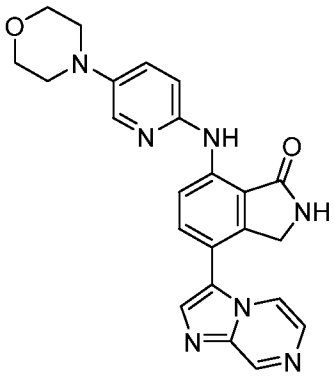
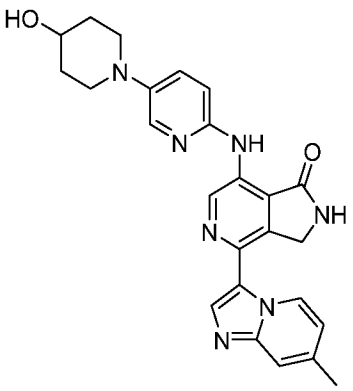
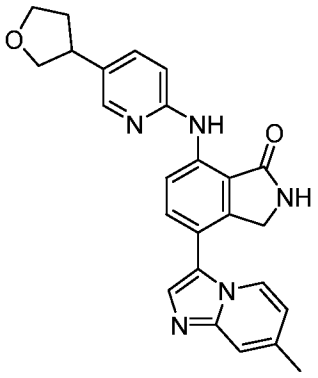
I-140		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-[7-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 509 [M+H]+, время удерживания = 3,84 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,86 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 2 H), 8,18 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,17 (dd, J = 1,9, 7,4 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,70 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,68-3,59 (m, 1 H), 3,51-3,43 (m, 2 H), 2,88-2,79 (m, 2 H), 1,89-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC81
I-141		7-[[5-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(2-фенил-1H-индол-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 516 [M+H]+, время удерживания = 2,61 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,75 (s, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,12 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,60-7,44 (m, 7 H), 7,42-7,38 (m, 1 H), 7,28-7,22 (m, 1 H), 7,13-7,09 (m, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 3,28-3,25 (m, 4 H), 2,83 (s, 4 H), 2,51 (s, 3 H).	G AC15 BC82
I-142		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метоксиимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 471 [M+H]+, время удерживания = 2,19 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,85 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,82 (d, J = 1,9 Гц, 1 H), 7,78 (t, J = 4,3 Гц, 2 H), 7,60 (d, J = 9,7 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,10 (dd, J = 2,3, 9,7 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,78 (s, 3 H), 3,66-3,63 (m, 1 H), 3,50-3,43 (m, 2 H), 2,87-2,79 (m, 2 H), 1,88-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC82

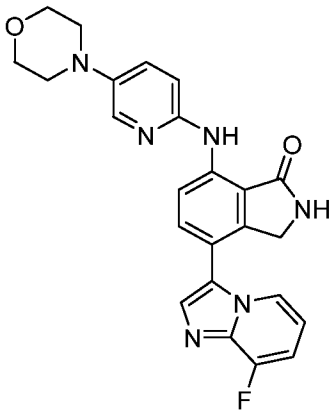
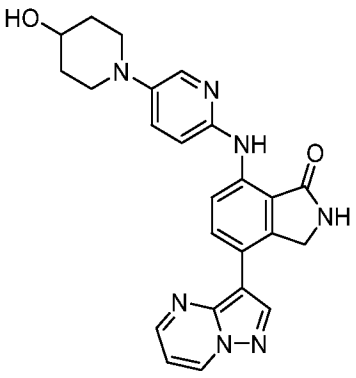
I-143		4-(6,8-дигидро-5H-имидазо[2,1-c][1,4]оксазин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 447 [M+H]+, время удерживания = 1,87 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,78 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,56 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,19 (s, 1 H), 6,92 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,83 (s, 2 H), 4,70 (d, J = 3,8 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,00 (s, 4 H), 3,66-3,59 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 1,89-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC57
I-144		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(7-метилпирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,11 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,99-6,96 (m, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 4,74-4,71 (m, 1 H), 3,87 (s, 3 H), 3,64 (s, 1 H), 3,53-3,45 (m, 2 H), 2,89-2,81 (m, 2 H), 1,90-1,82 (m, 2 H), 1,59-1,48 (m, 2 H).	F AC15 BC57
I-145		4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,66 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,91 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,35 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,52-7,48 (m, 2 H), 7,03 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,89 (dd, J = 1,6, 6,4 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,82 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,15 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,44 (s, 3 H).	F AC4 BC26

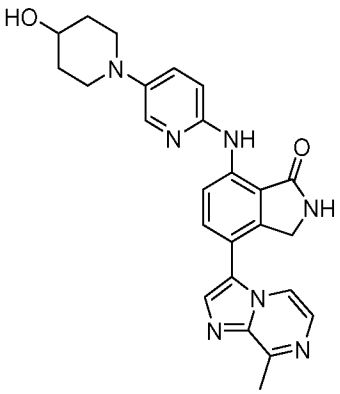
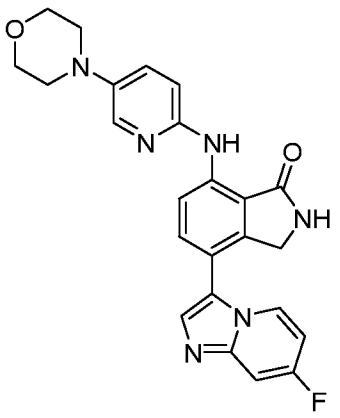
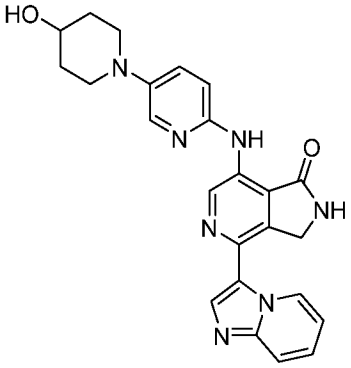
I-146		N-этил-2-метил-2-[6-[[7-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]-3-пиридил]пропанамид	Способ AcHSSC18, m/z = 469 [M+H]+, время удерживания = 3,61 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,20 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 8,37 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J = 2,6, 8,6 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,50 (t, J = 5,7 Гц, 1 H), 7,31 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 6,52 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,12 (dq, J = 5,7, 7,1 Гц, 2 H), 1,53 (s, 6 H), 1,03 (t, J = 7,1 Гц, 3 H).	F AC4 BC26
I-147		7-[[6-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 3,97 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,00 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,37 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 7,78 (d, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,63 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,50 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,31 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 6,52 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 6,42 (d, J = 7,9 Гц, 1 H), 6,26 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 4,74 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,08 (dt, J = 4,8, 8,9 Гц, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,81-3,74 (m, 1 H), 3,24-3,14 (m, 2 H), 1,92-1,84 (m, 2 H), 1,52-1,42 (m, 2 H).	F AC28 BC26

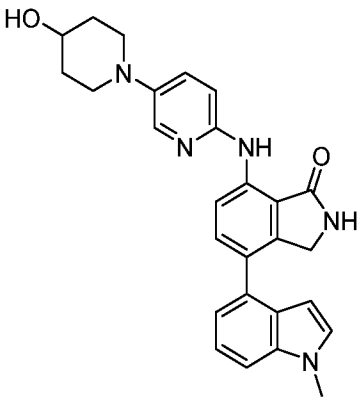
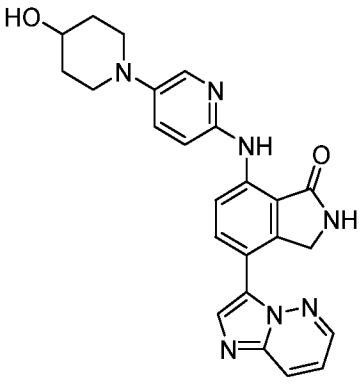
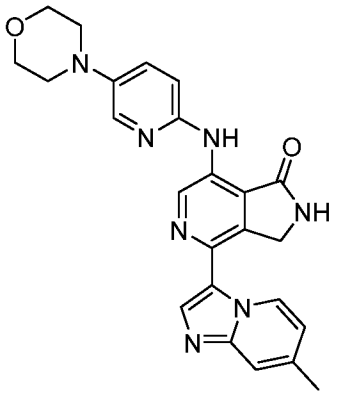
I-148		4-(7-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[(5-метилсульфонил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 434 [M+H]+, время удержания = 2,58 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,65 (s, 1 H), 9,03 (s, 1 H), 8,82 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,44 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,16 (dd, J = 2,6, 8,4 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,89 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,58 (s, 1 H), 7,27 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,33 (s, 3 H), 2,48 (s, 3 H).	F AC21 BC45
I-149		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-[8-(трифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 509 [M+H]+, время удержания = 2,95 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,91 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 7,5 Гц, 1 H), 8,61 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,83 (d, J = 7,5 Гц, 1 H), 7,76 (d, J = 10,3 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,5, 9,0 Гц, 1 H), 7,12 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,72-3,64 (m, 1 H), 3,55-3,49 (m, 2 H), 2,93-2,87 (m, 2 H), 1,93-1,88 (m, 2 H), 1,62-1,52 (m, 2 H).	F AC15 BB85
I-150		N-циклопропил-3-[7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксамид	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удержания = 2,43 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,73 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,41 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 8,18 (d, J = 4,4 Гц, 1 H), 7,97 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,72 (s, 1 H), 7,42 (td, J = 1,4, 9,1 Гц, 2 H), 6,89 (d, J = 9,7 Гц, 1 H), 4,69 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 4,55 (d, J = 18,3 Гц, 1 H), 4,34 (d, J = 17,4 Гц, 1 H), 4,28 (dd, J = 5,8, 12,5 Гц, 1 H), 4,09 (dd, J = 10,1, 12,7 Гц, 1 H), 3,66-3,59 (m, 1 H), 3,46-3,40 (m, 2 H), 2,12-2,06 (m, 1 H), 1,87-1,78 (m, 3 H),	F AC15 BC6

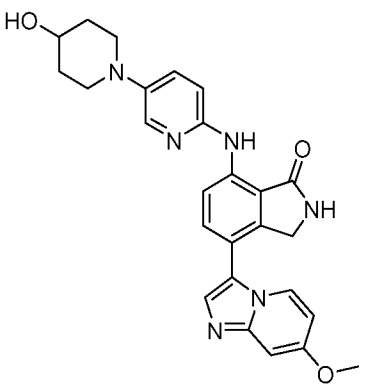
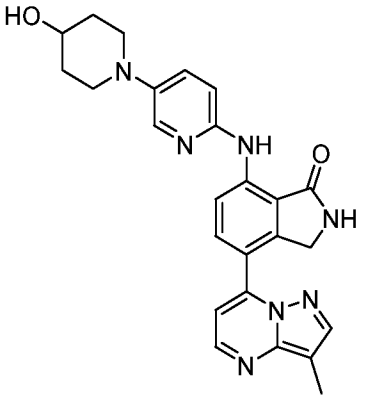
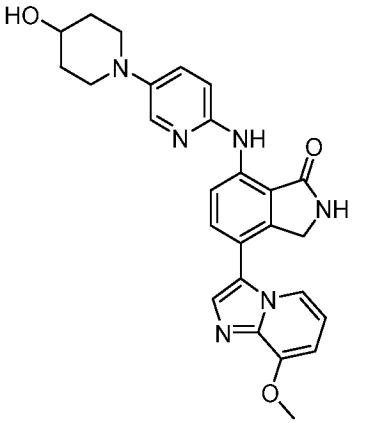
				1,57-1,49 (m, 2 H), 0,68-0,63 (m, 2 H), 0,48-0,42 (m, 2 H).	
I-151		4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 473 [M+H]+, время удерживания = 2,29 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,84 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,15 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,9, 8,9 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 6,84 (t, J = 6,9 Гц, 1 H), 4,71 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,46 (dt, J = 4,1, 8,2 Гц, 2 H), 2,83 (ddd, J = 11,2, 11,2, 3,9 Гц, 2 H), 2,34 (d, J = 2,2 Гц, 3 H), 1,90-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC86
I-152		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(3-метилимидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 3,04 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,00 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,52 (s, 1 H), 8,47 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 3,2, 9,1 Гц, 1 H), 7,46 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,73 (d, J = 3,8 Гц, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,94 (s, 3 H), 3,71-3,64 (m, 1 H), 3,55-3,47 (m, 2 H), 2,92-2,83 (m, 2 H), 1,93-1,86 (m, 2 H), 1,62-1,52 (m, 2 H).	F AC15 BC86

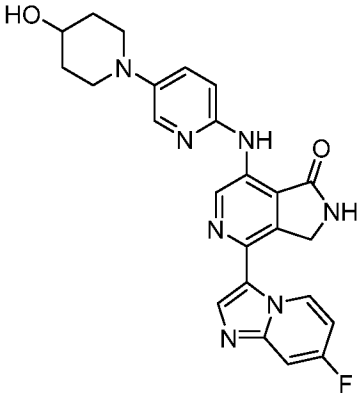
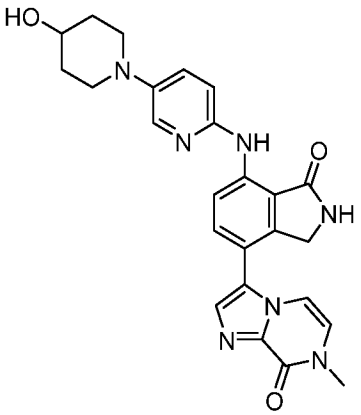
I-153		4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 428 [M+H]+, время удерживания = 2,8 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,95 (s, 1 H), 9,20 (d, J = 1,4 Гц, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,51 (dd, J = 1,3, 4,8 Гц, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,97 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 7,81 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 3,3, 9,3 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,82 (t, J = 4,4 Гц, 4 H), 3,15 (t, J = 4,4 Гц, 4 H).	F AC10 BC52
I-154		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,31 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,88 (s, 1 H), 9,78 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 9,26 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,51-7,49 (m, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,9, 8,9 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,94 (dd, J = 1,8, 7,2 Гц, 1 H), 4,73 (s, 3 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,47 (td, J = 4,6, 12,3 Гц, 2 H), 2,87-2,80 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,90-1,82 (m, 2 H), 1,59-1,48 (m, 2 H).	A AC15 BC4
I-155		4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-ТГФ-3-ил-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 426 [M+H]+, время удерживания = 2,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,11 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 8,34 (d, J = 6,4 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,9, 8,2 Гц, 1 H), 7,49 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,85 (dd, J = 1,5, 7,1 Гц, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,08 (t, J = 8,1 Гц, 1 H), 4,02 (dt, J = 4,7, 8,2 Гц, 1 H), 3,87 (q, J = 7,7 Гц, 1 H), 3,60 (t,	F AC22 BC45

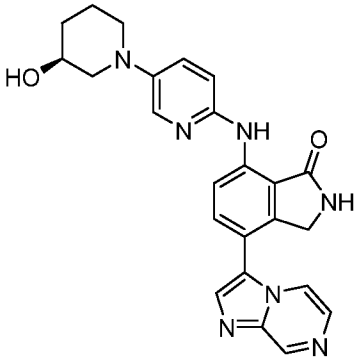
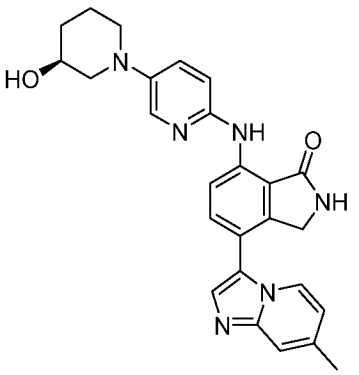
				J = 7,9 Гц, 1 H), 3,47-3,39 (m, 1 H), 2,44 (s, 3 H), 2,41-2,32 (m, 1 H), 1,98 (dq, J = 12,2, 8,0 Гц, 1 H).	
I-156		4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 445 [M+H]+, время удерживания = 2,9 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,93 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,63 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 2,1 Гц, 1 H), 7,94 (s, 1 H), 7,76 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J = 3,7, 9,0 Гц, 1 H), 7,26 (dd, J = 7,9, 11,6 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 6,99-6,93 (m, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,82 (t, J = 5,1 Гц, 4 H), 3,15 (t, J = 5,1 Гц, 4 H).	F AC10 BC60
I-157		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-пиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 2,52 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,81 (s, 1 H), 9,20 (dd, J = 1,6, 7,0 Гц, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,67 (dd, J = 1,8, 4,0 Гц, 1 H), 8,55 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,16 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,14 (dd, J = 4,0, 7,0 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,72-4,71 (m, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 3,66-3,60 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 2 H), 2,86-2,77 (m, 2 H), 1,89-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC71

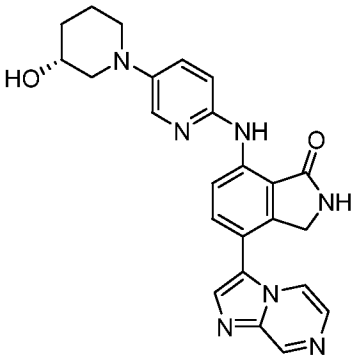
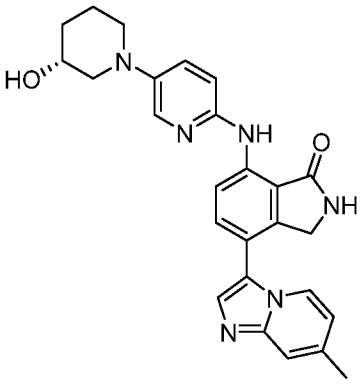
I-158		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,27 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,87 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 4,7 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 4,2 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,4, 9,1 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 9,9 Гц, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,68-3,59 (m, 1 H), 3,47 (dt, J = 3,7, 9,0 Гц, 2 H), 2,87-2,79 (m, 5 H), 1,87-1,81 (m, 2 H), 1,57-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC87
I-159		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 445 [M+H]+, время удерживания = 2,53 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,90 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,51 (dd, J = 5,8, 7,8 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J = 2,5, 10,0 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J = 2,5, 9,0 Гц, 1 H), 7,12 (dt, J = 2,7, 7,7 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,78 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 3,10 (t, J = 4,5 Гц, 4 H).	F AC10 BC80
I-160		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 2,11 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,90 (s, 1 H), 9,88 (td, J = 1,1, 7,0 Гц, 1 H), 9,40 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,09 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,74 (td, J = 1,1, 9,1 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,2, 9,0 Гц, 1 H), 7,42 (ddd, J = 1,3, 6,7, 9,0 Гц, 1 H), 7,10 (dt, J = 1,3, 6,9 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,73 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 3,69-3,61 (m, 1 H),	A AC15 BC42

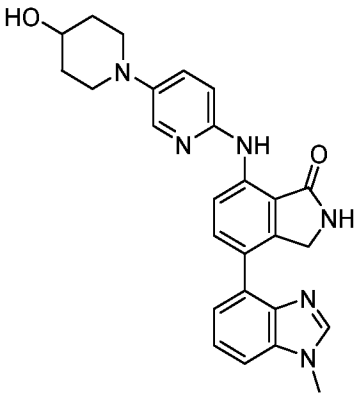
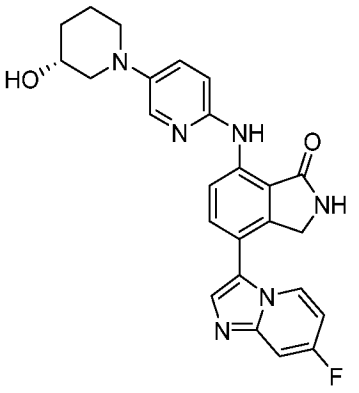
				3,49 (td, J = 4,6, 12,5 Гц, 2 H), 2,88-2,81 (m, 2 H), 1,90-1,84 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	
I-161		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилиндол-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 3,45 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,83 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 3,2, 8,6 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,90 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,71 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,04 (t, J = 4,3 Гц, 4 H), 2,36 (s, 3 H).	F AC15 BC66
I-162		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 2,29 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,83 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 3,2, 8,6 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,90 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,71 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,04 (t, J = 4,3 Гц, 4 H), 2,36 (s, 3 H).	F AC15 BC43
I-163		4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 2,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,83 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,34 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 7,40 (dd, J = 3,2, 8,6 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,90 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,71 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,04 (t, J = 4,3 Гц, 4 H), 2,36 (s, 3 H).	C AC10 BC4

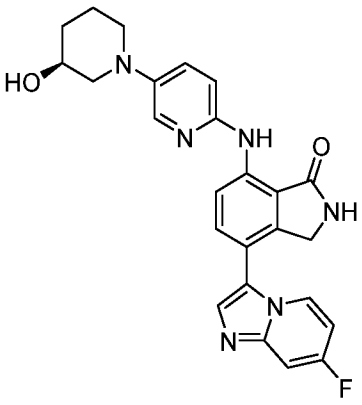
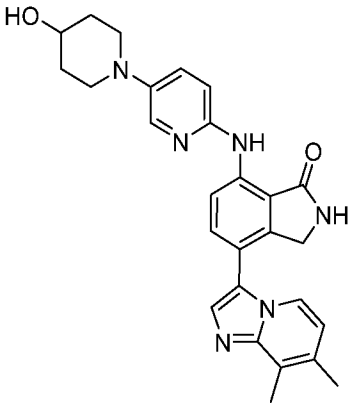
I-164		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(7-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 471 [M+H]+, время удерживания = 2,19 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,82 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,23 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 9,2 Гц, 2 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 6,94 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,65 (dd, J = 2,5, 7,5 Гц, 1 H), 4,70 (d, J = 4,1 Гц, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,67-3,60 (m, 1 H), 3,50-3,42 (m, 2 H), 2,87-2,78 (m, 2 H), 1,89-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC88
I-165		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-7-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,87 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,03 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,54-8,50 (m, 2 H), 8,13 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,98 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,16 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,71 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,67-3,61 (m, 1 H), 3,52-3,46 (m, 2 H), 2,89-2,80 (m, 2 H), 2,36 (s, 3 H), 1,89-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC89
I-166		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(8-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 471 [M+H]+, время удерживания = 2,1 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,83 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,95 (d, J = 6,5 Гц, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,66 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,85 (dd, J = 7,2, 7,2 Гц, 1 H), 6,73 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 4,73-4,70 (m, 1 H), 4,37 (s, 2	F AC15 BC90

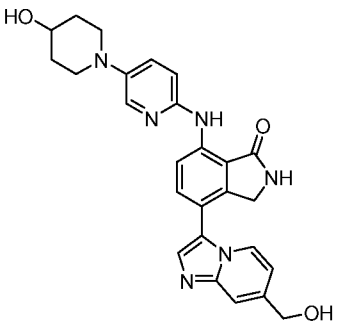
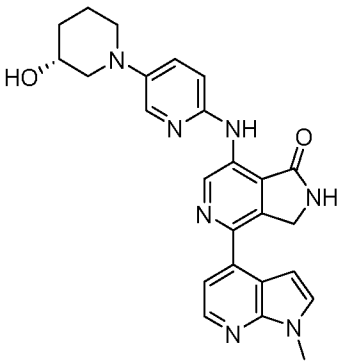
				H), 3,98 (s, 3 H), 3,67-3,61 (m, 1 H), 3,50-3,43 (m, 2 H), 2,87-2,79 (m, 2 H), 1,89-1,81 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	
I-167		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 460 [M+H]+, время удерживания = 2,28 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,93 (dd, J = 6,5, 7,4 Гц, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,7, 10,3 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,13 (td, J = 3,9, 10,3 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,73-4,68 (m, 3 H), 3,62 (dq, J = 4,4, 8,6 Гц, 1 H), 3,50-3,41 (m, 2 H), 2,82 (ddd, J = 3,2, 9,7, 12,4 Гц, 2 H), 1,88-1,80 (m, 2 H), 1,57-1,46 (m, 2 H).	A AC15 BC91
I-168		3-[7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]-7-метил-имидазо[1,2-a]пиразин-8-он	Способ AcHSS C18, m/z = 472 [M+H]+, время удерживания = 2,24 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,93 (dd, J = 6,5, 7,4 Гц, 1 H), 9,85 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,7, 10,3 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,13 (td, J = 3,9, 10,3 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,73-4,68 (m, 3 H), 3,62 (dq, J = 4,4, 8,6 Гц, 1 H), 3,50-3,41 (m, 2 H), 2,82 (ddd, J = 3,2, 9,7, 12,4 Гц, 2 H), 1,88-1,80 (m, 2 H), 1,57-1,46 (m, 2 H).	F AC15 BC92

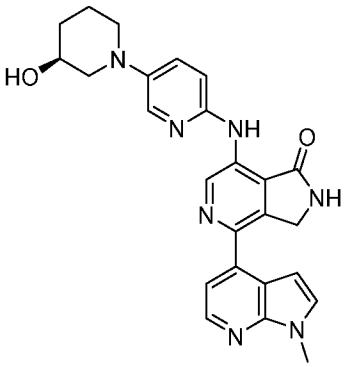
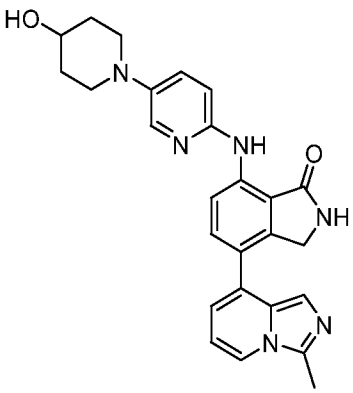
I-169		7-[[5-[(3S)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 3,03 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 9,14 (d, J = 1,3 Гц, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,45 (dd, J = 1,5, 4,6 Гц, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,91 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,41 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,85-4,83 (m, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 3,65-3,60 (m, 1 H), 3,50 (dd, J = 3,9, 11,4 Гц, 1 H), 3,41-3,37 (m, 1 H), 2,69-2,61 (m, 1 H), 2,55-2,47 (m, 1 H), 2,50 (t, J = 1,8 Гц, 1 H), 1,91-1,86 (m, 1 H), 1,80-1,74 (m, 1 H), 1,62-1,50 (m, 1 H), 1,32-1,21 (m, 1 H).	F AC25 BC52
I-170		7-[[5-[(3S)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,36 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,34 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 7,97 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,91 (dd, J = 1,6, 7,1 Гц, 1 H), 4,83-4,83 (m, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,49 (dd, J = 3,9, 11,5 Гц, 1 H), 2,68-2,60 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 1,91-1,86 (m, 1 H), 1,81-1,74 (m, 1 H), 1,62-1,50 (m, 1 H), 1,32-1,21 (m, 1 H).	F AC25 BC45

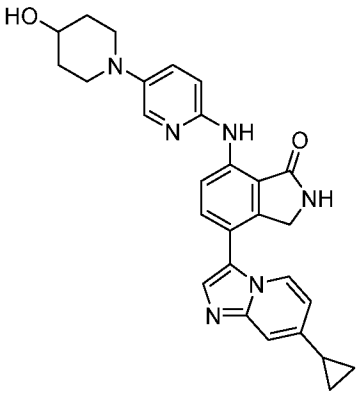
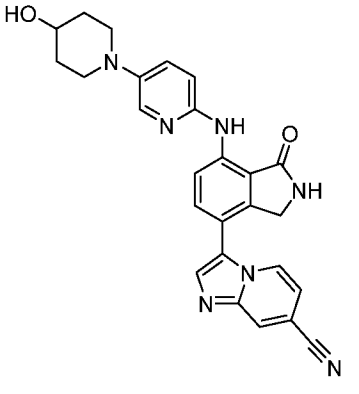
I-171		7-[[5-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 2,47 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) d 9,87 (s, 1H), 9,14 (d, J=1,3 Гц, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,56 (d, J=8,6 Гц, 1H), 8,45 (dd, J=1,5, 4,6 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (d, J=2,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,75 (d, J=8,7 Гц, 1H), 7,42 (dd, J=3,1, 9,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J=9,0 Гц, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,66 - 3,59 (m, 1H), 3,50 (dd, J=4,0, 11,4 Гц, 1H), 3,42 - 3,37 (m, 1H), 2,69 - 2,61 (m, 1H), 1,92 - 1,86 (m, 1H), 1,81 - 1,74 (m, 1H), 1,61 - 1,50 (m, 1H), 1,32 - 1,21 (m, 1H).	F AC26 BC52
I-172		7-[[5-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,35 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 7,97 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,48 (s, 1 H), 7,41 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,94 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,86 (dd, J = 1,5, 7,1 Гц, 1 H), 4,83 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,63 (s, 1 H), 3,49 (dd, J = 4,0, 11,3 Гц, 1 H), 3,40-3,34 (m, 1 H), 3,17 (s, 1 H), 2,68-2,60 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,92-1,86 (m, 1 H), 1,81-1,74 (m, 1 H), 1,61-1,50 (m, 1 H), 1,32-1,21 (m, 1 H).	F AC26 BC45

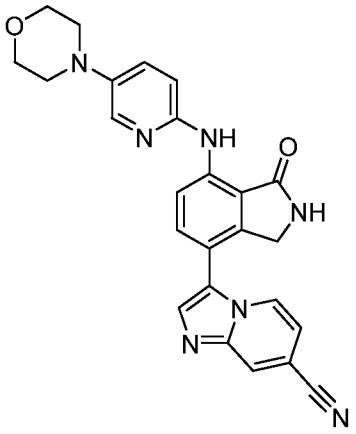
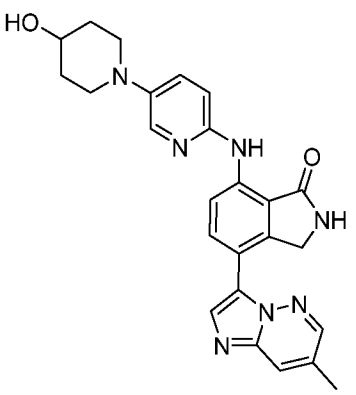
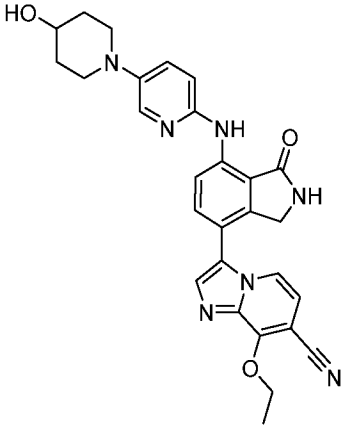
I-173		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилбензимидазол-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 455 [M+H]+, время удержания = 3,5 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,85 (s, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,38 (dd, J = 7,7, 7,7 Гц, 1 H), 7,32 (d, J = 6,5 Гц, 1 H), 6,94 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,70 (d, J = 4,1 Гц, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,67-3,60 (m, 1 H), 3,50-3,42 (m, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 1,89-1,82 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	F AC15 BC93
I-174		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 459 [M+H]+, время удержания = 2,28 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,45 (dd, J = 5,7, 7,6 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,56 (dd, J = 2,5, 9,6 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,4, 8,7 Гц, 1 H), 7,02 (ddd, J = 7,3, 7,3, 2,3 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,69-3,61 (m, 1 H), 3,51 (dd, J = 3,7, 11,8 Гц, 1 H), 3,43-3,40 (m, 1 H), 3,40-3,37 (m, 1 H), 2,67 (ddd, J = 11,4, 11,4, 2,5 Гц, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,5, 12,2 Гц, 1 H), 1,79 (dt, J = 3,6, 8,5 Гц, 1 H), 1,62-1,54 (m, 1 H), 1,34-1,23 (m, 1 H).	F AC26 BC80

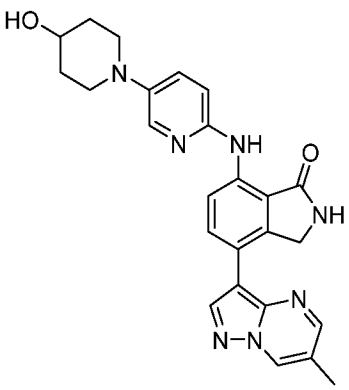
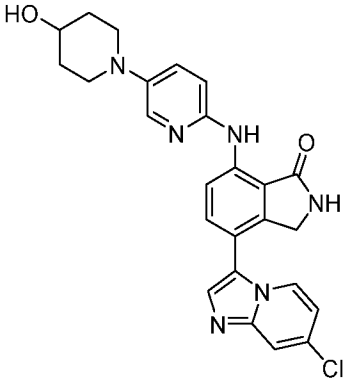
I-175		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(3S)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 459 [M+H]+, время удерживания = 3,53 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,45 (dd, J = 5,7, 7,6 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,56 (dd, J = 2,5, 9,6 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,4, 8,7 Гц, 1 H), 7,02 (ddd, J = 7,3, 7,3, 2,3 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,85 (s, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,69-3,61 (m, 1 H), 3,51 (dd, J = 3,7, 11,8 Гц, 1 H), 3,43-3,40 (m, 1 H), 3,40-3,37 (m, 1 H), 2,67 (ddd, J = 11,4, 11,4, 2,5 Гц, 1 H), 1,91 (dd, J = 4,5, 12,2 Гц, 1 H), 1,79 (dt, J = 3,6, 8,5 Гц, 1 H), 1,62-1,54 (m, 1 H), 1,34-1,23 (m, 1 H).	F AC25 BC80
I-176		4-(7,8-диметилимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 469 [M+H]+, время удерживания = 3,62 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 8,17 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,75 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,2, 9,1 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,82 (d, J = 6,5 Гц, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,71-3,64 (m, 1 H), 3,54-3,46 (m, 2 H), 2,87 (ddd, J = 2,6, 10,0, 12,4 Гц, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 2,38 (s, 3 H), 1,88 (d, J = 14,9 Гц, 2 H), 1,57 (ddt, J = 3,2, 10,5, 11,0 Гц, 2 H).	F AC15 BC5

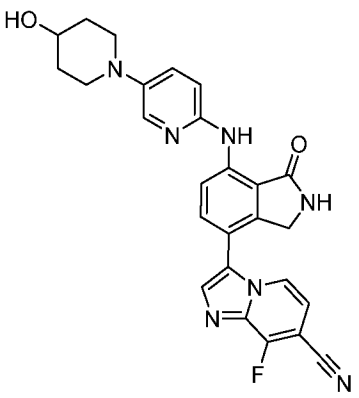
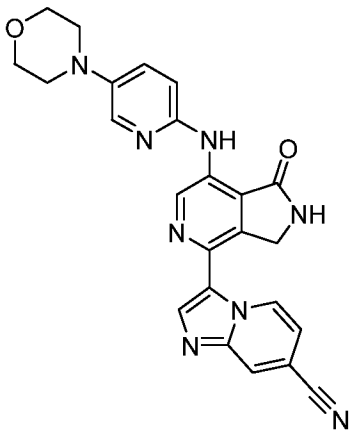
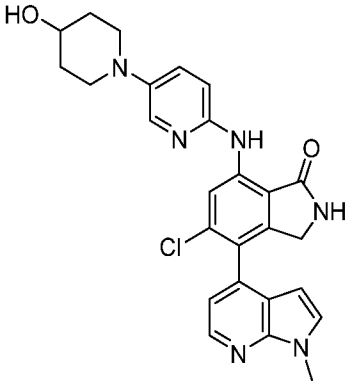
I-177		4-[7-(гидроксиметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 471 [M+H]+, время удерживания = 2,77 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,81 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,76 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,51 (s, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 9,2 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,87 (dd, J = 1,5, 7,2 Гц, 1 H), 5,41 (t, J = 5,8 Гц, 1 H), 4,68 (d, J = 4,2 Гц, 1 H), 4,56 (d, J = 6,2 Гц, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,66-3,58 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 2 H), 2,81 (ddd, J = 2,8, 9,7, 12,4 Гц, 2 H), 1,84 (dd, J = 4,4, 13,4 Гц, 2 H), 1,57-1,46 (m, 2 H).	F AC15 BC94
I-178		7-[[5-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,78 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,93-9,92 (m, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 9,17-9,15 (m, 1 H), 8,37-8,35 (m, 1 H), 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,07-7,04 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,87-4,84 (m, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,71-3,62 (m, 1 H), 3,54 (dd, J = 4,0, 11,4 Гц, 1 H), 3,45-3,39 (m, 1 H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,58-2,54 (m, 1 H), 1,94-1,88 (m, 1 H), 1,83-1,77 (m, 1 H), 1,64-1,53 (m, 1 H), 1,35-1,24 (m, 1 H).	C AC26 BC26

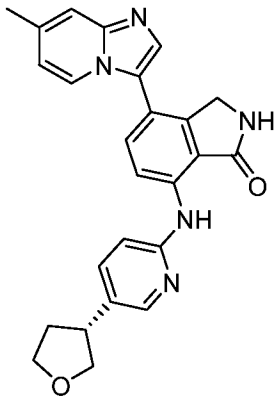
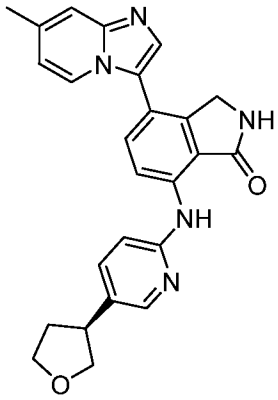
I-179		7-[[5-[(3S)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,77 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,93-9,92 (m, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 9,18-9,16 (m, 1 H), 8,37-8,35 (m, 1 H), 8,06-8,04 (m, 1 H), 7,58-7,57 (m, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 7,07-7,04 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 4,86 (d, J = 4,1 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,71-3,62 (m, 1 H), 3,54 (dd, J = 4,0, 11,4 Гц, 1 H), 3,46-3,41 (m, 1 H), 2,72-2,64 (m, 1 H), 2,57-2,53 (m, 1 H), 1,94-1,87 (m, 1 H), 1,83-1,76 (m, 1 H), 1,65-1,52 (m, 1 H), 1,35-1,24 (m, 1 H).	H AC25 BC26
I-180		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(3-метилимидазо[1,5-a]пиридин-8-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,1 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,53 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 8,12 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,76 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 2,9, 8,7 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 6,91 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 6,79 (t, J = 7,1 Гц, 1 H), 4,74 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,71-3,64 (m, 1 H), 3,53-3,48 (m, 2 H), 2,87 (ddd, J = 2,6, 10,1, 12,3 Гц, 2 H), 2,67 (s, 3 H), 1,90 (dd, J = 3,9, 12,8 Гц, 2 H), 1,62-1,52 (m, 2 H).	F AC15 BC95

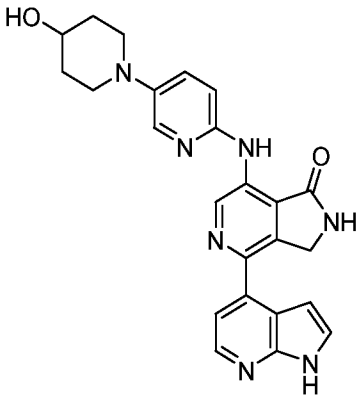
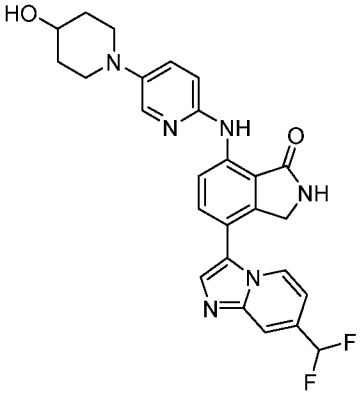
I-181		4-(7-циклопропилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 481 [M+H]+, время удерживания = 2,36 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,77 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,4, 8,7 Гц, 1 H), 7,41 (s, 1 H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,70 (dd, J = 1,8, 7,3 Гц, 1 H), 4,74 (d, J = 4,2 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,71-3,64 (m, 1 H), 3,54-3,46 (m, 2 H), 2,87 (ddd, J = 2,8, 9,4, 12,5 Гц, 2 H), 2,09 (ddd, J = 5,2, 8,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,89 (dd, J = 4,1, 12,7 Гц, 2 H), 1,62-1,51 (m, 2 H), 1,07 (ddd, J = 4,3, 6,5, 8,1 Гц, 2 H), 0,85 (ddd, J = 4,7, 4,7, 6,8 Гц, 2 H).	F AC15 BC96
I-182		3-[7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил	Способ AcHSS C18, m/z = 466 [M+H]+, время удерживания = 2,53 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,57-8,51 (m, 2 H), 8,43 (s, 1 H), 8,14 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,74-7,71 (m, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,20 (dd, J = 1,7, 7,2 Гц, 1 H), 6,97-6,93 (m, 1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,64-3,60 (m, 1 H), 3,49-3,43 (m, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 1,86-1,81 (m, 2 H), 1,56-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC76

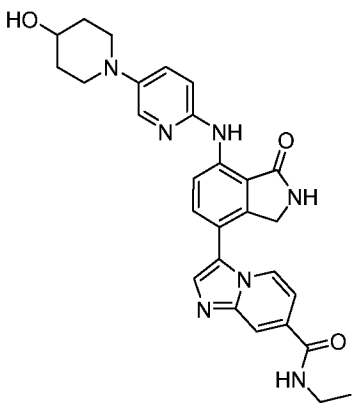
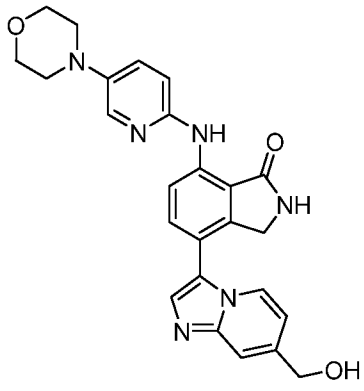
I-183		3-[7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил	Способ AcHSSC18, m/z = 452 [M+H]+, время удерживания = 3,23 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,54 (dd, J = 0,9, 7,2 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 1,0, 1,7 Гц, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,22 (dd, J = 1,7, 7,2 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,78 (t, J = 5,1 Гц, 4 H), 3,11 (t, J = 4,5 Гц, 4 H).	F AC10 BC76
I-184		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,3 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 2,0 Гц, 1 H), 8,47 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,09 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,02-7,99 (m, 3 H), 7,44 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 3,67-3,59 (m, 1 H), 3,48-3,42 (m, 2 H), 2,88-2,79 (m, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 1,88-1,80 (m, 2 H), 1,57-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC97
I-185		8-этокси-3-[7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил	Способ BicarbBEHC18, m/z = 510 [M+H]+, время удерживания = 4,16 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,10 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 5,07 (q, J = 7,1 Гц, 2 H), 4,68 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,66-3,59 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 1,87-	F AC15 BC98 Ву-продукт из синтеза I-188 (SnAr из 8-F промывали этанолом)

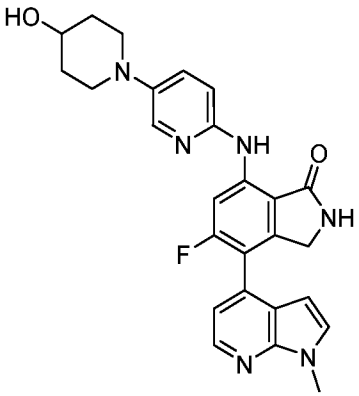
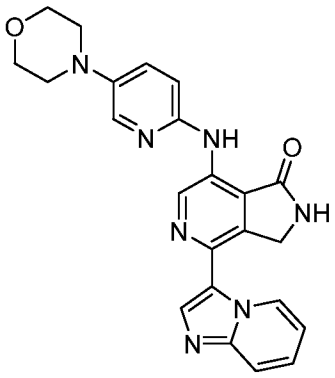
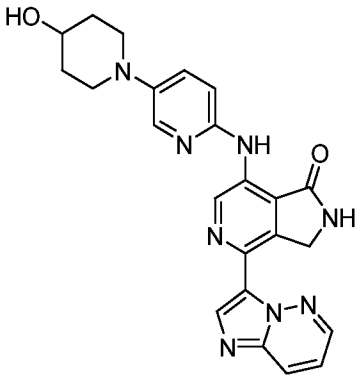
				1,80 (m, 2 H), 1,56-1,46 (m, 2 H), 1,42 (dd, J = 6,9, 6,9 Гц, 3 H).	
I-186		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 2,84 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,80 (s, 1 H), 9,04 (dd, J = 1,2, 2,1 Гц, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 2,1 Гц, 1 H), 8,44 (t, J = 4,3 Гц, 2 H), 8,18-8,15 (m, 1 H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,95-6,91 (m, 1 H), 4,70 (d, J = 4,1 Гц, 1 H), 4,64-4,62 (m, 2 H), 3,66-3,60 (m, 1 H), 3,53-3,42 (m, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 2,39-2,38 (m, 3 H), 1,88-1,82 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	F AC15 BC70
I-187		4-(7-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 475 [M+H]+, время удерживания = 2,34 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,51 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 8,12 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,95 (dd, J = 1,0, 2,1 Гц, 1 H), 7,81 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,55 (dd, J = 3,2, 8,9 Гц, 1 H), 7,09 (dd, J = 2,1, 7,0 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,80 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 3,78-3,70 (m, 1 H), 3,61-3,53 (m, 2 H), 2,94 (ddd, J = 2,9, 9,9, 12,6 Гц, 2 H), 1,99-1,93 (m, 2 H), 1,68-1,58 (m, 2 H).	F AC15 BC99

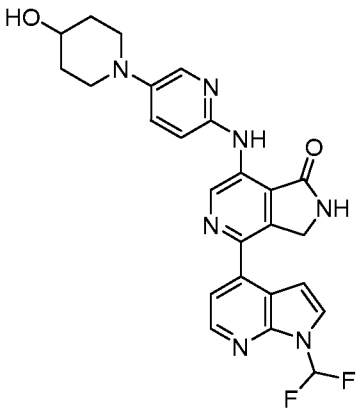
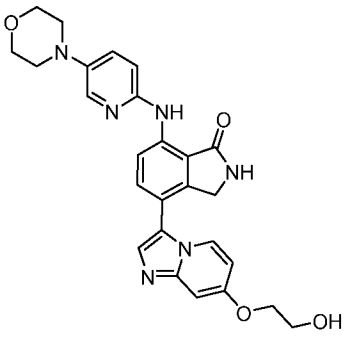
I-188		8-фтор-3-[7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил	Способ AcHSSC18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,94 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,37 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,22 (dd, J = 5,8, 7,1 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,69 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,65-3,58 (m, 1 H), 3,49-3,42 (m, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 1,87-1,81 (m, 2 H), 1,56-1,46 (m, 2 H).	F AC15 BC98
I-189		3-[7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]-1-оксо-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбонитрил	Способ BicarbBEHC18, m/z = 453 [M+H]+, время удерживания = 3,85 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (dd, J = 0,9, 7,4 Гц, 1 H), 9,96 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,51 (dd, J = 1,0, 1,8 Гц, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J = 1,8, 7,4 Гц, 1 H), 7,09 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,81 (s, 2 H), 3,79 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 3,13 (t, J = 4,8 Гц, 4 H).	A AC10 BC10
I-190		5-хлор-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 489 [M+H]+, время удерживания = 3,84 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,79 (s, 1 H), 8,73 (s, 2 H), 8,36 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,57 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,0, 9,5 Гц, 1 H), 7,14 (d, J = 4,5 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 6,21 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 4,71 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 4,19 (d, J = 18,0 Гц, 1 H), 3,95 (d, J = 17,6 Гц, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,67-3,60 (m, 1 H), 3,50 (td, J = 4,5, 11,8	H AC15 BC26

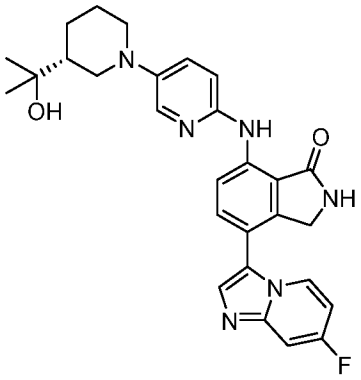
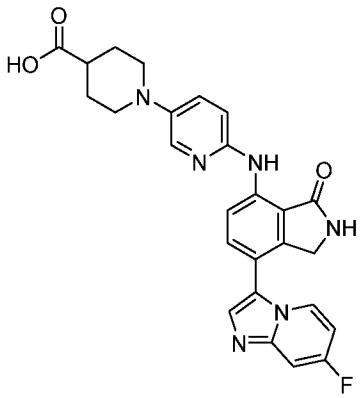
				Гц, 2 H), 2,85 (ddd, J = 2,9, 9,7, 12,1 Гц, 2 H), 1,84 (dd, J = 3,8, 13,0 Гц, 2 H), 1,52 (tdd, J = 4,7, 12,1, 12,1 Гц, 2 H).	
I-191	 Изомер 1 – сделан из однокомпонентного AC22	(R)-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 426 [M+H]+, время удерживания = 2,83 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,13 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 10,3 Гц, 1 H), 8,39 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,4, 8,0 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 6,93 (dd, J = 1,6, 7,2 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,09 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,02 (ddd, J = 8,2, 8,2, 4,5 Гц, 1 H), 3,87 (ddd, J = 7,7, 7,7, 7,7 Гц, 1 H), 3,60 (t, J = 8,1 Гц, 1 H), 3,49-3,45 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,42-2,31 (m, 1 H), 2,03-1,94 (m, 1 H).	F AC22 BC45
I-192	 Изомер 2 – сделан из однокомпонентного AC22	(S)-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 426 [M+H]+, время удерживания = 2,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,13 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 10,3 Гц, 1 H), 8,39 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,4, 8,0 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,05 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 6,93 (dd, J = 1,6, 7,2 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,09 (t, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,02 (ddd, J = 8,2, 8,2, 4,5 Гц, 1 H), 3,87 (ddd, J = 7,7, 7,7, 7,7 Гц, 1 H), 3,60 (t, J = 8,1 Гц, 1 H), 3,49-3,45 (m, 1 H), 2,47 (s, 3 H), 2,42-2,31 (m, 1 H), 2,03-1,94 (m, 1 H).	F AC22 BC45

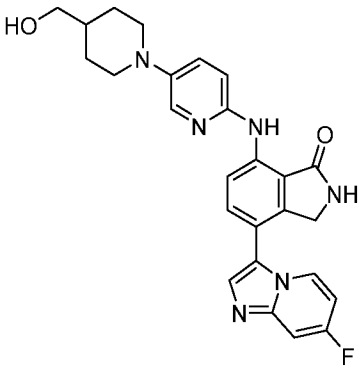
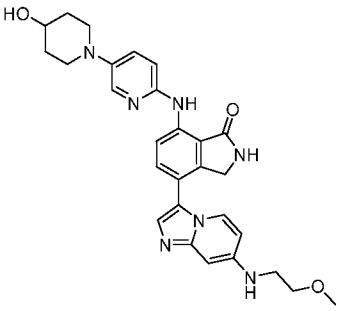
I-193		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирролo[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 2,16 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 11,74-11,70 (m, 1 H), 9,92 (s, 1 H), 9,50-9,49 (m, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,31 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,53-7,45 (m, 2 H), 7,35 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,06-7,02 (m, 1 H), 6,91 (dd, J = 1,9, 3,4 Гц, 1 H), 4,73-4,71 (m, 3 H), 3,67-3,61 (m, 1 H), 3,53-3,47 (m, 2 H), 2,89-2,81 (m, 2 H), 1,89-1,82 (m, 2 H), 1,58-1,48 (m, 2 H).	A SC15 BC25
I-194		4-[7-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 491 [M+H]+, время удерживания = 2,32 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,59 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,11 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,79 (d, J = 10,1 Гц, 1 H), 7,58 (dd, J = 2,6, 8,9 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J = 1,8, 7,6 Гц, 1 H), 7,28 (t, J = 55,3 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,37 (s, 1 H), 3,72-3,65 (m, 1 H), 3,55-3,48 (m, 2 H), 2,99-2,94 (m, 2 H), 1,92-1,87 (m, 2 H), 1,63-1,53 (m, 2 H).	F AC15 BC101

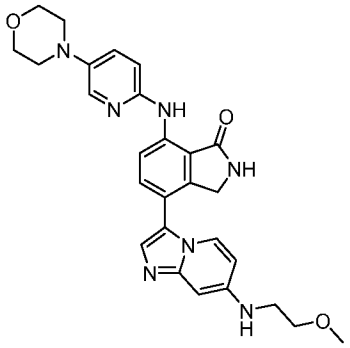
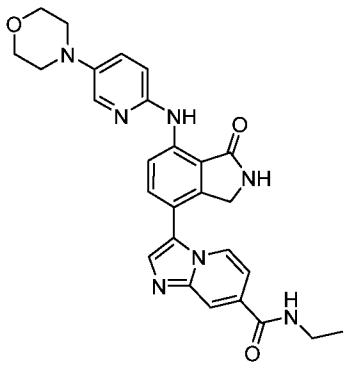
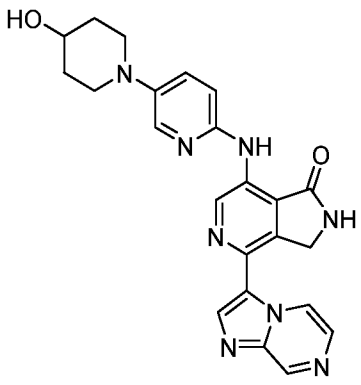
I-195		N-этил-3-[7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]имидазо[1,2-а]пиридин-7-карбоксамид	Способ BicarbBEHC18, m/z = 512 [M+H]+, время удерживания = 2,99 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,69 (t, J = 5,6 Гц, 1 H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,44 (d, J = 6,6 Гц, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,36 (dd, J = 1,8, 7,3 Гц, 1 H), 6,94 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,68 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,65-3,59 (m, 1 H), 3,49-3,41 (m, 2 H), 3,37-3,28 (m, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 1,87-1,80 (m, 2 H), 1,56-1,46 (m, 2 H), 1,16 (dd, J = 7,2, 7,2 Гц, 3 H).	F SV15 BC7
I-196		4-[7-(гидроксиметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 457 [M+H]+, время удерживания = 2,38 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,35 (d, J = 7,9 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,55 (s, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,2, 8,8 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,87 (dd, J = 1,6, 7,2 Гц, 1 H), 5,46 (t, J = 5,4 Гц, 1 H), 4,59 (d, J = 5,2 Гц, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,77 (t, J = 4,4 Гц, 4 H), 3,1((t, J = 4,6 Гц, 4 H)	F AC10 BC94

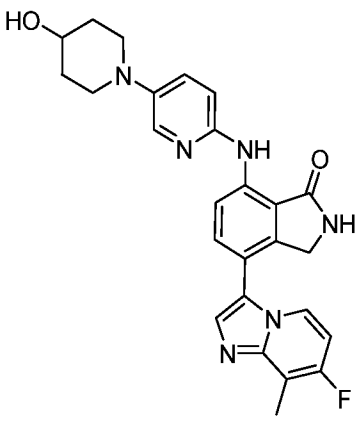
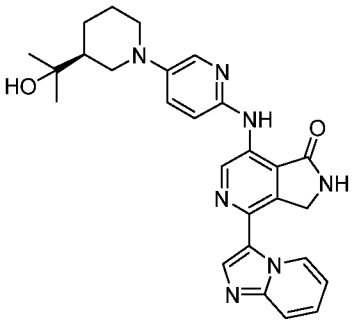
I-197		5-фтор-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 473 [M+H]+, время удерживания = 4,07 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,73 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 14,1 Гц, 1 H), 8,34 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,57 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 2,9, 8,9 Гц, 1 H), 7,24 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,29 (dd, J = 2,5, 3,6 Гц, 1 H), 4,71 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 4,31 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,68-3,59 (m, 1 H), 3,52-3,44 (m, 2 H), 2,84 (ddd, J = 2,7, 10,1, 12,6 Гц, 2 H), 1,85 (dd, J = 4,0, 13,3 Гц, 2 H), 1,52 (ddt, J = 3,7, 10,6, 11,0 Гц, 2 H).	I AC15 BC26
I-198		4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 428 [M+H]+, время удерживания = 2,68 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 9,83 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,14-8,05 (m, 3 H), 7,66-7,62 (m, 2 H), 7,20 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,81 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,19 (t, J = 4,4 Гц, 4 H).	Hc AC10 BC11
I-199		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 443 [M+H]+, время удерживания = 2,14 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 9,42 (s, 1 H), 9,10 (s, 1 H), 8,63 (dd, J = 1,6, 4,4 Гц, 1 H), 8,26 (dd, J = 1,9, 9,6 Гц, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,34 (dd, J = 4,3, 9,5 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 4,72 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,68-3,60 (m, 1 H), 3,49 (td, J = 4,3, 12,4 Гц, 2 H), 2,85 (ddd, J = 3,1, 9,9, 12,9 Гц, 2 H),	Hc AC15 BC102

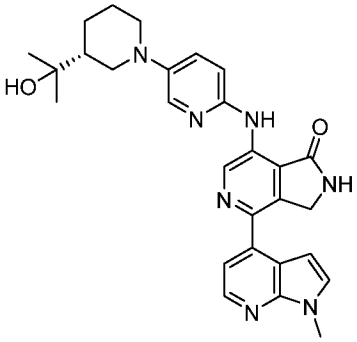
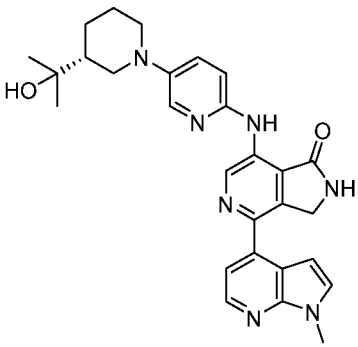
				1,86 (dd, J = 3,8, 13,3 Гц, 2 H), 1,53 (ddt, J = 3,7, 10,6, 11,1 Гц, 2 H).	
I-200		4-[1-(дифторметил)пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил]-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 492 [M+H]+, время удерживания = 3,7 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,99 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,50 (d, J = 5,9 Гц, 1 H), 8,25 (t, J = 60,3 Гц, 1 H), 8,12 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,92 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,64 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 4,0 Гц, 1 H), 7,10 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,82 (s, 2 H), 4,75 (d, J = 4,1 Гц, 1 H), 3,73-3,65 (m, 1 H), 3,58-3,50 (m, 2 H), 2,90 (ddd, J = 2,7, 10,0, 12,6 Гц, 2 H), 1,90 (dd, J = 3,3, 13,2 Гц, 2 H), 1,62-1,52 (m, 2 H).	A AC15 BC103
I-201		4-[7-(2-гидроксиэтокси)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 2,43 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,29 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 2,9, 9,2 Гц, 1 H), 7,09 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,03 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,71 (dd, J = 2,8, 7,6 Гц, 1 H), 4,99 (t, J = 5,6 Гц, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,16 (t, J = 4,9 Гц, 2 H), 3,85-3,80 (m, 6 H), 3,14 (t, J = 4,9 Гц, 4 H).	F AC10 BC106

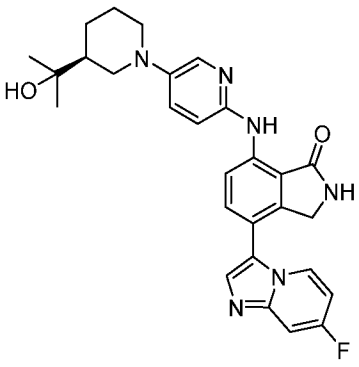
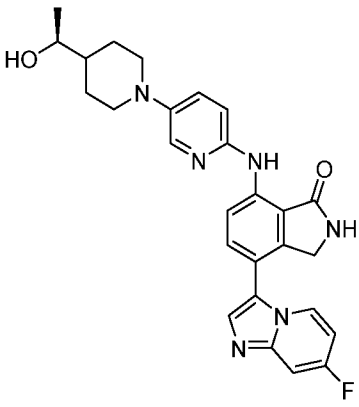
I-202		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 501 [M+H]+, время удерживания = 2,48 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 5,7, 7,5 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,9, 9,9 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 4,33 (s, 1 H), 3,79 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 3,66 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 2,63-2,59 (m, 1 H), 2,48 (t, J = 11,6 Гц, 1 H), 1,89 (d, J = 13,1 Гц, 1 H), 1,81 (d, J = 13,1 Гц, 1 H), 1,67-1,58 (m, 2 H), 1,24-1,19 (m, 1 H), 1,17 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H).	F AC29 BC80
I-203		1-[6-[[7-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]-3-пиридил]пиперидин-4-карбоновая кислота	Способ BicarbBEHC18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 2,57 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 5,4, 7,4 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,7, 10,0 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,01-6,95 (m, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 3,56 (td, J = 3,7, 12,2 Гц, 2 H), 2,75 (ddd, J = 11,7, 11,7, 2,5 Гц, 2 H), 2,40-2,35 (m, 1 H), 1,93 (dd, J = 3,7, 13,9 Гц, 2 H), 1,74-1,69 (m, 2 H).	F AC31 BC80

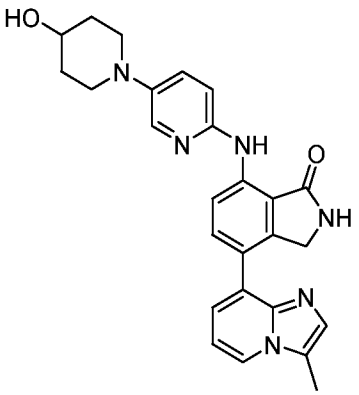
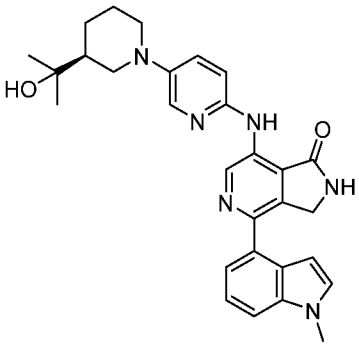
I-204		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[4-(гидроксиметил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 473 [M+H]+, время удерживания = 3,48 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,49 (dd, J = 5,7, 7,8 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,93 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,63 (dd, J = 3,1, 9,9 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,09 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,7 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,64 (d, J = 11,8 Гц, 2 H), 2,65 (ddd, J = 12,1, 12,1, 2,3 Гц, 2 H), 1,79 (d, J = 11,5 Гц, 2 H), 1,56-1,49 (m, 1 H), 1,32 (dd, J = 3,7, 12,5 Гц, 1 H), 1,26 (dd, J = 4,1, 12,1 Гц, 1 H).	F AC32 BC80
I-205		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-[7-(2-метоксиэтиламино)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSSC18, m/z = 514 [M+H]+, время удерживания = 2,25 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) 9,83 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,55 (1H, d, J = 8,8 Гц), 8,38 (1H, s), 8,08 (1H, d, J = 8,2 Гц), 8,04 (1H, d, J = 2,3 Гц), 7,64 (1H, d, J = 7,9 Гц), 7,50-7,46 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 9,0 Гц), 6,57 (1H, dd, J = 2,8, 7,6 Гц), 6,39 (1H, d, J = 2,5 Гц), 6,34 (1H, t, J = 4,5 Гц), 4,58 (1H, s), 3,71-3,64 (1H, m), 3,60 (2H, t, J = 5,4 Гц), 3,53-3,47 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,31 (2H, q, J = 5,9 Гц), 2,86 (2H, ddd, J = 2,8, 10,0, 12,5 Гц), 1,89 (2H, dd, J = 3,7, 13,0 Гц), 1,62-1,52 (2H, m)	F AC15 BC8

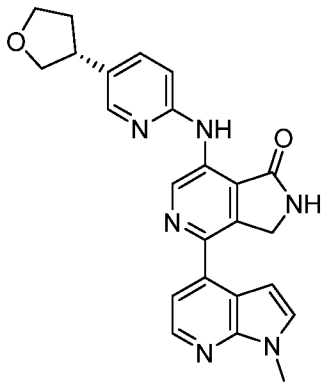
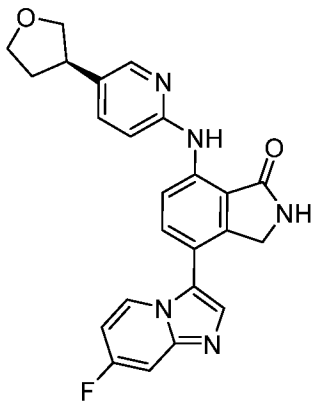
I-206		4-[7-(2-метоксиэтиламино)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 500 [M+H]+, время удерживания = 2,7 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,76 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,61 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,45 (s, 1 H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,54 (dd, J = 2,5, 7,5 Гц, 1 H), 6,36-6,33 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,78 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,56 (t, J = 5,8 Гц, 2 H), 3,32 (s, 3 H), 3,27 (q, J = 6,3 Гц, 2 H), 3,09 (t, J = 5,5 Гц, 4 H), 2,56 (s, 1 H).	F AC10 BC8
I-207		N-этил-3-[7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]-1-оксо-изоиндолин-4-ил]имидазо[1,2-a]пиридин-7-карбоксамид	Способ BicarbBEHC18, m/z = 498 [M+H]+, время удерживания = 3,68 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,75 (t, J = 5,7 Гц, 1 H), 8,64 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,49 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J = 3,3, 9,1 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 1,7, 7,1 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,82 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 3,41-3,37 (m, 2 H), 3,15 (t, J = 4,8 Гц, 4 H), 1,21 (t, J = 7,4 Гц, 3 H).	F AC10 BC7
I-208		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-2,3-дигидропирролo[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 443 [M+H]+, время удерживания = 2,43 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 9,76 (dd, J = 1,4, 5,1 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 9,21 (d, J = 1,7 Гц, 1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 4,6 Гц, 1 H), 8,04 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 2,8, 9,1 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,71 (s, 1 H), 3,69-3,60 (m, 1 H), 3,53-3,44 (m, 2	Hc AC15 BC104

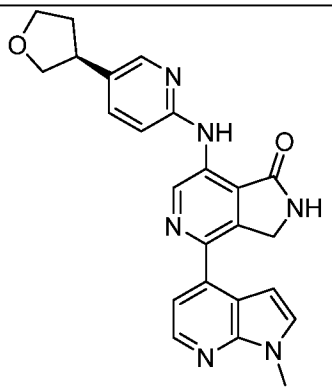
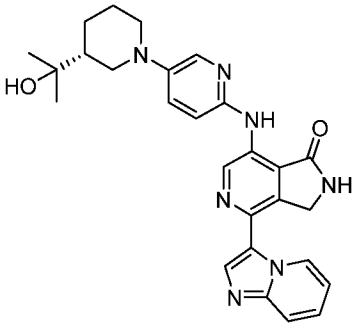
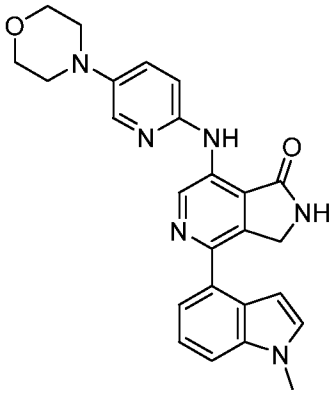
				H), 2,85 (ddd, J = 2,8, 9,9, 12,4 Гц, 2 H), 1,86 (dd, J = 4,7, 12,6 Гц, 2 H), 1,59-1,48 (m, 2 H).	
I-209		4-(7-фтор-8-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 473 [M+H]+, время удерживания = 2,18 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,31 (t, J = 6,2 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 4,74 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,72-3,63 (m, 1 H), 3,53-3,46 (m, 2 H), 2,87 (ddd, J = 3,1, 9,9, 12,8 Гц, 2 H), 2,49 (d, J = 1,7 Гц, 3 H), 1,89 (dd, J = 4,2, 12,8 Гц, 2 H), 1,62-1,52 (m, 2 H).	F AC15 BC105
I-210		7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,54 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 9,83 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 9,35 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,99 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,42-7,35 (m, 2 H), 7,05 (ddd, J = 7,0, 7,0, 1,2 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,23 (s, 1 H), 3,72 (d, J = 12,9 Гц, 1 H), 3,60 (d, J = 12,7 Гц, 1 H), 2,54 (ddd, J = 12,3, 12,3, 2,7 Гц, 1 H), 2,41 (t, J = 11,8 Гц, 1 H), 1,81 (d, J = 11,3 Гц, 1 H), 1,73 (d, J = 12,6 Гц, 1 H), 1,59-1,50 (m, 2 H), 1,17-1,12 (m, 1 H), 1,09 (s, 3 H), 1,07 (s, 3 H).	R AC30 BC42

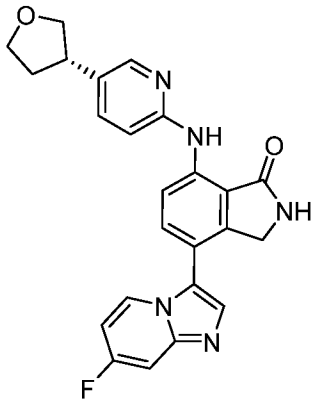
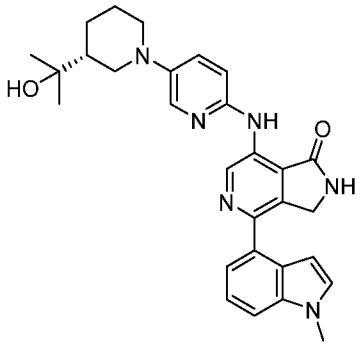
I-211		7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 498 [M+H]+, время удерживания = 4,27 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) d 9,94 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J=3,1 Гц, 1H), 7,57 (d, J=3,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J=2,9, 9,2 Гц, 1H), 7,38 (d, J=4,6 Гц, 1H), 7,06 (d, J=8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (d, J=10,4 Гц, 1H), 3,65 (d, J=12,5 Гц, 1H), 2,58 (ddd, J=12,2, 12,2, 2,7 Гц, 1H), 2,46 (t, J=11,9 Гц, 1H), 1,86 (d, J=12,5 Гц, 1H), 1,77 (d, J=13,0 Гц, 1H), 1,64 - 1,55 (m, 2H), 1,21 - 1,16 (m, 1H), 1,14 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).	R AC30 BC26
I-212		7-[[5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 498 [M+H]+, время удерживания = 2,96 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 9,50 (s, 1 H), 9,16 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,57 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,8, 9,0 Гц, 1 H), 7,38 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,31-4,29 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,78 (d, J = 11,5 Гц, 1 H), 3,65 (d, J = 11,8 Гц, 1 H), 2,63-2,55 (m, 1 H), 2,45 (dd, J = 11,7, 11,7 Гц, 1 H), 1,82 (dd, J = 12,7, 34,6 Гц, 2 H), 1,63-1,55 (m, 2 H), 1,22-1,17 (m, 1 H), 1,13 (d, J = 10,2 Гц, 6 H).	R AC29 BC26

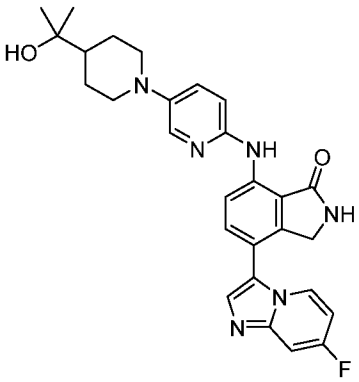
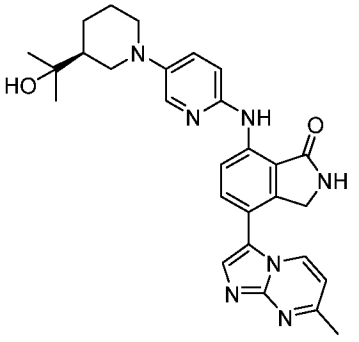
I-213		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 501 [M+H]+, время удерживания = 2,51 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 6,0, 7,4 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,3, 10,1 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,28 (s, 1 H), 3,75 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,64-3,59 (m, 1 H), 2,60-2,57 (m, 1 H), 2,44 (t, J = 11,9 Гц, 1 H), 1,87 (d, J = 11,6 Гц, 1 H), 1,77 (d, J = 13,5 Гц, 1 H), 1,63-1,51 (m, 2 H), 1,20-1,15 (m, 1 H), 1,13 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H).	F AC25 BC80
I-214		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[4-[(1S)-1-гидроксиэтил]-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 2,19 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,42 (dd, J = 5,9, 7,6 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,8, 10,1 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,98 (ddd, J = 7,4, 7,4, 2,9 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,43 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,65 (d, J = 11,2 Гц, 2 H), 3,43 (q, J = 5,5 Гц, 1 H), 2,63-2,57 (m, 2 H), 1,88 (d, J = 10,6 Гц, 1 H), 1,66 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 1,40-1,32 (m, 3 H), 1,08 (d, J = 6,1 Гц, 3 H).	F AC3 BC80

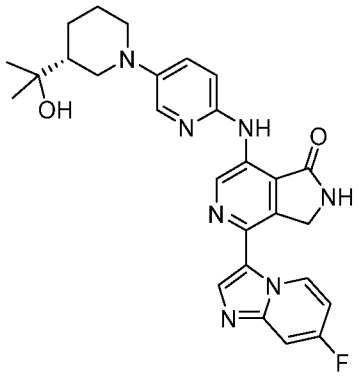
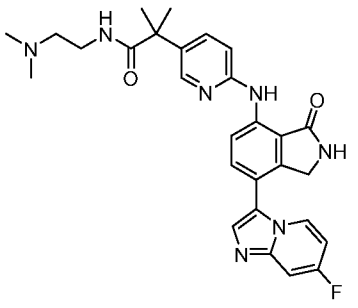
I-215		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(3-метилимидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,1 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,46 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,30 (dd, J = 0,7, 6,9 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,79 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 3,0, 8,9 Гц, 1 H), 7,42 (d, J = 1,0 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J = 1,1, 7,1 Гц, 1 H), 7,05 (t, J = 6,9 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,9 Гц, 1 H), 4,70 (s, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 3,67-3,60 (m, 1 H), 3,46 (d, J = 13,4 Гц, 2 H), 2,86-2,78 (m, 2 H), 2,09 (s, 3 H), 1,85 (dd, J = 3,9, 12,2 Гц, 2 H), 1,53 (ddt, J = 3,0, 10,4, 10,9 Гц, 2 H).	D AC8 BC107
I-216		7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилиндол-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 497 [M+H]+, время удерживания = 3,19 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,86 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,05-8,03 (m, 1 H), 7,51 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,38 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 7,28-7,24 (m, 1 H), 7,05-7,02 (m, 1 H), 6,74 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,28-4,28 (m, 1 H), 3,85 (s, 3 H), 3,78-3,75 (m, 1 H), 3,67-3,61 (m, 1 H), 2,61-2,41 (m, 2 H), 1,88-1,75 (m, 2 H), 1,64-1,52 (m, 2 H), 1,21-1,09 (m, 7 H).	R AC30 BC108

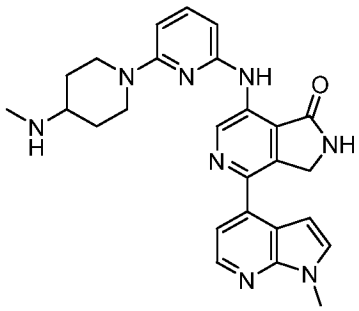
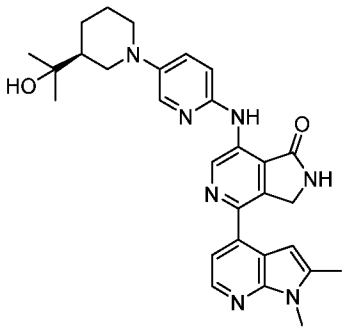
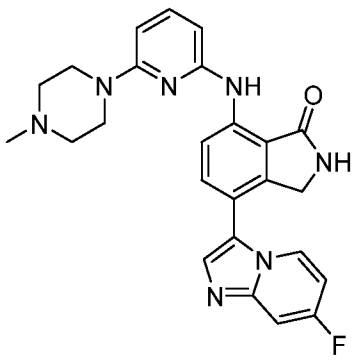
I-217	 Изомер 1	(R)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 427 [M+H]+, время удерживания = 3,57 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) d 10,02 (s, 1H), 9,71 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,35 (d, J=5,0 Гц, 1H), 8,29 (d, J=2,4 Гц, 1H), 7,67 (dd, J=2,4, 8,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J=3,4 Гц, 1H), 7,38 (d, J=5,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,04 (t, J=7,8 Гц, 1H), 4,00 - 3,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,85 - 3,78 (m, 1H), 3,56 (dd, J=7,9, 7,9 Гц, 1H), 3,44 - 3,35 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 1,99 - 1,89 (m, 1H).	R AC22 BC26
I-218	 Изомер 2	(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 430 [M+H]+, время удерживания = 2,65 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,07 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,45 (dd, J = 6,2, 7,3 Гц, 1 H), 8,24 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,7, 10,0 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 4,04 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 3,98 (ddd, J = 8,3, 8,3, 4,7 Гц, 1 H), 3,83 (q, J = 7,8 Гц, 1 H), 3,56 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 3,43-3,39 (m, 1 H), 2,37-2,28 (m, 1 H), 1,99-1,89 (m, 1 H).	F AC22 BC80
I-219		(S)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-	Способ AcHSS C18, m/z = 427 [M+H]+, время удерживания =	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1 H), 9,72 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 8,30 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,69 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 7,40 (d, J = 5,0 Гц,	R AC22 BC26

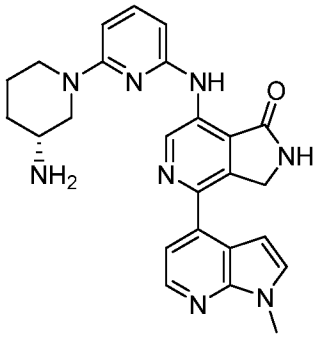
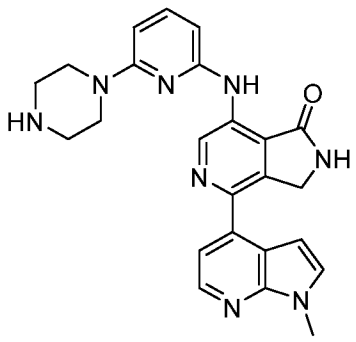
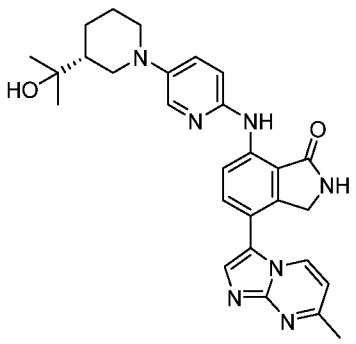
	 Изомер 2	2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	3,43 мин.	1 Н), 7,11 (d, J = 8,2 Гц, 1 Н), 6,92 (d, J = 3,5 Гц, 1 Н), 4,73 (s, 2 Н), 4,05 (t, J = 7,8 Гц, 1 Н), 3,99 (ddd, J = 8,5, 8,5, 4,7 Гц, 1 Н), 3,89 (s, 3 Н), 3,83 (dd, J = 8,1, 15,7 Гц, 1 Н), 3,57 (t, J = 8,2 Гц, 1 Н), 3,46-3,38 (m, 1 Н), 2,39-2,30 (m, 1 Н), 2,01-1,91 (m, 1 Н).	
I-220		7-[[5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,58 мин.	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 Н), 9,83 (d, J = 7,2 Гц, 1 Н), 9,35 (s, 1 Н), 9,21 (s, 1 Н), 8,05 (s, 1 Н), 7,99 (d, J = 3,3 Гц, 1 Н), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1 Н), 7,42-7,35 (m, 2 Н), 7,05 (ddd, J = 7,0, 7,0, 1,2 Гц, 1 Н), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 1 Н), 4,73 (s, 2 Н), 4,23 (s, 1 Н), 3,72 (d, J = 12,9 Гц, 1 Н), 3,60 (d, J = 12,7 Гц, 1 Н), 2,54 (ddd, J = 12,3, 12,3, 2,7 Гц, 1 Н), 2,41 (t, J = 11,8 Гц, 1 Н), 1,81 (d, J = 11,3 Гц, 1 Н), 1,73 (d, J = 12,6 Гц, 1 Н), 1,59-1,50 (m, 2 Н), 1,17-1,12 (m, 1 Н), 1,09 (s, 3 Н), 1,07 (s, 3 Н).	R AC29 BC42
I-221		4-(1-метилиндол-4-ил)-7-[(5-морфолино-2-пиридил)амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 3,3 мин.	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,88-9,87 (m, 1 Н), 9,42 (s, 1 Н), 9,07 (s, 1 Н), 8,52 (s, 0,25 Н), 8,06 (d, J = 2,9 Гц, 1 Н), 7,53-7,46 (m, 2 Н), 7,39-7,24 (m, 3 Н), 7,08-7,05 (m, 1 Н), 6,75-6,74 (m, 1 Н), 4,58 (s, 2 Н), 3,86-3,85 (m, 3 Н), 3,80-3,76 (m, 4 Н), 3,14-3,09 (m, 4 Н).	A AC10 BC108

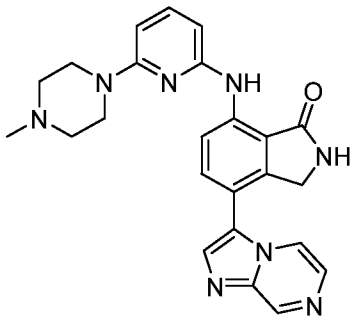
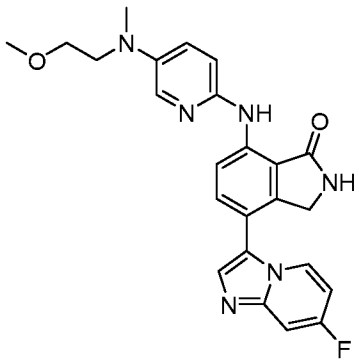
I-222	 Изомер 1	(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 430 [M+H]+, время удерживания = 4,19 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,07 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,45 (dd, J = 6,2, 7,3 Гц, 1 H), 8,24 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,66 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,7, 10,0 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,5 Гц, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 4,04 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 3,98 (ddd, J = 8,3, 8,3, 4,7 Гц, 1 H), 3,83 (q, J = 7,8 Гц, 1 H), 3,56 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 3,43-3,39 (m, 1 H), 2,37-2,28 (m, 1 H), 1,99-1,89 (m, 1 H).	F AC22 BC80
I-223		7-[[5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилиндол-4-ил)-2,3-дигидропирролo[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 497 [M+H]+, время удерживания = 3,2 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,86 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,06 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,51 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 7,38 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,36-7,32 (m, 1 H), 7,29-7,24 (m, 1 H), 7,05-7,01 (m, 1 H), 6,75 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,86-3,84 (m, 3 H), 3,76 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,64 (d, J = 11,5 Гц, 1 H), 2,62-2,41 (m, 2 H), 1,88-1,73 (m, 2 H), 1,64-1,54 (m, 2 H), 1,15-1,10 (m, 7 H).	R AC29 BC108

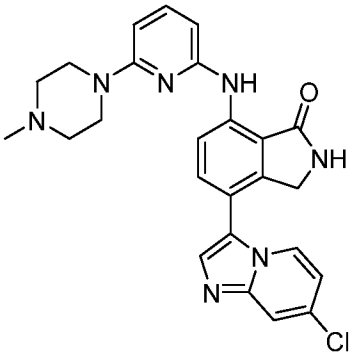
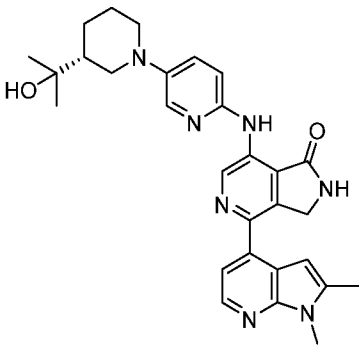
I-224		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[4-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 501 [M+H]+, время удерживания = 2,35 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,82 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,41 (dd, J = 6,2, 7,5 Гц, 1 H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J = 2,3, 10,1 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 6,99-6,92 (m, 2 H), 4,36 (s, 2 H), 4,13 (s, 1 H), 3,67 (d, J = 11,9 Гц, 2 H), 2,59-2,53 (m, 2 H), 1,79 (d, J = 11,4 Гц, 2 H), 1,42-1,28 (m, 3 H), 1,07 (s, 6 H).	F AC33 BC80
I-225		7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-а]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 498 [M+H]+, время удерживания = 2,42 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 8,56 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,74 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,61 (d, J = 11,5 Гц, 1 H), 2,58 (m, 4 H), 2,44 (t, J = 11,8 Гц, 1 H), 1,84 (d, J = 14,2 Гц, 1 H), 1,76 (d, J = 14,2 Гц, 1 H), 1,63-1,53 (m, 2 H), 1,20-1,16 (m, 1 H), 1,13 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H).	F AC30 BC109

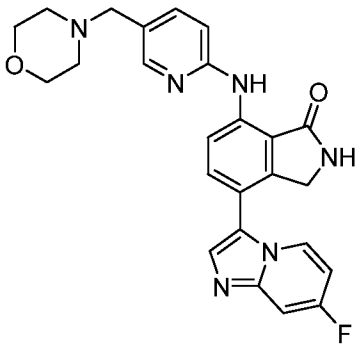
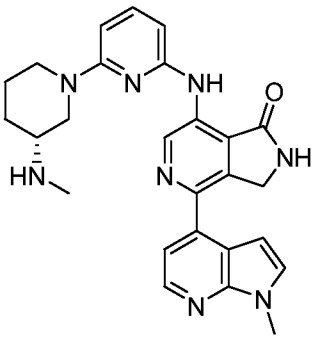
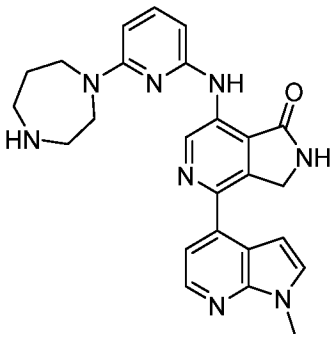
I-226		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 502 [M+H]+, время удерживания = 2,72 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (t, J = 6,9 Гц, 1 H), 9,89 (s, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 9,27 (s, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J = 2,7, 10,0 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,2, 9,2 Гц, 1 H), 7,14 (ddd, J = 7,4, 7,4, 2,5 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,76 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,65 (d, J = 12,9 Гц, 1 H), 2,57 (ddd, J = 12,6, 12,6, 2,3 Гц, 1 H), 2,45 (t, J = 11,5 Гц, 1 H), 1,86 (d, J = 11,4 Гц, 1 H), 1,77 (d, J = 12,6 Гц, 1 H), 1,62-1,54 (m, 2 H), 1,21-1,16 (m, 1 H), 1,14 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H).	Hc AC29 BC9
I-227		N-[2-(диметиламино)этил]-2-[6-[[7-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]-3-пиридил]-2-метил-пропанамид	Способ AcHSS C18, m/z = 516 [M+H]+, время удерживания = 2,12 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,10 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J = 5,5, 7,3 Гц, 1 H), 8,28 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,64 (dd, J = 2,7, 8,7 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,5, 10,2 Гц, 1 H), 7,37 (t, J = 5,7 Гц, 1 H), 7,01-6,98 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 3,15 (dd, J = 6,5, 13,2 Гц, 2 H), 2,29 (t, J = 7,3 Гц, 2 H), 2,16 (s, 6 H), 1,48 (s, 6 H).	F AC34 BC80

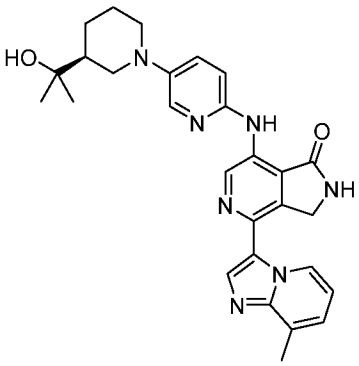
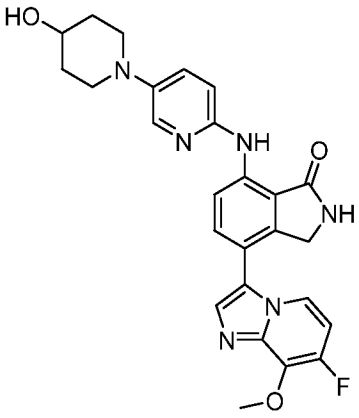
I-228		7-[[6-[4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 469 [M+H]+, время удерживания = 2,67 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 3,8 Гц, 2 H), 7,59 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,52 (t, J = 7,7 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 6,87 (d, J = 4,5 Гц, 1 H), 6,46 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 6,32 (d, J = 7,9 Гц, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,29 (d, J = 13,8 Гц, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,02 (t, J = 10,6 Гц, 2 H), 2,93-2,91 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 2,03 (d, J = 15,6 Гц, 2 H), 1,48-1,39 (m, 2 H).	R AC5 BC26
I-229		4-(1,2-диметилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 512 [M+H]+, время удерживания = 3,08 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (s, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 8,05 (s, 1 H), 7,43 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 7,30 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 6,71 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,27-4,27 (m, 1 H), 3,79-3,74 (m, 4 H), 3,63 (d, J = 11,0 Гц, 1 H), 2,58 (d, J = 11,9 Гц, 1 H), 2,47 (s, 4 H), 1,86-1,74 (m, 2 H), 1,61-1,55 (m, 2 H), 1,20-1,16 (m, 1 H), 1,11 (d, J = 10,2 Гц, 6 H).	R AC30 BC110
I-230		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 458 [M+H]+, время удерживания = 1,99 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,45 (dd, J = 6,3, 7,8 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,8, 10,1 Гц, 1 H), 7,49 (t, J = 8,2 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,37 (d, J =	F AC35 BC80

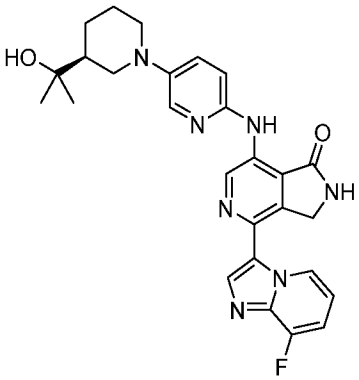
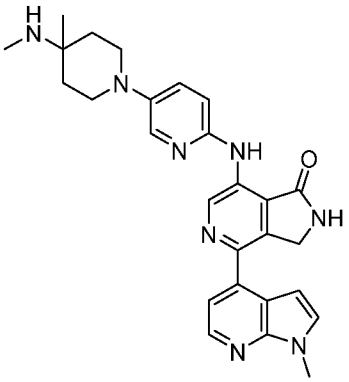
				8,4 Гц, 1 H), 6,27 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,53 (t, J = 4,9 Гц, 4 H), 2,45 (t, J = 5,7 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	
I-231		7-[[6-[(3R)-3-амино-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,73 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,57 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,49 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,37 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 6,83 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 6,38 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 6,30 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,45 (dd, J = 5,0, 5,0 Гц, 4 H), 3,38 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 2,83 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H).	R AC36 BC26
I-232		4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[(6-пиперазин-1-ил-2-пиридил)амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,48 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 9,18 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,57 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,49 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,37 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 6,83 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 6,38 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 6,30 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H), 3,45 (dd, J = 5,0, 5,0 Гц, 4 H), 3,38 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 2,83 (dd, J = 4,9, 4,9 Гц, 4 H)	R AC37 BC26
I-233		7-[[5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-	Способ AcHSS C18, m/z = 498 [M+H]+, время удерживания = 2,42 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,71 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 8,56 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,42 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,96 (d, J	F AC29 BC109

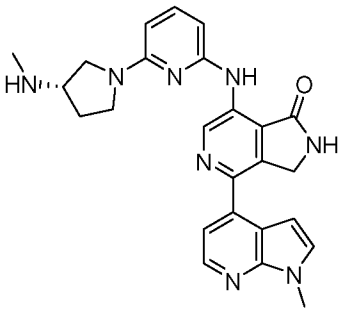
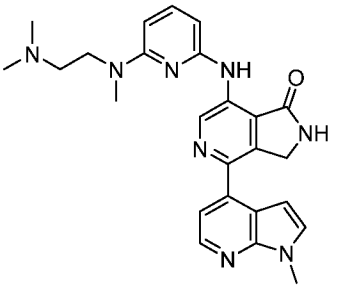
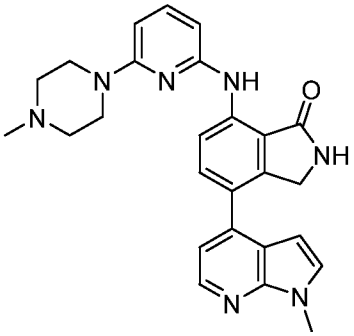
		3-ил)изоиндолин-1-он		= 9,6 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,28 (s, 1 H), 3,74 (d, J = 12,1 Гц, 1 H), 3,62 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 2,58 (m, 4 H), 2,44 (t, J = 11,7 Гц, 1 H), 1,85 (d, J = 11,4 Гц, 1 H), 1,78-1,73 (m, 1 H), 1,63-1,51 (m, 2 H), 1,20-1,16 (m, 1 H), 1,13 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H).	
I-234		4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-7-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,33 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,97 (s, 1 H), 9,16 (d, J = 1,4 Гц, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,50 (dd, J = 1,6, 4,8 Гц, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 7,93 (d, J = 4,7 Гц, 1 H), 7,81 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 7,49 (t, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,39 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 6,28 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 3,54 (t, J = 5,1 Гц, 4 H), 2,48 (t, J = 4,7 Гц, 4 H), 2,27 (s, 3 H).	F AC35 BC52
I-235		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[2-метоксиэтил(метил)амино]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 447 [M+H]+, время удерживания = 4,06 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,75 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,54 (dd, J = 6,4, 7,7 Гц, 1 H), 8,49 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 7,72 (dd, J = 3,1, 9,4 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 7,28 (dd, J = 3,3, 8,6 Гц, 1 H), 7,19 (dt, J = 2,6, 7,3 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 3,52-3,48 (m, 4 H), 3,28 (s, 3 H), 2,94 (s, 3 H).	F AC39 BC80

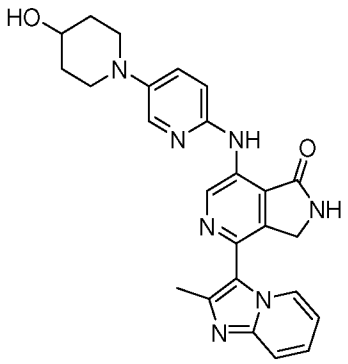
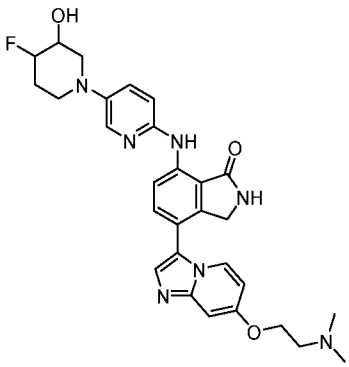
I-236		4-(7-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 474 [M+H]+, время удерживания = 2,22 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,52 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,42 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,85 (d, J = 2,1 Гц, 1 H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 8,0, 8,0 Гц, 1 H), 7,00 (dd, J = 2,2, 7,3 Гц, 1 H), 6,38 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 6,28 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,11 (q, J = 5,2 Гц, 1 H), 3,53-3,53 (m, 4 H), 3,31 (s, 1 H), 3,18 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 2,56 (s, 1 H), 2,26 (s, 3 H).	F AC35 BC99
I-237		4-(1,2-диметилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[5-[(3R)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 512 [M+H]+, время удерживания = 4,17 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,24 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 2,9, 9,2 Гц, 1 H), 7,32 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 6,73 (d, J = 0,8 Гц, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,77 (s, 1 H), 3,66 (d, J = 13,3 Гц, 1 H), 2,58 (ddd, J = 12,3, 12,3, 2,4 Гц, 1 H), 2,45 (d, J = 12,3 Гц, 1 H), 1,86 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 1,77 (d, J = 13,3 Гц, 1 H), 1,64-1,56 (m, 2 H), 1,18 (ddd, J = 5,4, 5,4, 15,9 Гц, 1 H), 1,14 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H).	R AC29 BC110

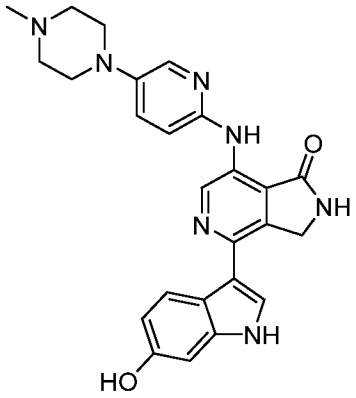
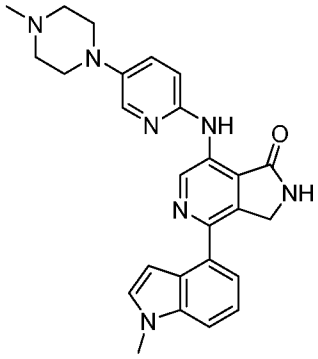
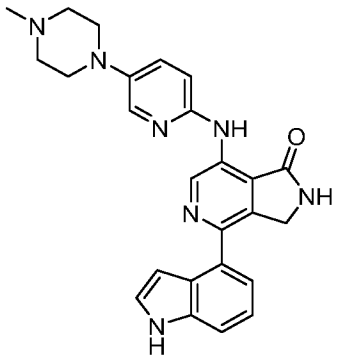
I-238		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(морфолинометил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 459 [M+H]+, время удержания = 1,78 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,16 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,49 (dd, J = 5,9, 7,6 Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,0, 8,3 Гц, 1 H), 7,58 (dd, J = 2,5, 10,3 Гц, 1 H), 7,07-7,02 (m, 2 H), 4,47 (s, 2 H), 3,65 (s, 4 H), 3,49 (s, 2 H), 2,44 (s, 4 H).	F AC38 BC80
I-239		7-[[6-[(3R)-3-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 469 [M+H]+, время удержания = 2,8 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,95 (s, 1 H), 9,56 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,49 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 6,90 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 6,43-6,39 (m, 1 H), 6,26 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 4,75-4,71 (m, 2 H), 4,49 (d, J = 11,2 Гц, 1 H), 4,08-4,02 (m, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,34 (s, 1 H), 3,03-2,95 (m, 1 H), 2,76-2,68 (m, 2 H), 2,46 (s, 3 H), 1,99-1,92 (m, 1 H), 1,79-1,75 (m, 1 H), 1,58-1,48 (m, 1 H), 1,37-1,25 (m, 1 H).	R AC40 BC26
I-240		7-[[6-(1,4-диазепан-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удержания = 2,65 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (s, 1 H), 9,57 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,49 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,42 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 6,91 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 6,26 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 6,22 (d, J = 7,5 Гц, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,79 (t, J = 6,0 Гц, 2 H), 3,73 (t, J = 5,3 Гц, 2 H), 2,98 (t, J	R AC41 BC26

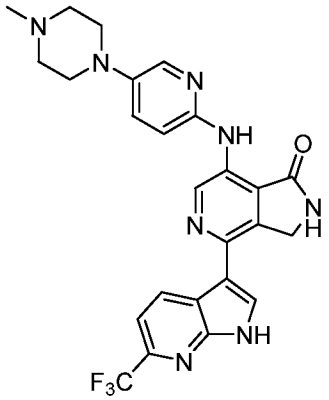
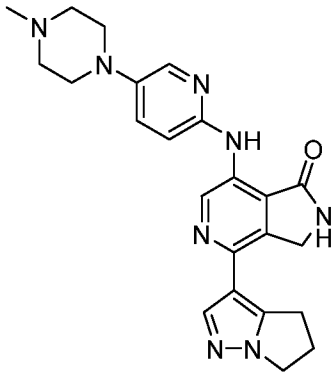
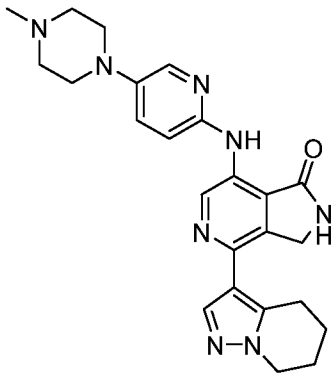
				= 5,1 Гц, 2 H), 2,75 (t, J = 5,8 Гц, 2 H), 1,94-1,85 (m, 2 H).	
I-241		7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 498 [M+H]+, время удерживания = 2,71 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 9,72 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,04 (s, 1 H), 8,02 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 8,3 Гц, 1 H), 7,24 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 7,04-6,98 (m, 2 H), 4,75 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,76 (d, J = 14,8 Гц, 1 H), 3,63 (d, J = 11,3 Гц, 1 H), 2,62-2,60 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,45 (t, J = 11,6 Гц, 1 H), 1,86 (d, J = 13,5 Гц, 1 H), 1,77 (d, J = 14,2 Гц, 1 H), 1,63-1,56 (m, 2 H), 1,22-1,15 (m, 1 H), 1,14 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H).	Hc AC30 BC113
I-242		4-(7-фтор-8-метокси-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 489 [M+H]+, время удерживания = 2,19 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 8,11 (dd, J = 4,8, 7,7 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,67 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 2,8, 9,0 Гц, 1 H), 7,01 (dd, J = 7,6, 9,7 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,70 (d, J = 4,2 Гц, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 4,25 (s, 3 H), 3,68-3,59 (m, 1 H), 3,50-3,44 (m, 2 H), 2,83 (ddd, J = 2,9, 10,1, 12,7 Гц, 2 H), 1,85 (dd, J = 4,1, 13,0 Гц, 2 H), 1,57-1,47 (m, 2 H).	F AC15 BC116

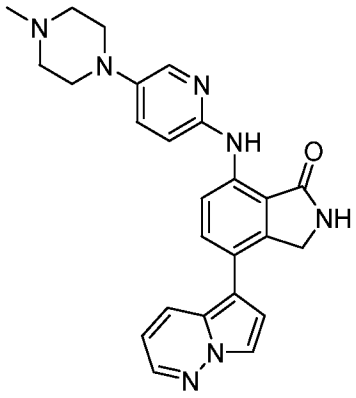
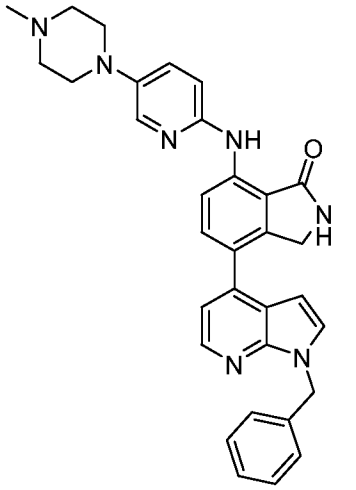
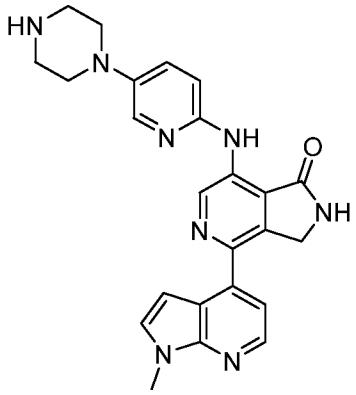
I-243		4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирролo[3,4-c]пиридин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 502 [M+H]+, время удерживания = 4,24 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (s, 1 H), 9,69 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 8,03 (d, J = 2,5 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,32 (dd, J = 7,9, 11,1 Гц, 1 H), 7,10-7,04 (m, 1 H), 7,03 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,75 (d, J = 11,2 Гц, 1 H), 3,65 (d, J = 12,4 Гц, 1 H), 2,58 (ddd, J = 12,5, 12,5, 3,0 Гц, 1 H), 2,45 (t, J = 11,6 Гц, 1 H), 1,86 (d, J = 10,7 Гц, 1 H), 1,77 (d, J = 12,4 Гц, 1 H), 1,61-1,54 (m, 2 H), 1,22-1,16 (m, 1 H), 1,13 (s, 3 H), 1,11 (s, 3 H).	Hc AC30 BC114
I-244		7-[[5-[4-метил-4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирролo[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирролo[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 483 [M+H]+, время удерживания = 2,39 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 9,53 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,71 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,11 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 3,4, 8,4 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,91 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,74 (s, 2 H), 3,90 (s, 3 H), 3,61 (d, J = 12,5 Гц, 2 H), 2,96 (t, J = 10,9 Гц, 2 H), 2,54 (s, 3 H), 1,95-1,81 (m, 4 H), 1,37 (s, 3 H).	R AC2 BC26

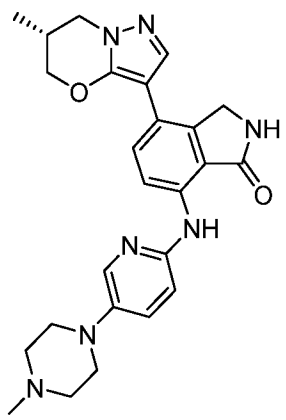
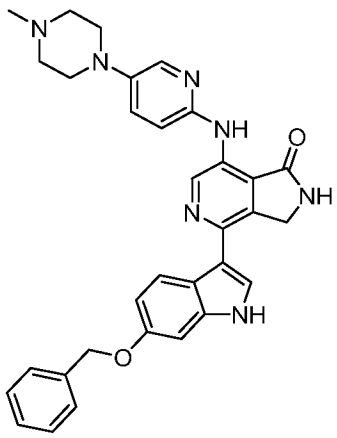
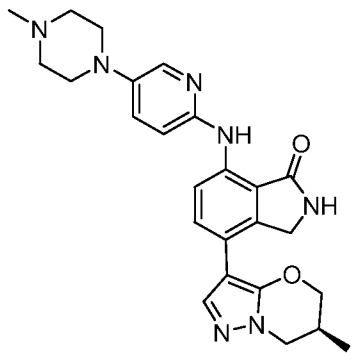
I-245		7-[[6-[(3S)-3-(метиламино)пирролидин-1-ил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,58 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,11 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 4,2 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,59 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,46 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,38 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 6,88 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 6,20 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 6,04 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 3,75-3,67 (m, 1 H), 3,65-3,60 (m, 1 H), 3,51-3,47 (m, 1 H), 3,39 (dd, J = 4,4, 10,3 Гц, 2 H), 2,43 (s, 3 H), 2,26-2,16 (m, 1 H), 2,02-1,94 (m, 1 H).	R AC6 BC26
I-246		7-[[6-[2-(диметиламино)этил-метил-амино]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 457 [M+H]+, время удерживания = 2,77 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,24 (s, 1 H), 8,40 (d, J = 6,1 Гц, 1 H), 7,62 (d, J = 3,9 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J = 8,2, 8,2 Гц, 1 H), 7,43 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 6,27-6,20 (m, 2 H), 4,77 (s, 2 H), 3,92 (s, 3 H), 3,76 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 3,12 (s, 3 H), 2,62-2,59 (m, 2 H), 2,31 (s, 6 H).	R AC35 BC26
I-247		7-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 454 [M+H]+, время удерживания = 2,71 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 8,32 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,49 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,27 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 6,49 (d, J = 2,6 Гц, 1 H), 6,37 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,27 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,53 (t, J = 5,2	E AC35 BC26

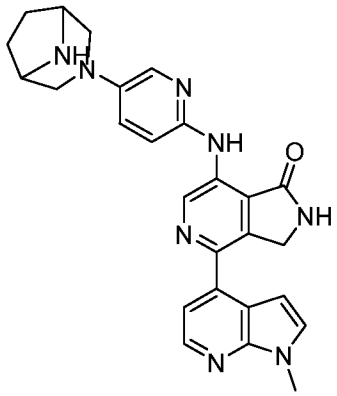
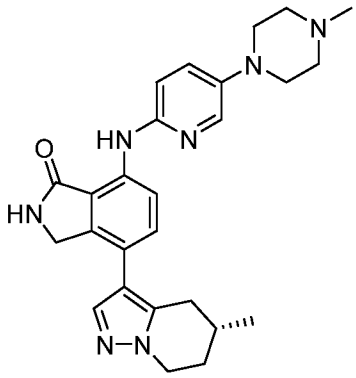
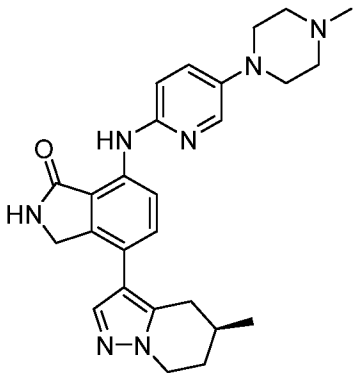
				Гц, 4 H), 2,45 (t, J = 3,9 Гц, 4 H), 2,24 (s, 3 H).	
I-248		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(2-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 456 [M+H]+, время удерживания = 1,91 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 8,35 (d, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,09 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J = 3,6, 8,5 Гц, 1 H), 7,33 (ddd, J = 1,5, 6,5, 9,0 Гц, 1 H), 7,10 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,91 (dt, J = 1,3, 6,8 Гц, 1 H), 4,75 (s, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 3,70-3,67 (m, 1 H), 3,57-3,50 (m, 2 H), 2,89 (ddd, J = 2,7, 10,2, 12,5 Гц, 2 H), 2,40 (s, 3 H), 1,90 (dd, J = 4,3, 14,0 Гц, 2 H), 1,54 (ddd, J = 4,9, 4,9, 4,9 Гц, 2 H).	Hc AC15 BC112
I-249	 Неизвестный трансизомер	4-[7-[2-(диметиламино)этокси]имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-7-[[5-(4-фтор-3-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он, трансизомер	Способ AcHSSC18, m/z = 546 [M+H]+, время удерживания = 1,97 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,24 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,66 (t, J = 4,2 Гц, 2 H), 7,47 (dd, J = 3,3, 8,9 Гц, 1 H), 7,08 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 6,64 (dd, J = 2,6, 7,6 Гц, 1 H), 5,43 (d, J = 5,3 Гц, 1 H), 4,53-4,40 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 4,20 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 3,74-3,63 (m, 1 H), 3,59-3,51 (m, 2 H), 2,85-2,76 (m, 3 H), 2,65 (dd, J = 9,0, 12,1 Гц, 1 H), 2,34 (s, 6 H), 2,16-2,09 (m, 1 H), 1,81-1,69 (m, 1 H).	F AC42 BC115

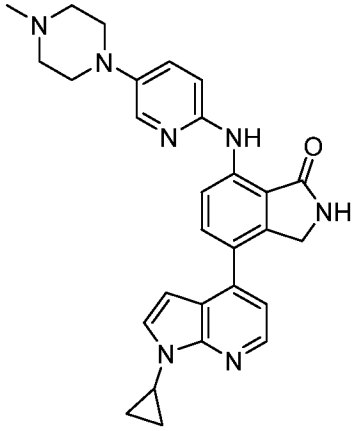
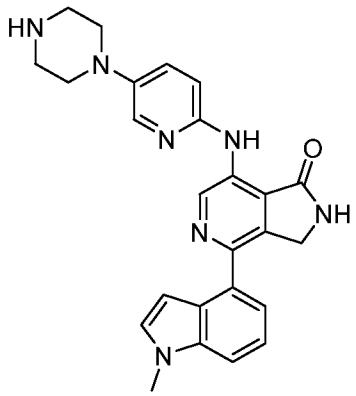
I-250		4-(6-гидрокси-1H-индол-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 456,52 [M+H]+, время удерживания = 1,27 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,15 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,61 – 7,39 (m, 2H), 7,04 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,64 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,24 (s, 5H), 2,76 (s, 3H), 1,21 (dt, J = 22,9, 7,5 Гц, 4H).	A AA2 BB50
I-251		4-(1-метил-1H-индол-4-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C Способ C m/z = 454,6 [M+H]+, время удерживания = 1,30 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,03 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,54 – 7,41 (m, 2H), 7,41 – 7,29 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,73 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,12 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,48 – 2,44 (m, 4H), 2,23 (s, 3H).	A AA2 BB41
I-252		4-(1H-индол-4-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ C m/z = 440,5 [M+H]+, время удерживания = 1,26 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,22 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 9,46 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,52 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 7,17 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,73 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 2,82 (s, 3H).	A AA2 BB42

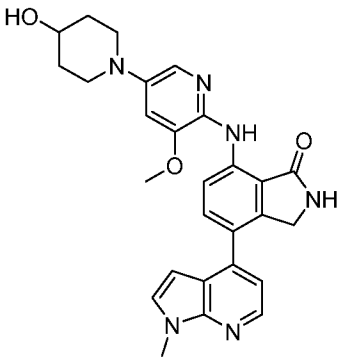
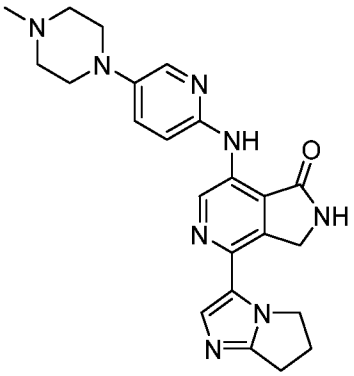
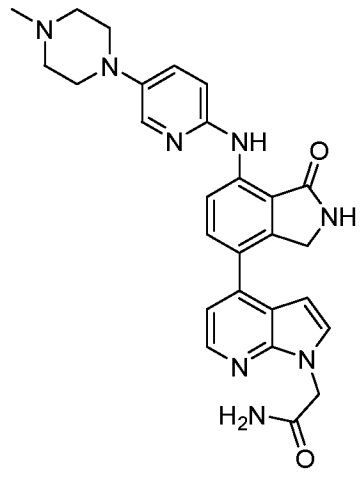
I-253		7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(6-(трифторметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 509,6 [M+H]+, время удерживания = 1,38 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,60 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,39 – 9,02 (m, 2H), 8,08 (d, J = 37,9 Гц, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,24 (s, 4H).	A AA2 BB4
I-254		4-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 431,5 [M+H]+, время удерживания = 1,23 мин.	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 9,13 (s,1 H), 8,00 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,13 (t, J = 7,2 Гц, 2H), 3,11 (s, 6H), 2,62 (s, 2H), 2,24 (s, 3H).	A AA2 BB45
I-255		7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 445,6 [M+H]+, время удерживания = 1,250,	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,42 (dd, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,09 (s, 6H), 2,22 (s, 3H), 1,99 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 1,83 (d, J = 7,5 Гц, 2H).	A AA2 BB46

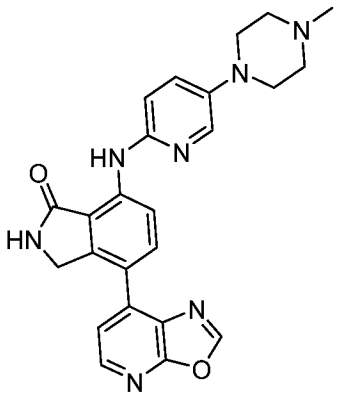
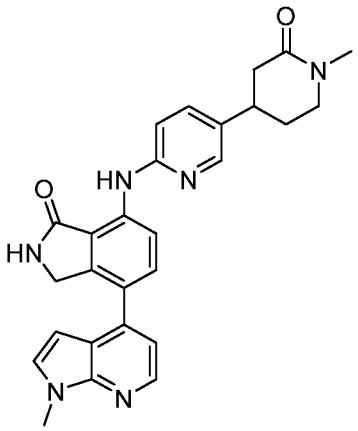
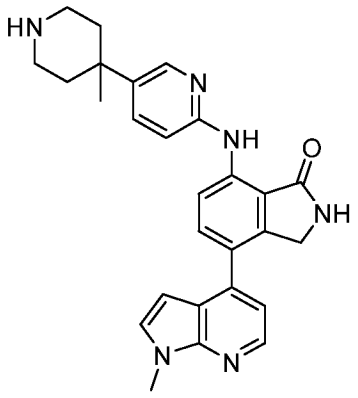
I-256		7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(пирроло[1,2-b]пиридазин-5-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 440,57 [M+H]+, время удерживания = 1,37 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,78 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,75 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,48 (dd, J = 8,5, 4,5 Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 9,4, 4,4 Гц, 1H), 7,97 (q, J = 3,4, 3,0 Гц, 2H), 7,59 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 1H), 7,42 (dt, J = 8,7, 3,9 Гц, 1H), 7,18 (t, J = 3,8 Гц, 1H), 6,91 (dd, J = 9,0, 4,6 Гц, 1H), 6,70 (dt, J = 9,1, 4,6 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 4,6 Гц, 2H), 3,09 (q, J = 4,9 Гц, 4H), 2,23 (d, J = 4,7 Гц, 3H).	F AA2 BB47
I-257		4-(1-бензил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 530,44 [M+H]+, время удерживания = 1,45 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,94 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,73 (dd, J = 15,9, 6,1 Гц, 2H), 7,45 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,31 (ч, J = 7,3, 6,8 Гц, 6H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,54 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,12 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,48 (s, 5H), 2,24 (s, 3H).	A AA2 BB48
I-258		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 441,2 [M+H]+, время удерживания = 2,91 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,41 – 8,24 (m, 2H), 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,16 – 3,09 (m, 4H), 2,98 (t, J = 4,9 Гц, 4H).	A AA1 BB14

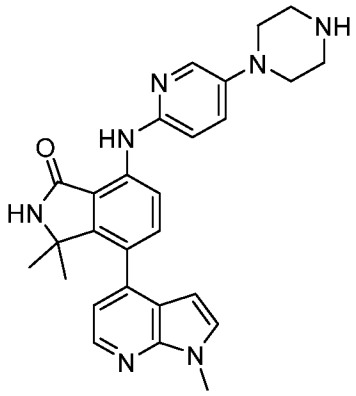
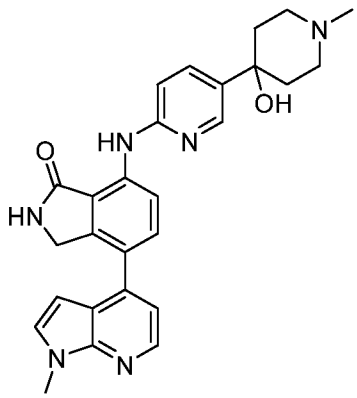
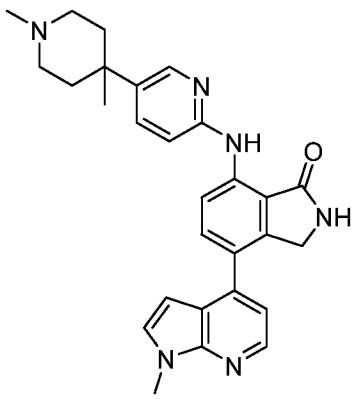
I-259		(R)-4-(6-метил-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 460,36 [M+H]+, время удерживания = 1,26 мин Хиральный ВЭЖХ Способ X1 = Время удерживания= 15,33	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,34 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 7,40 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,41 (dd, J = 12,1, 4,5 Гц, 3H), 4,22 (dd, J = 12,0, 5,3 Гц, 1H), 4,02 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 3,75 (dd, J = 12,0, 8,8 Гц, 1H), 3,07 (s, 4H), 2,45 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,05 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	F AA2 BB50
I-260		4-(6-(бензилокси)-1H-индол-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 546,46[M+H]+, время удерживания = 1,37 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,32 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,5 Гц, 2H), 7,42 (q, J = 8,5, 7,5 Гц, 3H), 7,33 (t, J = 7,3 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 6,85 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,10 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,23 (s, 3H).	A AA2 BB50
I-261		(S)-4-(6-метил-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 460,53 [M+H]+, время удерживания = 1,30 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X2:	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 7,41 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 11,6, 4,3 Гц, 3H), 4,24 (dd, J = 11,7, 5,4 Гц, 1H), 4,04 (t, J = 10,0 Гц, 1H), 3,80 – 3,71 (m, 1H), 3,09 (t, J = 4,9 Гц, 4H),	F AA2 BB51

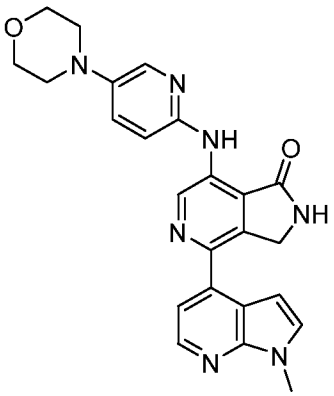
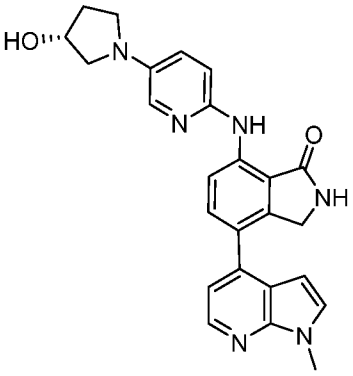
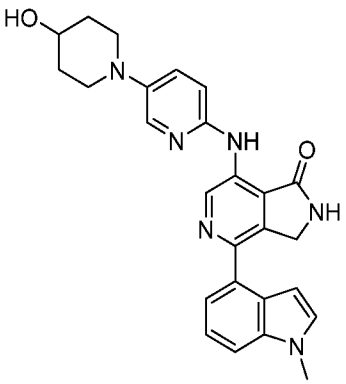
			время удержи вания= 8,09	2,48 (s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Гц, 3H).	
I-262		7-((5-(3,8-диазабицикло[3,2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 467,2 [M+H]+, время удержи вания = 3,01 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 8,6, 3,8 Гц, 2H), 7,06 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,83 (d, J = 10,2 Гц, 2H), 1,79 (t, J = 9,6 Гц, 4H).	A AA6 BB14
I-263		(FR)-4-(5-mFэтил-4,5A,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ H m/z = 446,1 [M+H]+, время удержи вания = 3,20 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удержи вания= 11,97	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 4,36 – 4,15 (m, 2H), 4,05 (td, J = 12,4, 11,9, 4,9 Гц, 1H), 3,09 (d, J = 5,3 Гц, 4H), 2,89 (dd, J = 16,2, 4,8 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Гц, 4H).	F AA2 BB52
I-264		(S)-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 458,4 [M+H]+, время удержи вания = 1,30 мин Хиральная	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,74 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,50 – 7,31 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 4,36 – 4,15 (m, 2H), 4,05 (td, J = 12,4, 11,9, 4,9 Гц, 1H), 3,09 (d, J	F AA2 BB52

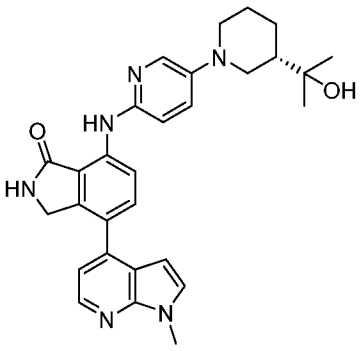
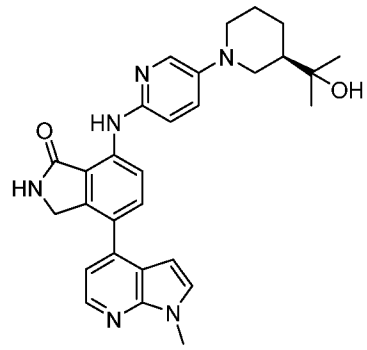
			ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 14,44	= 5,3 Гц, 4H), 2,89 (dd, J = 16,2, 4,8 Гц, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,04 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,10 (d, J = 6,4 Гц, 4H).	
I-265		4-(1-циклопропил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 480,6 [M+H]+, время удерживания = 1,34 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,44 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,65 (dq, J = 7,1, 4,1, 3,5 Гц, 1H), 3,12 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,49 (d, J = 5,1 Гц, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,08 (ddd, J = 11,1, 5,6, 2,8 Гц, 4H).	F AA2 BB53
I-266		4-(1-метил-1H-индол-4-ил)-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 440.2[M+H]+, время удерживания = 3,14 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,41 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 14,9, 9,2 Гц, 3H), 7,39 – 7,30 (m, 2H), 7,24 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,04 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,10 (d, J = 5,1 Гц, 4H), 2,97 (s, 4H).	A AA1 BB41

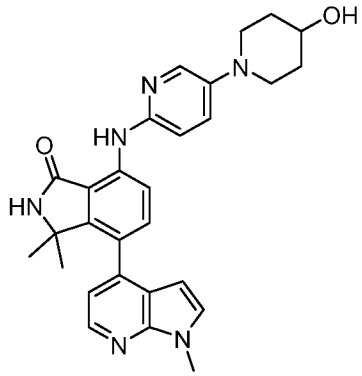
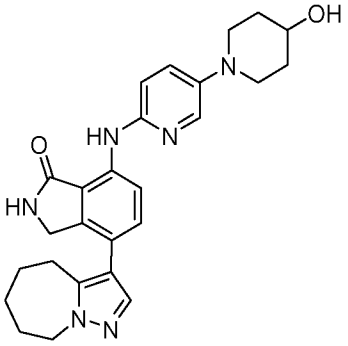
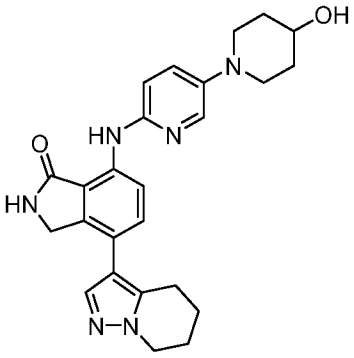
I-267		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-3-метоксипиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 485,4 [M+H]+, время удерживания = 1,36 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,30 (s, 1H), 8,87 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,56 (dd, J = 18,3, 3,0 Гц, 2H), 7,27 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,64 (td, J = 9,1, 4,6 Гц, 1H), 3,50 (dt, J = 11,3, 4,3 Гц, 2H), 2,89 – 2,78 (m, 2H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,58 – 1,48 (m, 2H).	D AA7 BB14
I-268		4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]imidazol-3-ил)-7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =431,4 [M+H]+, время удерживания = 1,20 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,36 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 3,12 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,81 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 2,59 (dd, J = 14,5, 6,6 Гц, 4H), 2,26 (s, 4H) 1,24 (s, 2H).	A AA2 BB54
I-269		2-(4-(7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)ацетамид	ЖХМС Способ C m/z = 497,4 [M+H]+, время удерживания = 1,25 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,94 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,27 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,57 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 3,2 Гц, 1H), 7,35 – 7,18 (m, 2H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,12 (t, J = 4,9 Гц, 4H), 2,53	F AA2 BB55

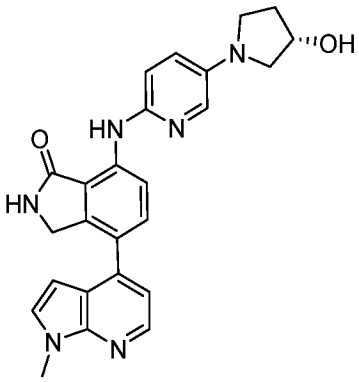
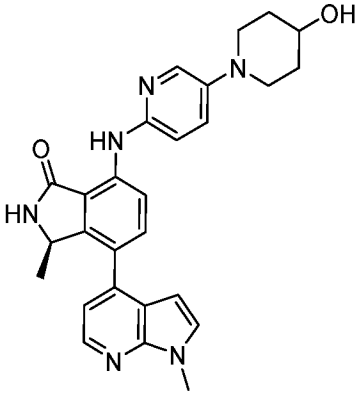
				(s 4H), 2,25 (s, 3H).	
I-270		7-((5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(оксазоло[5,4-b]пиридин-7-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 442,6 [M+H]+, время удерживания = 1,32 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 8,52 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,12 (t, J = 4,8 Гц, 4H), 2,47 (s, 4H), 2,23 (s, 3H).	F AA2 BB56
I-271		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 467,6 [M+H]+, время удерживания = 1,42 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,15 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,33 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,24 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,67 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,28 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,44 (dd, J = 18,7, 6,8 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,50 – 2,38 (m, 5H), 2,01 (s, 2H).	E AA8 BB14
I-272		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(4-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 453,4 [M+H]+, время удерживания = 1,31 мин	1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,54 (m, 1H), 7,25 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,41 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,39 (s, 3H), 3,30 – 3,14 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,39	E AA9 BB14

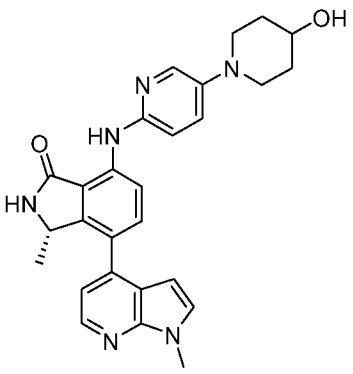
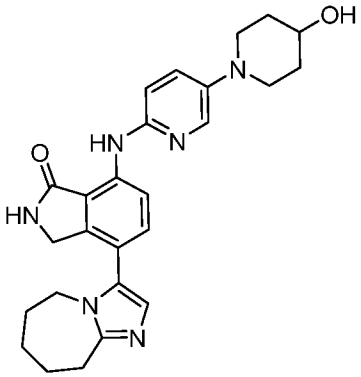
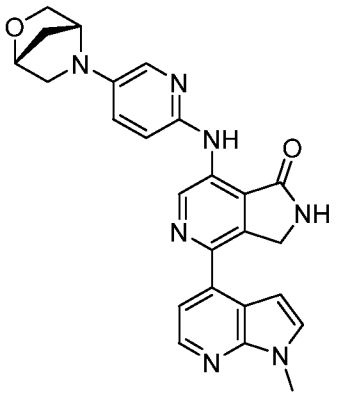
				– 2,24 (m, 2H), 1,97 (s, 3H).	
I-273		3,3-диметил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 468,2 [M+H]+, время удерживания = 3,59 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (s, 1 H), 8,77 (s, 1 H), 8,44-8,42 (d, J=8Гц, 1 H), 8,31-8,27 (m, 2 H), 7,98 -7,97 (s, 1 H), 7,51 -7,50 (m, 1 H), 7,44 -7,42 (d, J = 8 Гц, 1 H), 7,22-7,20 (d, J=8Гц,1 H), 7,01-7,00 (d, J =4 Гц, 1 H), 6,95 -6,93 (d, J =8Гц, 1 H), 6,05 -6,04 (m, 1 H), 3,86 (s, 1 H), 3,098(s,1 H), 2,97(s,1 H), 1,14(s,6 H)	K AA1 BB14
I-274		7-((5-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 469,2 [M+H]+, время удерживания = 3,36 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,40 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,71 (m, 2H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,42 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 2,56 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (t, J = 12,3 Гц, 2H), 1,64 (d, J = 12,7 Гц, 2H).	E AA82 BB14
I-275		7-((5-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 467,8 [M+H]+, время удерживания = 1,40 мин	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 15,0, 3,8 Гц, 2H), 7,83 – 7,71 (m, 2H), 7,46 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,49 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,21 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,03 (s, 2H), 1,39 (s, 3H).	E AA10 BB14

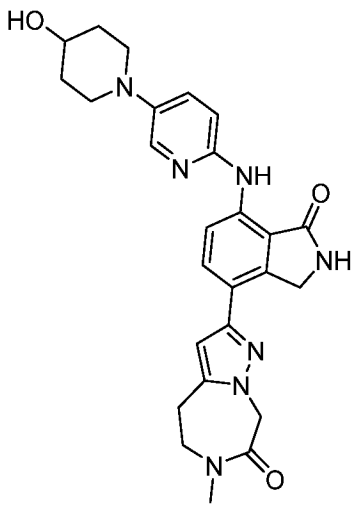
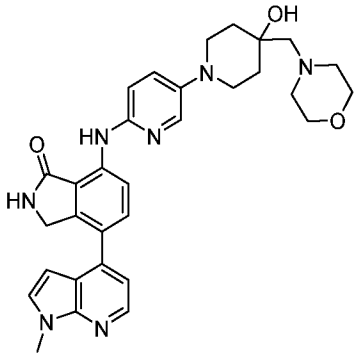
I-276		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-морфолинопиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 280 [M+H]+, время удерживания = 2,57 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,54 (s, 1 H), 8,350 -8,297 (m, 2 H), 7,59 -7,58 (m, 1 H), 7,22 -7,21 (d, J=4,8Гц, 1 H), 6,88 (s, 2 H), 6,49-6,48 (m, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,87 (s, 3 H)	E AA10 BB14
I-278		(R)-7-((5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =441,6 [M+H]+, время удерживания = 1,36 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,44 (d, J = 11,8 Гц, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 10,0, 5,0 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 8,6, 3,8 Гц, 2H), 3,09 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 2,06 (dt, J = 17,2, 6,7 Гц, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H).	E AA11 BB14
I-279		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 455,6 [M+H]+, время удерживания = 1,38 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 7,43 – 7,34 (m, 2H), 7,28 (t, J = 7,7 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,72 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,56 (d, J = 11,5 Гц, 2H).	Q AA12 BB41

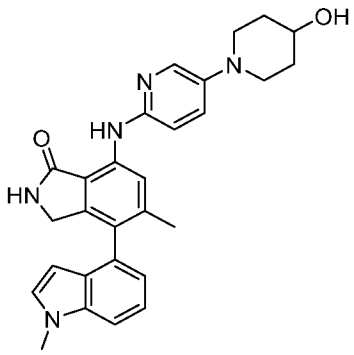
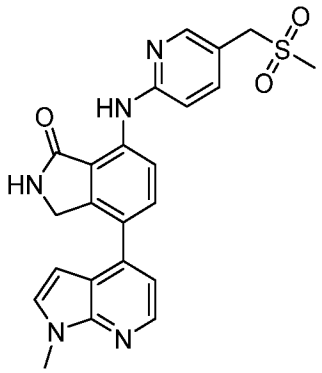
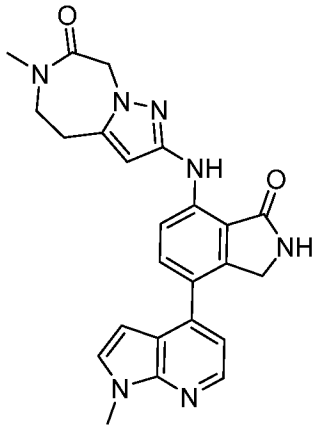
I-280		rel-(R)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 497,2 [M+H]+, время удерживания = 3,69 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X2: время удерживания= 25,31	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,43 (t, J = 11,5 Гц, 2H), 1,81 (dd, J = 35,4, 12,7 Гц, 2H), 1,58 (s, 2H), 1,12 (d, J = 10,1 Гц, 6H).	E AA13 BB14
I-281		rel-(R)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 497,4 [M+H]+, время удерживания = 3,31 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X2: время удерживания= 33,37	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,43 (t, J = 11,5 Гц, 2H), 1,81 (dd, J = 35,2, 12,7 Гц, 2H), 1,58 (t, J = 12,1 Гц, 2H), 1,12 (d, J = 10,1 Гц, 6H).	E AA13 BB14

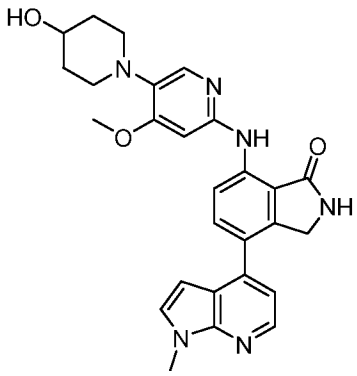
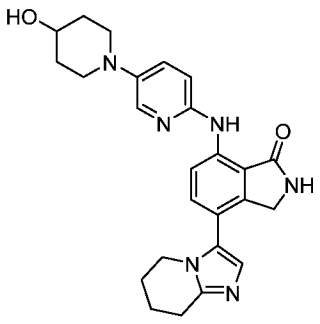
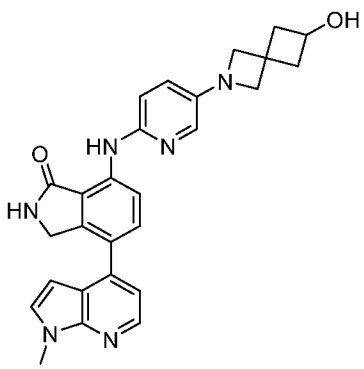
I-282		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3,3-диметил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 483,3 [M+H]+, время удерживания = 3,63 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,07 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (s, 1H), 3,45 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 10,7 Гц, 2H), 1,85 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 1,52 (d, J = 10,6 Гц, 2H), 1,16 (s, 6H).	K AA12 BB14
I-283		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]азепин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 459,4 [M+H]+, время удерживания = 1,34 мин	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 8,24 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 2H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,20 (t, J = 6,2 Гц, 2H), 3,78 (dq, J = 8,8, 4,5 Гц, 1H), 3,48 (dd, J = 11,7, 5,4 Гц, 2H), 2,97 – 2,83 (m, 4H), 2,18 – 2,09 (m, 2H), 2,06 – 1,99 (m, 2H), 1,93 (q, J = 6,0 Гц, 2H), 1,73 (ddt, J = 13,2, 9,3, 4,7 Гц, 2H).	F AA12 BB57
I-284		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 445,6 [M+H]+, время удерживания = 1,33 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,75 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,05 (dd, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,5	F 12 BB46

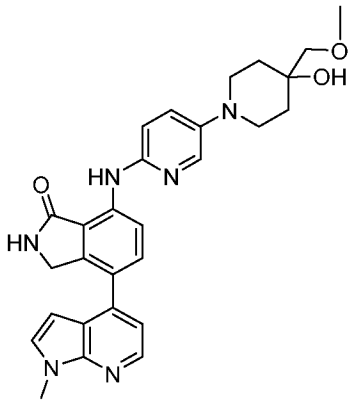
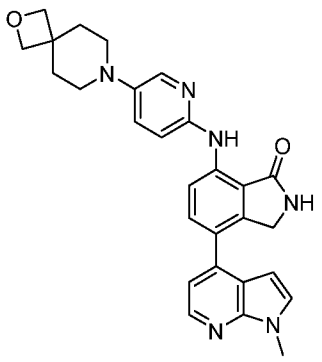
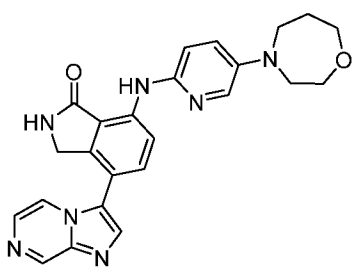
				Гц, 1H), 5,00 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 10,4 Гц, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,45 (dd, J = 10,0, 5,0 Гц, 1H), 3,28 (dd, J = 8,4, 3,8 Гц, 1H), 3,10 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,92 (t, J = 8,6 Гц, 1H).	
I-285		(S)-7-((5-(3-гидроксипирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 441,6 [M+H]+, время удерживания = 2,90 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,905 (s, 1 H), 8,809 (s, 1 H), 8,51 -8,49 (d, J = 8 Гц, 1 H), 8,32 -8,30 (m, 1 H), 8,00(s, 1 H), 7,60 -7,57 (m, 2 H), 7,45 -7,43 (m, 1 H), 7,25 -7,24 (m, 1 H), 6,95-6,93(d, J=8,1H), 6,42-6,41 (m,1 H), 5,05-5,04 (m,1 H), 4,724 (s,1 H), 3,882 (s,3H), 3,628 (s,1H), 3,47-3,44 (m,3H), 2,84-2,79(t, J=20,2 H), 1,86-1,83 (m,2 H), 1,55-1,51 (m,2 H), 0,80-0,78 (m,3 H)	E AA11BB14
I-286		rel-(R)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 469,7 [M+H]+, Ret. Time = 2,95 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 5,7	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,905 (s, 1 H), 8,809 (s, 1 H), 8,51 -8,49 (d, J = 8 Гц, 1 H), 8,32 -8,30 (m, 1 H), 8,00(s, 1 H), 7,60 -7,57 (m, 2 H), 7,45 -7,43 (m, 1 H), 7,25 -7,24 (m, 1 H), 6,95-6,93(d, J=8,1H), 6,42-6,41(m,1 H), 5,05-5,04(m,1 H), 4,724(s,1 H), 3,882(s,3H), 3,628(s,1H), 3,47-3,44(m,3H), 2,84-2,79(t, J=20,2 H), 1,86-1,83(m,2 H), 1,55-1,51(m,2 H), 0,80-0,78(m,3 H)	L AA12BB14

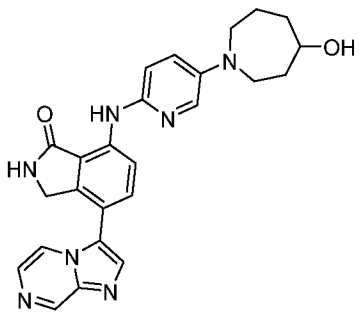
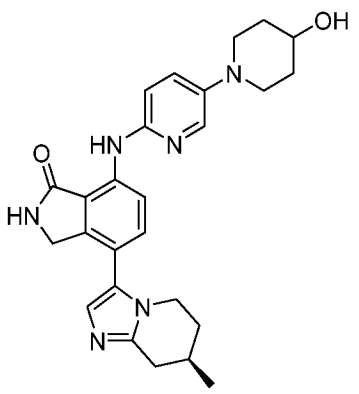
I-287		rel-(R)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-3-метил-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 469,7 [M+H]+, время удерживания = 2,94 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 6,04	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,51 - 8,49 (d, J = 8 Гц, 1 H), 8,32 -8,31 (m, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,60 -7,57 (m, 2 H), 7,45 -7,43 (m, 1 H), 7,25 -7,24 (m, 1 H), 6,95 -6,93 (d, J=8,1H), 6,42 -6,41 (m,1 H), 5,05 -5,04 (m,1 H), 4,72 (s,1 H), 3,88 (s,3H), 3,63 (s,1H), 3,47 -3,44 (m,3H), 2,84 -2,79 (t, J=20,2 H), 1,86 -1,84 (m,2 H), 1,53 -1,51 (m,2 H), 0,80-0,79(m,3 H)	L AA12 BB14
I-288		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-имидазо[1,2-a]азепин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 459,3 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,72 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,83 (d, J = 7,0 Гц, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,45 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,86 – 2,79 (m, 2H), 1,83 (s, 4H), 1,66 (d, J = 23,9 Гц, 4H), 1,53 (dd, J = 11,7, 7,9 Гц, 2H).	F AA12 BB58
I-289		7-((5-((1R,4R)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-	ЖХМС Способ C m/z = 454,4 [M+H]+, время удерживания = 1,37 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 9,42(s, 1 H), 9,14 (s, 1 H), 8,36 -8,34 (m,1 H), 7,84 (s,1 H), 7,57-7,56 (m, 1 H), 7,38-7,37 (m, 1 H), 7,20-7,17 (m, 1 H), 7,07-7,05 (d, J=8Гц,1 H), 6,92-6,92(m, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,64-4,61 (d, J=12Гц,2 H), 3,88 (s,3 H), 3,77-3,70 (dd,	Q AA14 BB14

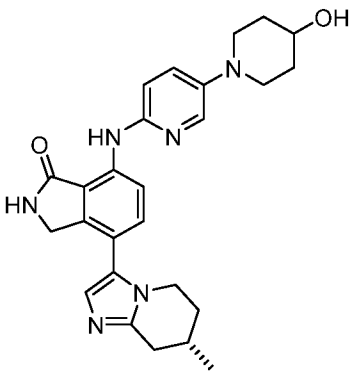
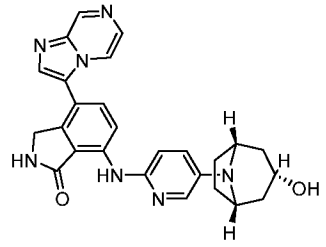
		пирроло[3,4-c]пиридин-1-он		J=22,5Гц,22,5Гц,2 H), 3,57-3,55(d, J=8Гц,1 H),3,00-2,98 (d, J=8Гц,1 H), 1,97-1,94 (d, J=12Гц,1 H), 1,88-1,86(d, J=8Гц,1 H).	
I-290		2-(7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-1-оксоизоиндолин-4-ил)-6-метил-5,6-дигидро-4H-пиразоло[1,5-d][1,4]диазепин-7(8H)-он	ЖХМС Способ J m/z = 488,2 [M+H]+, время удерживания = 3,13 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,13 (s, 2H), 4,70 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,89 (t, J = 5,8 Гц, 3H), 3,45 (d, J = 11,9 Гц, 3H), 3,14 (t, J = 5,5 Гц, 3H), 2,98 (s, 3H), 2,81 (t, J = 10,6 Гц, 2H), 1,83 (d, J = 10,3 Гц, 4H), 1,52 (d, J = 10,3 Гц, 4H).	F AA12 BB59
I-291		7-((5-(4-гидрокси-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 554,6 [M+H]+, время удерживания = 1,32 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,58 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 3,29 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,12 – 3,00 (m, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 2H), 1,60 (d, J = 13,2 Гц, 2H).	E AA15 BB14

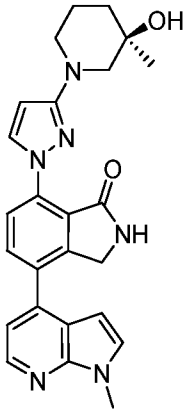
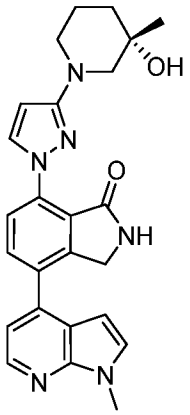
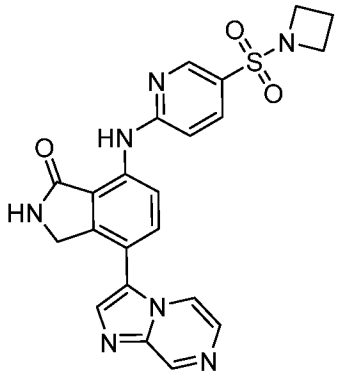
I-292		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-метил-4-(1-метил-1Н-индол-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 469,3 [M+H]+, время удерживания = 1,33 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,55 (s, 1 H), 8,35 -8,34 (d, J=4,8Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 8,19 (s, 1 H), 8,03 -8,03 (s, 1 H), 7,49 -7,49 (d, J=3,2Гц,1 H), 7,43 -7,40 (m, 1 H), 7,04-7,03 (m, 1 H), 6,96-6,94 (m,1H), 6,12-6,11 (m,1 H), 4,44 (s,1 H), 4,10 -4,06 (d, J=18Гц,1 H), 3,89 (s,3H), 3,63 (s,1H), 3,84 (s,1H), 3,67 (s,1 H), 3,48-3,45 (m,2 H), 2,90 -2,86 (t, J=19,2,2 H), 2,15 (s,3 H), 1,87(s,2H), 1,57-1,55(m,2H)	M AA12 BB41
I-293		4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-((метилсульфонил)метил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 448,3 [M+H]+, время удерживания = 1,41 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,298 (s, 1 H), 8,872 (s, 1 H), 8,74 -8,72 (d, J=8,6Гц,1 H), 8,33 (s,2 H), 7,80 -7,73 (m,2 H), 7,60 (s, 1 H), 7,29 -7,28 (m, 1 H), 7,10 -7,07 (d, J=8,6Гц, 1 H), 6,49(s,1 H), 4,49(s,1 H), 3,88(s,1 H), 2,96(S,3 H)	O AA16 BB14
I-294		6-метил-2-((7-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)-5,6-дигидро-4Н-пиразоло[1,5-d][1,4]диазепин-7(8Н)-он	ЖХМС Способ J m/z = 442,0 [M+H]+, время удерживания = 3,59 мин	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,42 (s, 1Н), 8,71 (s, 1Н), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1Н), 7,97 (d, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1Н), 7,25 (d, J = 5,0 Гц, 1Н), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1Н), 6,03 (s, 1Н), 5,02 (s, 2Н), 4,45 (s, 2Н), 3,86 (d, J = 9,3 Гц, 5Н), 3,08 (t, J = 5,6 Гц, 2Н), 2,98 (s, 3Н).	O AA17 BB14

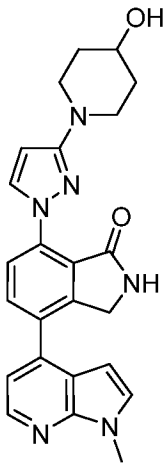
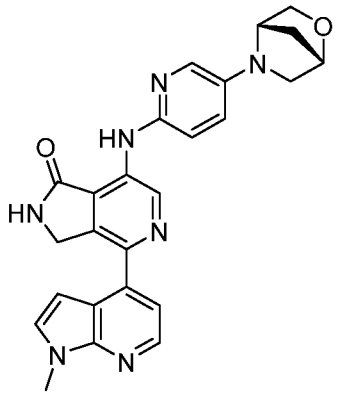
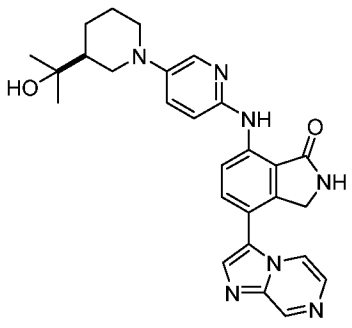
I-295		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-4-метоксипиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 486,7 [M+H]+, время удерживания = 1,33 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,96 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,27 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,56 (s, 1H), 6,48 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 4,68 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,89 (d, J = 13,7 Гц, 6H), 3,60 (dd, J = 9,0, 4,7 Гц, 1H), 3,20 (dd, J = 11,1, 5,8 Гц, 3H), 2,70 (t, J = 10,5 Гц, 2H), 1,84 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 1,54 (d, J = 10,5 Гц, 2H).	E AA18 BB14
I-296		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 445,2[M+H]+, время удерживания = 2,74мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,54 – 7,34 (m, 2H), 7,05 (s, 1H), 6,91 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,45 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 2,81 (s, 4H), 1,86 (d, J = 16,7 Гц, 6H), 1,61 – 1,44 (m, 2H), 1,25 (s, 1H).	F AA12 BB60
I-297		7-((5-(6-гидрокси-2-азаспиро[3,3]гептан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 467,2 [M+H]+, время удерживания = 3,51 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 – 7,50 (m, 2H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,94 (s, 2H), 6,47 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,08 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,78 (d, J =	E AA19 BB14

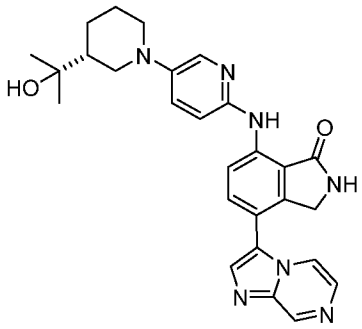
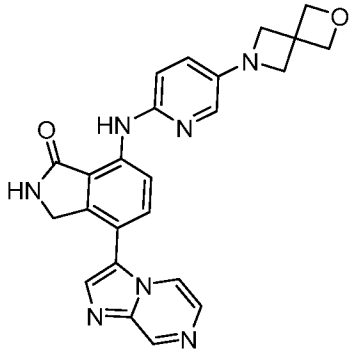
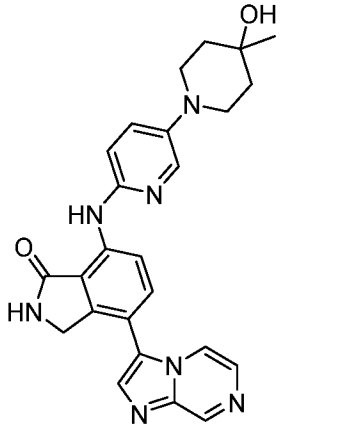
				17,2 Гц, 3H), 2,46 (s, 5H), 2,04 (d, J = 10,0 Гц, 2H).	
I-298		7-((5-(4-гидрокси-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 499,2 [M+H]+, время удерживания = 3,42 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,26 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,45 (d, J = 9,0 Гц, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 1,72 (td, J = 12,8, 4,5 Гц, 3H), 1,51 (d, J = 13,0 Гц, 2H).	E AA20 BB14
I-299		7-((5-(2-окса-7-азаспиро[3,5]нонан-7-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ H m/z = 481,2 [M+H]+, время удерживания = 2,72 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,51 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,84 – 8,63 (m, 2H), 8,34 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,18 (dd, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 6,9, 4,3 Гц, 2H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,89 (s, 5H), 3,73 (s, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 1,90 (s, 2H).	E AA21 BB14
I-300		7-((5-(1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 442,3 [M+H]+, время удерживания = 1,28 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,74 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 – 8,39 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 7,3, 4,0 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,58	F AA22 BB61

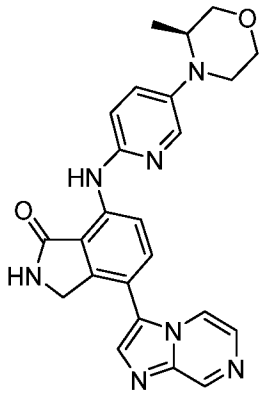
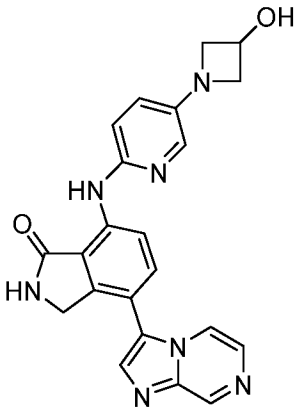
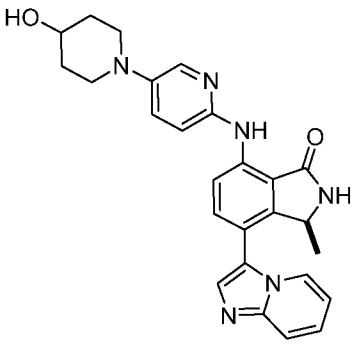
				(d, J = 7,2 Гц, 6H), 1,91 (d, J = 7,7 Гц, 2H).	
I-301		7-((5-(4-гидроксиазепан-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 456,3 [M+H]+, время удерживания = 3,07 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,70 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,46 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,53 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,52 – 3,40 (m, 2H), 1,91 (s, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,53 (s, 2H).	F AA37 BB61
I-302		rel-(R)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 459,2 [M+H]+, время удерживания = 1,31 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 12,55	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,74 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,90 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 18,2 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 3,88 (d, J = 14,8 Гц, 2H), 3,43 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,92 (d, J = 18,5 Гц, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 2H), 2,35 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 2,09 – 1,91 (m, 2H), 1,83 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,59 – 1,45 (m, 3H), 1,08 (d, J = 6,4 Гц, 3H), 1,03 (d, J = 6,1 Гц, 1H).	J AA12 BB62

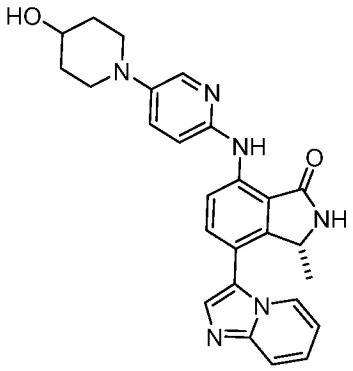
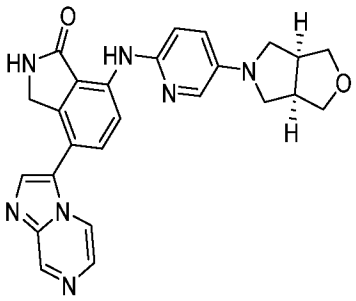
I-303		(S)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 459,7 [M+H]+, время удерживания = 1,26 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 13,67	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,47 (d, J = 18,3 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 18,4 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 3,61 (s, 1H), 3,45 (s, 1H), 2,94 (d, J = 16,9 Гц, 1H), 2,79 (t, J = 10,8 Гц, 2H), 2,39 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 2,07 – 1,92 (m, 2H), 1,81 (s, 2H), 1,59 – 1,41 (m, 3H), 1,23 (s, 1H), 1,09 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	J AA12 BB62
I-304		7-((5-((1R,3r,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3,2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	LCMS Способ J m/z = 468,2 [M+H]+, время удерживания = 3,16 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X2: время удерживания= 12,73	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,0, 3,8 Гц, 2H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,26 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 2,28 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 1,99 (d, J = 14,5 Гц, 2H), 1,90 (s, 2H), 1,51 (d, J = 14,4 Гц, 3H).	F AA23 BB61

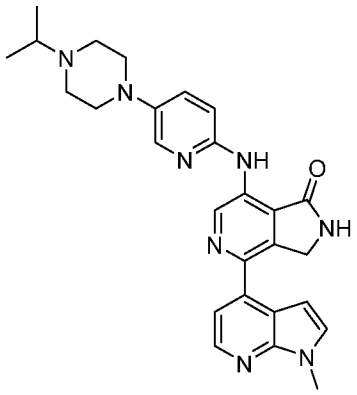
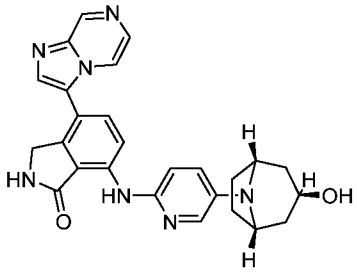
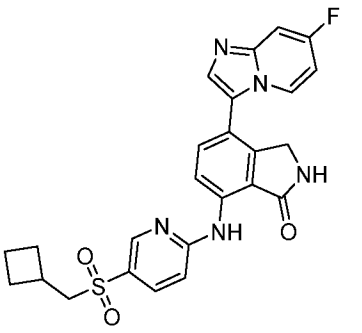
I-305		rel-(R)-7-(3-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 443,0 [M+H]+, время удерживания = 4,02 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 11,07	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,80 (s, 2H), 8,35 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,61 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,10 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 33,0 Гц, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 1,80 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,08 – 0,97 (m, 1H).	J AA24 BB14
I-306		rel-(R)-7-(3-(3-гидрокси-3-метилпиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 443,2 [M+H]+, время удерживания = 4,02 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1 : время удерживания= 11,15	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,80 (s, 2H), 8,34 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 6,10 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,19 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,15 – 3,04 (m, 2H), 1,81 (s, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,18 (s, 4H), 1,03 (d, J = 6,0 Гц, 1H).	J AA24 BB14
I-307		7-((5-(азетидин-1-илсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 462,0 [M+H]+, время удерживания = 3,67 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,64 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,93 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 7,26 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,71 (t, J = 7,6 Гц, 4H), 2,05 (d, J = 7,0 Гц, 2H).	F AA25 BB61

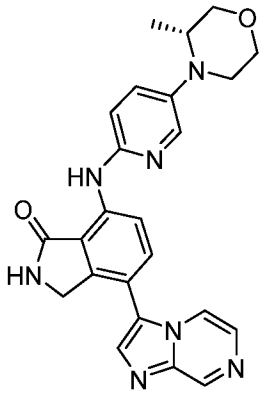
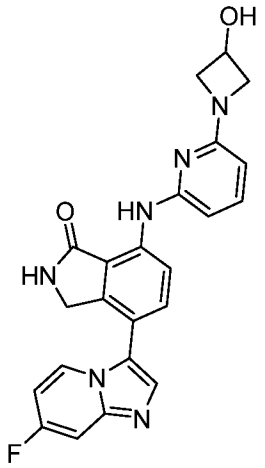
I-308		7-(3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-пиразол-1-ил)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 429,4 [M+H]+, время удерживания = 3,52 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,85 – 8,73 (m, 2H), 8,35 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,42 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,12 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,66 (d, J = 13,0 Гц, 3H), 2,92 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 2,41 (s, 2H), 1,82 (d, J = 11,8 Гц, 2H), 1,55 – 1,41 (m, 2H).	E AA26 BB14
I-309		7-((5-((1S,4S)-2-окса-5-азабицикло[2,2.1]гептан-5-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 454,3 [M+H]+, время удерживания = 1,39 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85(s, 1 H), 9,41 (s, 1 H), 9,13 (s, 1 H), 8,34-8,33 (m,1 H), 7,83 -7,82 (m,1 H), 7,56-7,55 (m, 1 H), 7,37-7,35 (m, 1 H), 7,19-7,16 (m, 1 H), 7,05-7,03 (d, J=8Гц,1 H), 6,91-6,90 (m, 1 H), 4,70(s, 2 H), 4,62-4,59 (d, J=12Гц,2 H), 3,86 (s,3 H), 3,76-3,74 (d, J=8Гц,1 H), 3,70-3,68 (d, J=8Гц,1 H), 3,55-3,53 (d, J=8Гц,1 H), 2,98-2,96 (d, J=8Гц,1 H), 1,95-1,93 (d, J=8Гц,1 H) 1,87-1,84(d, J=12Гц,1H)	R AA14 BB14
I-310		(S)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 484,2 [M+H]+, время удерживания = 3,25 мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,04 – 7,87 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,74 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,62 (d, J =	J AA13 BB61

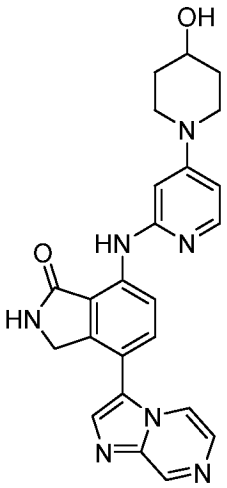
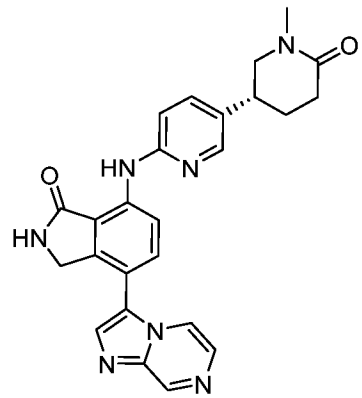
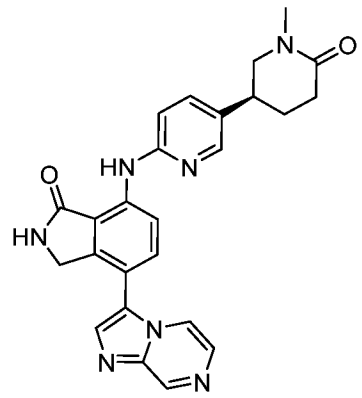
			Способ X2: время удержания= 26,20	13,1 Гц, 1H), 1,80 (dd, J = 35,7, 12,8 Гц, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,37 – 0,99 (m, 6H).	
I-311		(R)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 484,2 [M+H]+, время удерживания = 3,28 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X2: время удерживания= 20,95	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,04 – 7,87 (m, 2H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,74 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,62 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 1,80 (dd, J = 35,7, 12,8 Гц, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,37 – 0,99 (m, 6H).	J AA13 BB61
I-312		7-((5-(2-окса-6-азаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 440,2 [M+H]+, время удерживания = 3,26 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,81 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 22,6, 6,4 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 4,0 Гц, 2H), 4,72 (s, 4H), 4,42 (s, 2H), 3,99 (s, 4H).	F AA47 BB61
I-313		7-((5-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 456,2 [M+H]+, время удерживания = 2,99 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,7, 3,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,23 (d, J =	F AA27 BB61

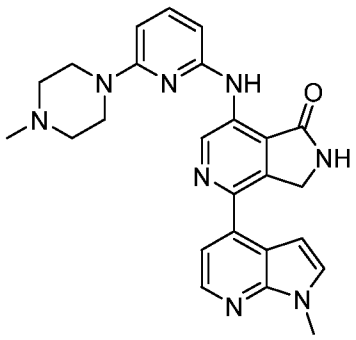
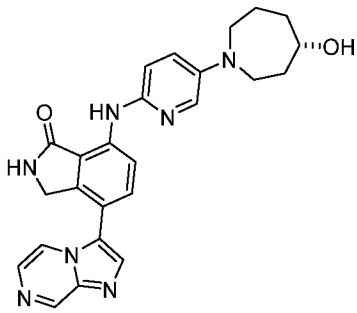
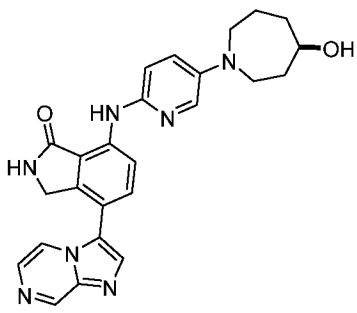
				11,8 Гц, 2H), 3,09 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 1,58 (d, J = 5,5 Гц, 4H), 1,16 (s, 3H).	
I-314		(S)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 442,0 [M+H]+, время удерживания = 3,43 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,04 – 7,85 (m, 2H), 7,76 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,44 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,76 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 3,62 (dd, J = 27,5, 16,1 Гц, 4H), 3,08 (s, 1H), 3,01 (s, 1H), 0,95 (d, J = 6,5 Гц, 3H).	F AA28 BB61
I-315		7-((5-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 414,6 [M+H]+, время удерживания = 1,28 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,80 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,45 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,59 (s, 1H), 6,96 (d, J = 4,4 Гц, 2H), 5,63 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,10 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,55 – 3,49 (m, 2H).	F AA29 BB61
I-316		(S)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-метилизоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 455,2 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,62 (dd, J = 31,6, 8,8 Гц, 2H), 7,43 (dd, J = 8,9, 3,2 Гц, 1H), 7,30 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 6,93 (dd, J = 11,5, 6,0 Гц,	L AA12 BB26

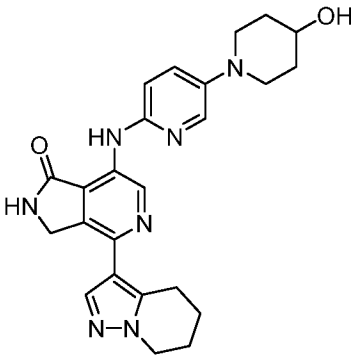
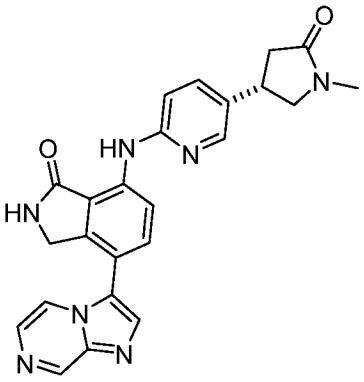
				2H), 4,77 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 3,61 (s, 1H), 2,88 – 2,72 (m, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,51 (d, J = 10,3 Гц, 3H), 0,76 (d, J = 6,7 Гц, 3H).	
I-317		(R)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-метилизоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 455,2 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,66 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,35 – 7,23 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 11,6, 6,0 Гц, 2H), 4,77 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,45 (d, J = 11,2 Гц, 3H), 2,88 – 2,76 (m, 2H), 1,58 – 1,44 (m, 3H), 0,76 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	L AA12 BB26
I-318		4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-((3aR,6aS)-тетрагидро-1H-фуро[3,4-c]пиррол-5(3H)-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 454,2 [M+H]+, время удерживания = 3,39 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 5,11	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,79 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,52 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,76 (dd, J = 16,1, 5,8 Гц, 2H), 7,18 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,86 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,54 (dd, J = 8,7, 3,4 Гц, 2H), 3,30 (s, 2H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 2,99 (s, 2H).	F AA30 BB61

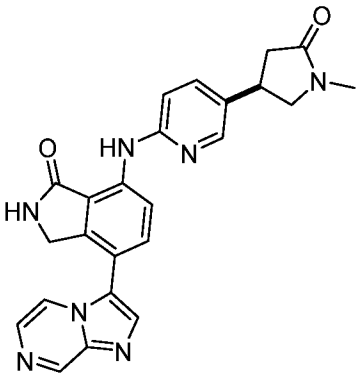
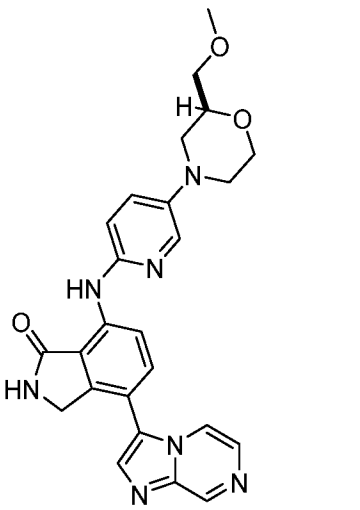
I-319		7-((5-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 483,2 [M+H]+, время удерживания = 3,14 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,34 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,56 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,47 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,07 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,90 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,14 (s, 3H), 1,06 (s, 6H).	E AA31 BB14
I-320		7-((5-((1R,3s,5S)-3-гидрокси-8-азабицикло[3,2.1]октан-8-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 468,3 [M+H]+, время удерживания = 3,22 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,78 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,91 (t, J = 4,5 Гц, 2H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 5,1 Гц, 3H), 4,25 (d, J = 4,7 Гц, 2H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 1,93 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 1,73 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,66 (d, J = 13,4 Гц, 2H), 1,50 (t, J = 11,9 Гц, 3H).	F AA23 BB61
I-321		7-((5-((циклобутилметил)сульфонил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 492,0 [M+H]+, время удерживания = 1,72 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,59 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,48 (t, J = 6,8 Гц 1H), 8,02 (dd, J = 7 Гц, 1H), 7,85 (m, 1H), 7,55 (d, J = 10 Гц 1H), 7,20 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,99 (m 1H), 4,45 (s, 1H), 3,47 (d, J = 9,2 Гц, 2H), 2,40 (s, 2H), 1,93 (s, 1H), 1,80 (m, 1H), 1,73 (s, 2H).	F AA32 BB63

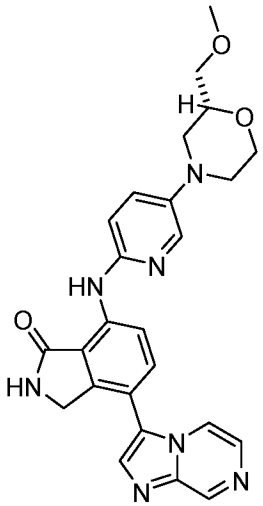
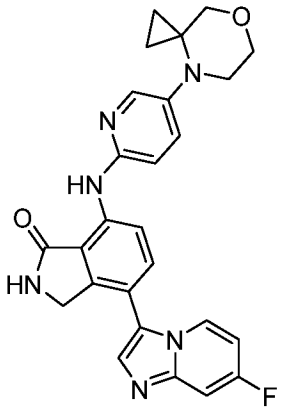
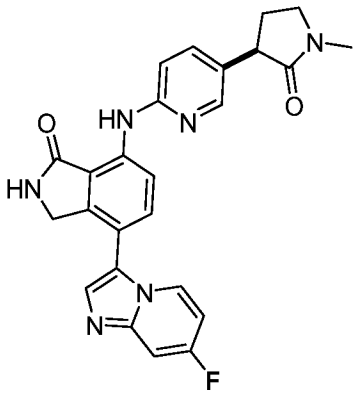
I-322		(R)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(3-метилморфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 442,2 [M+H]+, время удерживания = 3,42 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,3, 3,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,86 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,76 (d, J = 10,8 Гц, 1H), 3,73 – 3,54 (m, 3H), 3,06 (dd, J = 32,1, 10,8 Гц, 2H), 0,95 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	F AA28 BB61
I-323		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 431,4 [M+H]+, время удерживания = 1,29 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,97 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,45 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 6,98 (td, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 7,8 Гц, 1H), 5,91 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,67 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 4,61 (q, J = 5,9 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,21 (t, J = 7,4 Гц, 2H), 3,73 (dd, J = 8,6, 4,7 Гц, 2H), 2,0 (s, 1H).	F AA33 BB63

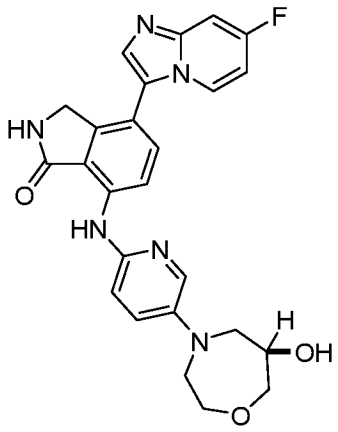
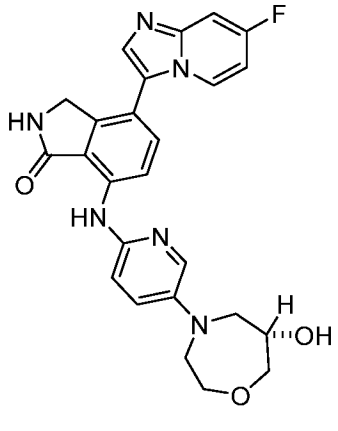
I-324		7-((4-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ G m/z = 442,2 [M+H]+, время удерживания = 7,96 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 11,6, 5,4 Гц, 2H), 7,76 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,54 (dd, J = 6,2, 2,2 Гц, 1H), 6,30 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 4,81 – 4,68 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,73 (dt, J = 13,8, 4,6 Гц, 3H), 3,05 (ddd, J = 13,2, 9,9, 3,1 Гц, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 2H), 1,39 (dtd, J = 12,9, 9,4, 3,7 Гц, 2H).	F AA34 BB61
I-325		(R)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 445,2 [M+H]+, время удерживания = 3,21 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 5,56	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,24 (d, J = 9,6 Гц, 2H).	J AA35 BB61
I-325		(S)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(1-метил-6-оксопиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 454,4 [M+H]+, время удерживания = 2,80 мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,44 (m, 1H), 3,08	J AA35 BB61

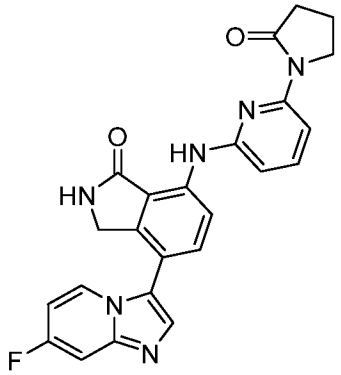
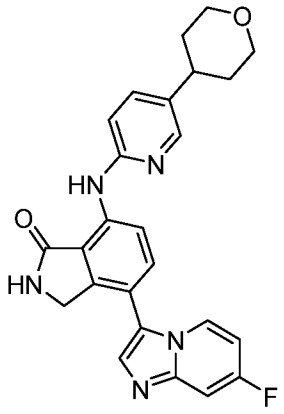
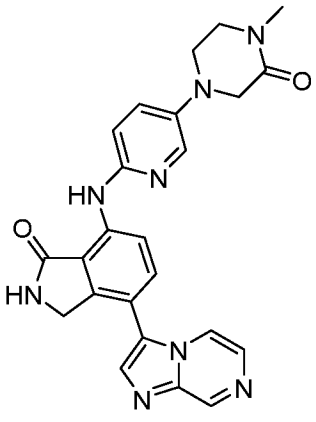
			Способ X5: время удерживания= 6,37	(d, J = 10,0 Гц, 1H), 2,86 (s, 3H), 1,99 (d, J = 5,7 Гц, 2H).	
I-327		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 455,4 [M+H]+, время удерживания = 1,32 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,81 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,49 (q, J = 7,1, 6,2 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,36 (dd, J = 32,6, 8,0 Гц, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,53 (t, J = 5,0 Гц, 4H), 2,48 – 2,44 (m, 4H), 2,24 (s, 3H).	R AA36 BB14
I-328		(S)-7-((5-(4-гидроксиазепан-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 456,3 [M+H]+, время удерживания = 1,26 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 6,85	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,70 (s, 1H), 9,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,45 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,90 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 1,90 (s, 3H), 1,64 (d, J = 8,0 Гц, 4H), 1,53 (s, 2H).	T AA37 BB61
I-329		(R)-7-((5-(4-гидроксиазепан-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 456,4 [M+H]+, время удерживания = 1,25 мин Хираль	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,72 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,47 (t, J = 6,9 Гц, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,24 – 7,12 (m, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,54 (s,	T AA37 BB61

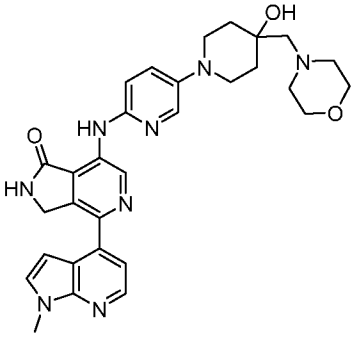
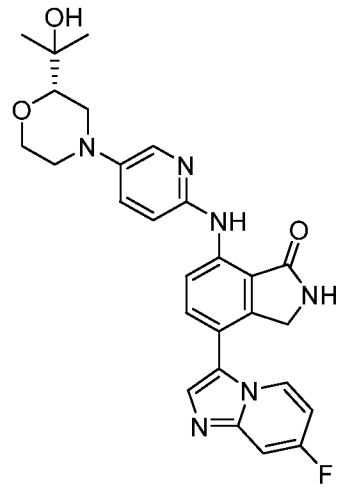
			ная ВЭЖХ Способ X5: время удержи вания= 4,67	1H), 4,44 (s, 2H), 3,71 (s, 1H), 1,92 (s, 2H), 1,54 (d, J = 10,4 Гц, 1H),1,25 (m, 1H).	
I-330		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 446,7 [M+H]+, время удержи вания = 2,70 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 9,20 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 9,11 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,12 (d, J = 5,9 Гц, 2H), 3,6 (m, 1H), 3,43 (s, 2H), 3,11 (s, 2H), 2,80 (s, 2H), 1,99 (s, 2H), 1,83 (s, 3H), 1,52 (s, 2H), 1,22 (s, 1H).	R AA12 BB46
I-331		(S)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 440,6 [M+H]+, время удержи вания = 1,32 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удержи вания= 14,60	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,25 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 2,5 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,70 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,58 (q, J = 8,4 Гц, 1H), 3,42 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,64 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 2,42 – 2,34 (m, 2H), 1,23 (s, 5H), 0,85 (s, 2H).	J AA38 BB61

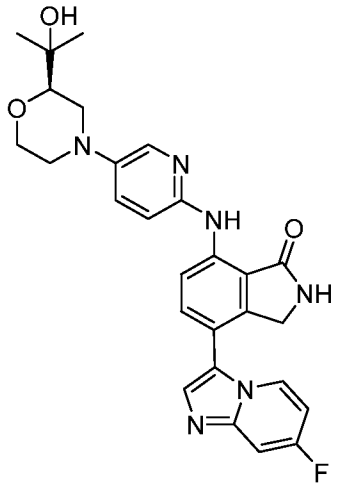
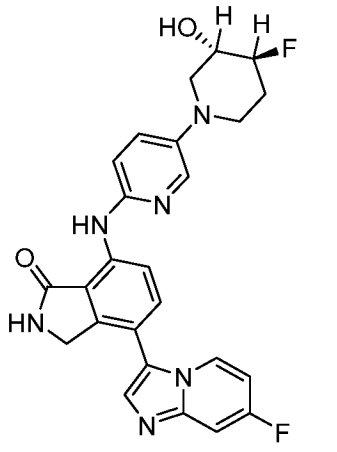
I-332		(R)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(1-метил-5-оксопирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 440,6 [M+H]+, время удерживания = 1,32 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 13,17	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,48 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 4,46 (s, 2H), 3,70 (t, J = 8,8 Гц, 1H), 3,57 (t, J = 8,3 Гц, 1H), 3,51 – 3,46 (m, 1H), 3,41 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,65 (s, 1H), 2,41 – 2,36 (m, 1H), 1,98 (s, 1H).	J AA38 BB61
I-333		(S)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 472,2 [M+H]+, время удерживания = 3,29 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 24,11	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,46 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,77 – 3,63 (m, 2H), 3,55 – 3,39 (m, 5H), 3,29 (s, 4H).	F AA39 BB61

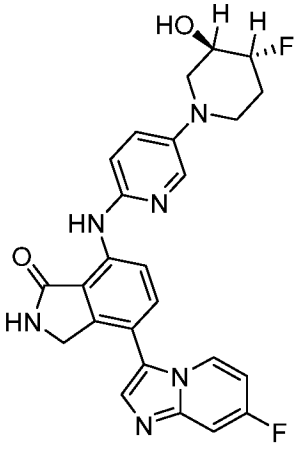
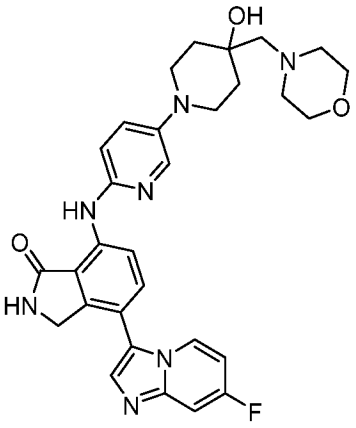
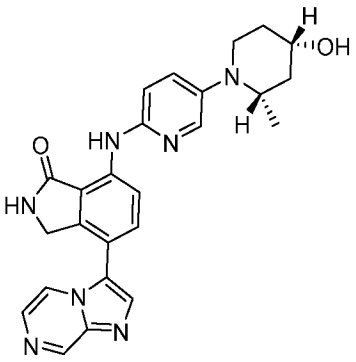
I-334		(R)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 472,2 [M+H]+, время удерживания = 3,32 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 26,69	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,95 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,66 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 3,47 (dd, J = 32,3, 8,2 Гц, 5H), 3,29 (s, 5H), 1,23 (s, 10H), 0,86 (d, J = 8,1 Гц, 4H).	F AA39 BB61
I-335		7-((5-(7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 471,5 [M+H]+, время удерживания = 1,33 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,59 (d, J = 17,7 Гц, 2H), 1,23 (s, 3H), 0,90 (s, 2H), 0,72 (s, 2H).	F AA40 BB63
I-336		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-метил-2-оксопирролидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 457,2 [M+H]+, время удерживания = 2,95 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удержи	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,09 (s, 1H), 8,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 (t, J = 11,7 Гц, 2H), 7,12 – 6,87 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,63 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 3,43 (dt, J = 16,1, 9,1 Гц, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,03 (s, 1H), 1,91 (s, 1H).	F AA41 BB63

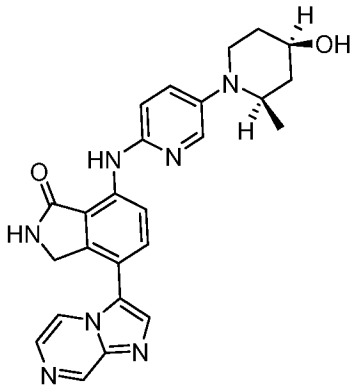
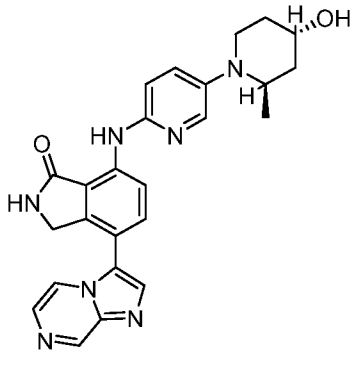
			вания= 4,05		
I-338		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 475,2 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 16,94	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,94 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,45-8,43 (m, 2 H), 8,32 - 8,30 (m,1 H), 7,98-7,96 (m,1 H), 7,59 -7,58 (d, J=4Гц, 1 H), 7,25-7,24 (m, 1 H), 6,88-6,86 (d, J=8,6Гц, 1 H), 6,52 - 6,51 (d, J=4Гц,1 H), 4,69 (s, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,98 -3,97 (m,2 H), 3,95-3,81 (m,3 H), 3,67-3,65(d, J=8Гц,1H), 3,06 - 2,99(m,2 H), 1,79-1,77(m,2 H), 1,41-1,33(m,2 H).	J AA43 BB63
I-339		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 475,2 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 18,82	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,70 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,41 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,31 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,96 (q, J = 9,0, 8,6 Гц, 2H), 5,03 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,97 (s, 1H), 3,82 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 3,73 (d, J = 5,0 Гц, 2H), 3,66 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 3,58 (d, J = 14,2 Гц, 1H), 3,47 (dd, J = 12,9, 6,1 Гц, 2H), 3,27 (dd, J = 14,8, 7,7 Гц, 1H).	J AA43 BB63

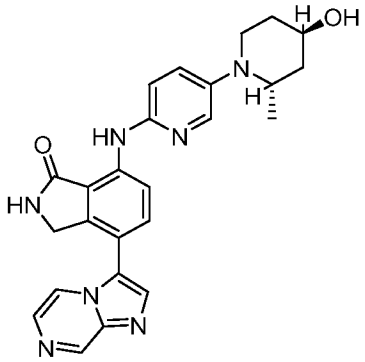
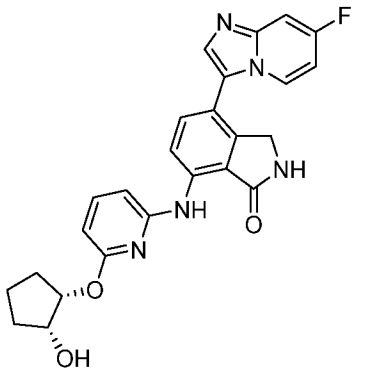
I-340		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-(2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 443,0 [M+H]+, время удерживания = 3,41мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,46 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,84 (t, J = 4,1 Гц, 2H), 7,81 – 7,65 (m, 2H), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,6 Гц, 1H), 7,00 (dt, J = 8,3, 4,2 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,13 (t, J = 7,1 Гц, 2H), 2,60 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 2,10 (p, J = 7,6 Гц, 2H).	F AA44 BB63
I-341		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 444,3 [M+H]+, время удерживания = 1,33мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,43 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,63 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 7,01 – 6,89 (m, 2H), 6,13 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,96 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 3,43 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 1,69 (s, 5H).	F AA45 BB63
I-342		4-(имидазо[1,2-а]пиразин-3-ил)-7-((5-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 455,6 [M+H]+, время удерживания = 1,29 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (d, J = 4,0 Гц, 1H), 9,15 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 8,84 (d, J = 3,8 Гц, 1H), 8,60 (dd, J = 8,7, 4,0 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,03 (t, J = 3,8 Гц, 1H), 7,91 (t, J = 4,5 Гц, 1H), 7,77 (dd, J = 8,7, 3,9 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 3,4 Гц, 1H), 7,01 (dd, J = 9,1, 4,1 Гц, 1H), 4,58 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 4,44 (d, J = 4,1 Гц, 2H), 3,76 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 3,45 (ddt, J = 14,0, 9,4, 5,1 Гц, 7H), 2,91 (d, J = 4,1 Гц, 3H).	F AA46 BB61

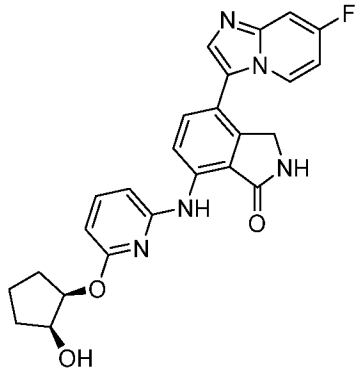
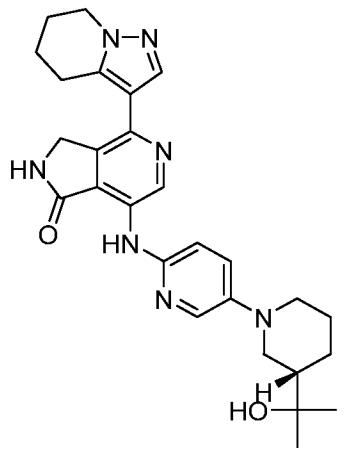
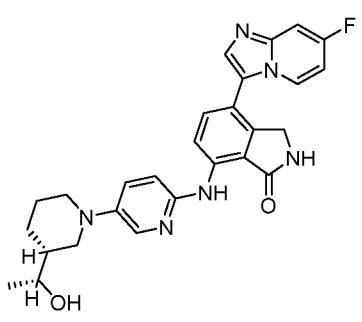
I-343		7-((5-(4-гидрокси-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 555,3 [M+H]+, время удерживания = 2,93 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,49 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,34 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 9,1, 2,9 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 3,30 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 3,05 (t, J = 10,6 Гц, 2H), 2,28 (s, 2H), 1,68 (t, J = 10,8 Гц, 2H), 1,59 (d, J = 13,1 Гц, 2H).	R AA15 BB14
I-344		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 503,4 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 13,59	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,58-8,55 (m, 1 H), 8,42 (s, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,81 - 7,86 (m, 1 H), 7,70 - 7,67 (m, 1 H), 7,53 - 7,43 (m, 2 H), 6,99 - 6,96 (m, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,00 - 3,98 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 3,67 -3,57 (m, 2 H), 3,46 (m, 2 H), 3,39 - 3,33 (m, 3 H), 1,21-1,09 (m, 6 H)	J AA48 BB63

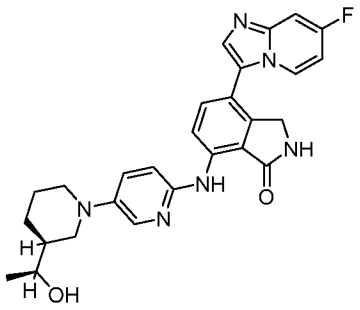
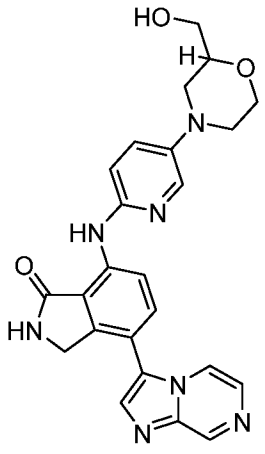
I-345		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 503,4 [M+H]+, время удерживания = 2,89 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 16,64	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,87 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,58-8,56 (d, J=8,8Гц,1 H), 8,44 -8,40 (t, J=16, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,70-7,68 (d, J=8,8, 1 H), 7,54-7,51 (d, J=9,6Гц, 1 H), 7,46 -7,44 (m, 1 H), 6,99 -6,95 (m, 2 H), 4,51 (s, 1 H), 4,37 (s, 2 H), 4,00-3,98 (d, J=10,8Гц, 1 H), 3,67 -3,57 (m, 2 H), 3,46-3,44 (m, 2 H), 3,34-3,19(m,3 H), 1,23-1,06 (m, 6 H)	J AA48 BB63
I-346		7-((5-((3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 477,4 [M+H]+, время удерживания = 1,31 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 8,6	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,57 – 7,36 (m, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,43 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,54 (t, J = 14,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 2,62 (d, J = 10,6 Гц, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,73 (s, 1H).	F AA49 BB63

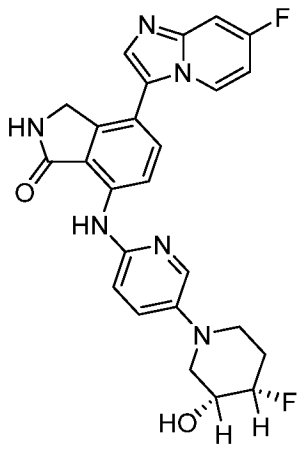
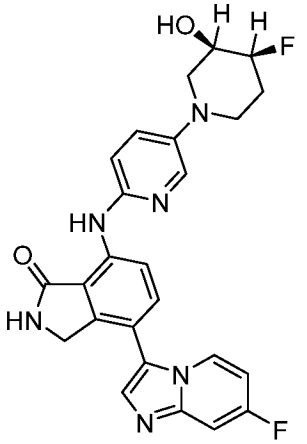
I-347		7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 477,2 [M+H]+, время удерживания = 3,02 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 8,28	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J = 27,0, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 5,43 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,66 (s, 1H), 3,54 (t, J = 14,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 11,5 Гц, 1H), 2,62 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 2,11 (s, 1H), 1,73 (s, 1H).	F AA49 BB63
I-348		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 558,2 [M+H]+, время удерживания = 1,52 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 36,9, 9,6, 2,9 Гц, 2H), 7,03 – 6,87 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,57 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 3,27 (d, J = 11,8 Гц, 3H), 3,03 (t, J = 10,1 Гц, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,75 – 1,64 (m, 2H), 1,58 (d, J = 13,0 Гц, 2H).	F AA15 BB63
I-349		7-((5-((2S,4S)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 456,2 [M+H]+, время удерживания = 2,85 мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 27,0 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,45 (s,	F AA50 BB61

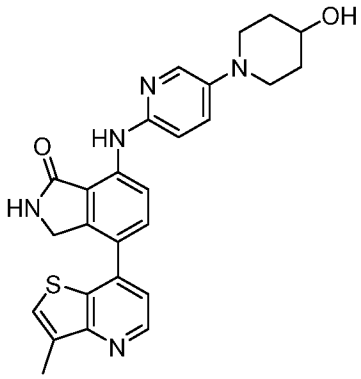
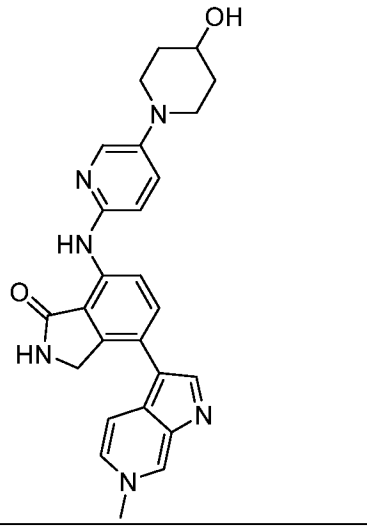
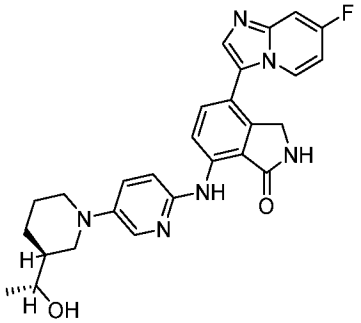
			Способ X6: время удержи вания= 20,19	2H), 3,11 – 2,96 (m, 2H), 2,82 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 1,91 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,36 – 1,19 (m, 2H), 0,88 (d, J = 6,1 Гц, 3H).	
I-350		7-((5-((2R,4R)-4-гидрокси-2-метилпипери дин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндоли н-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 456,2 [M+H]+, время удержи вания = 2,85 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,47 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 27,1 Гц, 2H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,3 Гц, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,82 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 1,95 – 1,80 (m, 2H), 1,52 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 1,29 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 0,88 (d, J = 6,1 Гц, 3H).	F AA50 BB61
I-351		7-((5-((2R,4S)-4-гидрокси-2-метилпипери дин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндоли н-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 456,2 [M+H]+, время удержи вания = 2,92 мин Хираль ная ВЭЖХ Способ X5: время удержи вания= 10,60	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 21,2, 3,9 Гц, 2H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 – 7,33 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,82 (s, 1H), 2,90 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,76 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,64 (d, J = 13,4 Гц, 1H), 1,43 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	F AA50 BB61

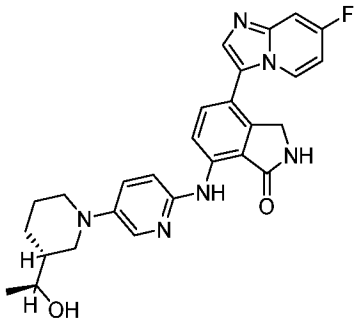
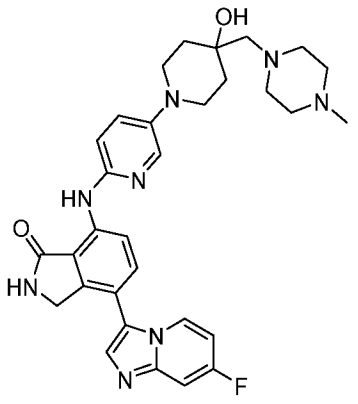
I-352		7-((5-((2S,4R)-4-гидрокси-2-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 456,2 [M+H]+, время удерживания = 2,90 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 11,48	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,64 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,29 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 2,90 (t, J = 11,1 Гц, 1H), 1,89 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 1,76 (d, J = 12,6 Гц, 1H), 1,62 (s, 1H), 1,43 (s, 1H), 0,94 (d, J = 6,6 Гц, 3H).	F AA50 BB61
I-353		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((1S,2R)-2-гидроксициклопентил)окси)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 460,7 [M+H]+, время удерживания = 1,40 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 5,57	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,99 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 (t, J = 7,6 Гц, 1H), 7,49 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 5,06 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,77 (s, 3H), 1,64 (s, 1H), 1,54 (s, 1H).	F AA51 BB63

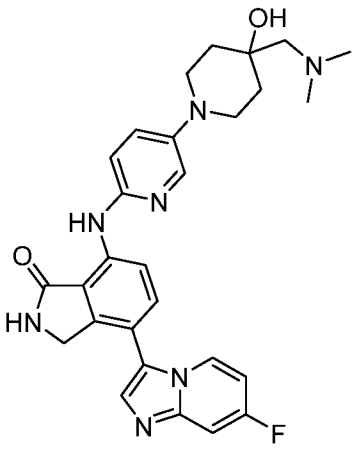
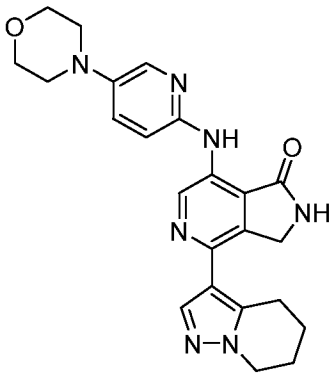
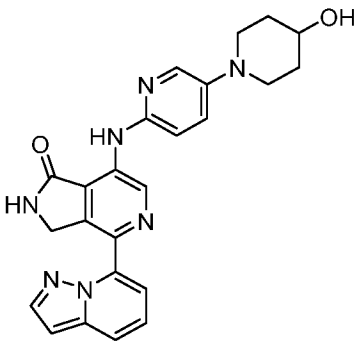
I-354		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-(((1R,2S)-2-гидроксициклопентил)окси)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 460,4 [M+H]+, время удерживания = 1,35 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 5,35	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,47 – 8,36 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,65 – 7,48 (m, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,52 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,63 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,80 (d, J = 15,3 Гц, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,55 (s, 1H).	F AA51 BB63
I-355		(S)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 488,8 [M+H]+, время удерживания = 1,38 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 5,89	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,39 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,12 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 3,71 (d, J = 12,1 Гц, 1H), 3,59 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,11 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 2,39 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 1,77 (d, J = 35,8 Гц, 4H), 1,55 (s, 3H), 1,10 (d, J = 10,5 Гц, 6H).	R AA13 BB46
I-356		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-3-((R)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-	ЖХМС Способ J m/z = 487,2 [M+H]+, время удерживания = 2,95 мин Хираль	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,59 – 7,35 (m, 2H), 7,04 – 6,86 (m, 2H), 4,48 (d, J = 4,9 Гц,	F AA52 BB63

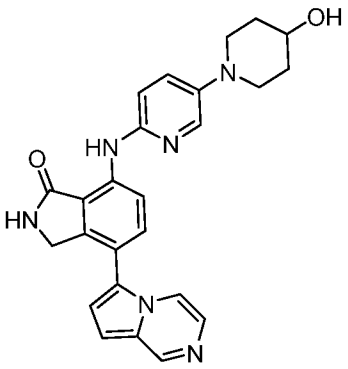
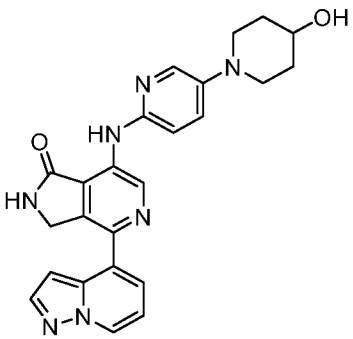
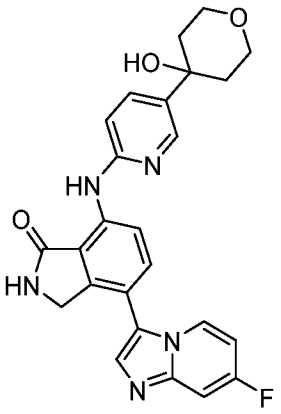
		ил)амино)изоиндолин-1-он	ная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 16,66	1H), 4,38 (s, 2H), 3,58 – 3,48 (m, 2H), 2,24 (s, 1H), 1,85 (d, J = 12,7 Гц, 1H), 1,75 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,54 (s, 2H), 1,19 (d, J = 31,0 Гц, 3H), 1,09 (d, J = 6,2 Гц, 3H).	
I-357		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-3-((S)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 487,2 [M+H]+, время удерживания = 2,96 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 18,39	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 1H), 7,42 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,03 – 6,87 (m, 2H), 4,48 (s, 1H), 4,43 (d, J = 43,4 Гц, 3H), 3,62 – 3,43 (m, 3H), 1,80 (dd, J = 38,6, 13,0 Гц, 3H), 1,54 (s, 2H), 1,30 – 0,96 (m, 6H),	F AA52 BB63
I-358		7-((5-(2-(гидроксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 458,2 [M+H]+, время удерживания = 3,11 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,5 Гц, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,95 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,72 – 3,40 (m, 7H), 2,72 – 2,65 (m, 1H), 1,23 (s, 2H).	F AA53 BB61

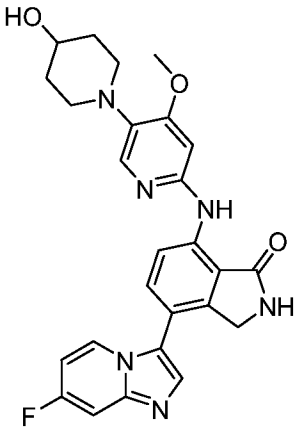
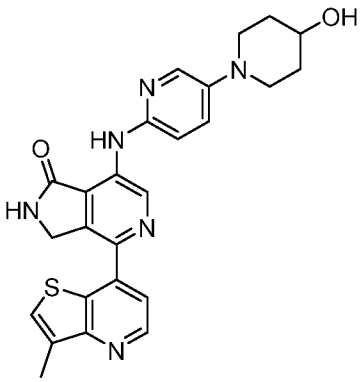
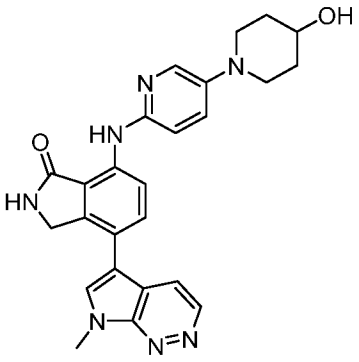
I-359		7-((5-((3R,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 477,4 [M+H]+, время удерживания = 2,56мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 6,35	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,64 – 8,27 (m, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,88 – 7,59 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 25,7, 9,4 Гц, 2H), 6,96 (t, J = 8,0 Гц, 2H), 5,19 (d, J = 5,7 Гц, 1H), 4,79 (d, J = 50,8 Гц, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,16 – 4,00 (m, 1H), 3,76 (d, J = 27,2 Гц, 2H), 3,28 – 3,06 (m, 3H), 2,94 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 2,13 – 1,75 (m, 3H).	T AA54 BB63
I-360		7-((5-((3R,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 477,4 [M+H]+, время удерживания = 2,51 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 6,29	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,42 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J = 27,0, 9,6, 2,9 Гц, 2H), 6,97 (td, J = 8,6, 8,0, 3,1 Гц, 2H), 5,20 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,73 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,73 (t, J = 27,3 Гц, 1H), 3,31 – 3,19 (m, 2H), 2,95 (q, J = 9,6, 9,1 Гц, 2H), 2,12 – 1,98 (m, 1H), 1,88 (dd, J = 35,7, 11,9 Гц, 1H).	T AA54 BB63

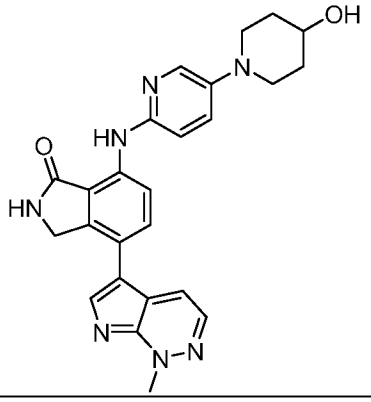
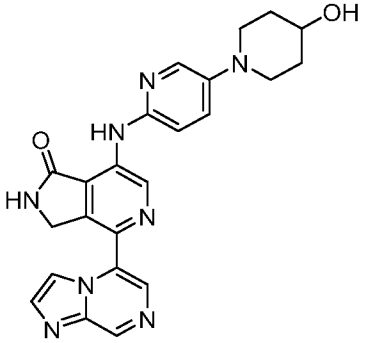
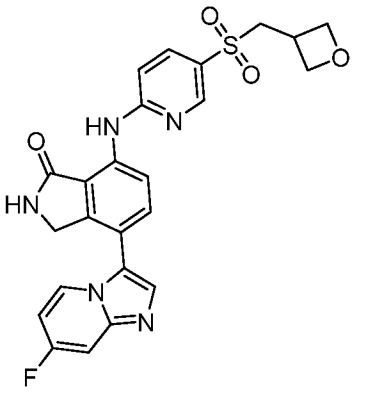
I-361		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(3-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 472,4 [M+H]+, время удерживания = 2,98 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 9,4 Гц, 2H), 7,58 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,72 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,46 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 2,83 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 2,47 (s, 6H), 1,82 (m, 2H), 1,57 – 1,45 (m, 2H).	E AA12 BB64
I-362		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(6-метил-6H-пирроло[2,3-c]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 455,7 [M+H]+, время удерживания = 1,24 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,56 – 8,30 (m, 2H), 7,95 (d, J = 15,9 Гц, 3H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 2,79 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 2,45 (s, 4H), 1,84 (d, J = 10,4 Гц, 2H), 1,60 – 1,44 (m, 2H).	F AA12 BB65
I-363		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-3-((R)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 487,4 [M+H]+, время удерживания = 3,05 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удержи	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,1, 2,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (td, J = 9,0, 8,2, 3,5 Гц, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,61 – 2,54 (m, 2H), 2,40 (t, J	T AA52 BB63

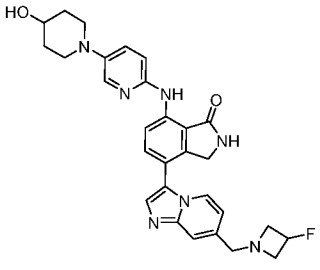
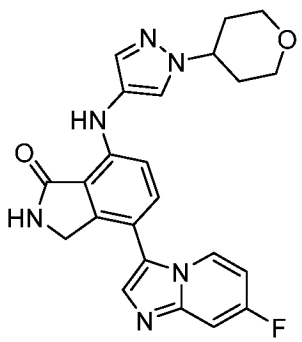
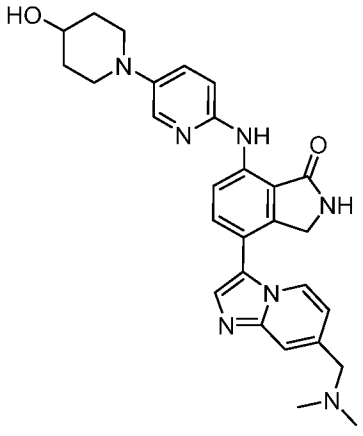
			вания= 8,5	= 11,2 Гц, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,65 – 1,46 (m, 2H), 1,10 (d, J = 6,1 Гц, 4H).	
I-364		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-3-((S)-1-гидроксиэтил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 487,5 [M+H]+, время удерживания = 2,60 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,52	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,47 – 8,34 (m, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (td, J = 8,9, 8,1, 3,3 Гц, 2H), 4,54 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,74 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,38 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,72 (s, 2H), 1,52 (d, J = 13,7 Гц, 3H), 1,10 (d, J = 6,1 Гц, 4H).	T AA52 BB63
I-365		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 571,3 [M+H]+, время удерживания = 2,70 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,81 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,41 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,00 – 6,90 (m, 2H), 4,37 (s, 3H), 4,12 (s, 2H), 3,27 (d, J = 12,6 Гц, 6H), 3,02 (t, J = 11,0 Гц, 3H), 2,27 (s, 10H), 2,13 (s, 4H), 1,67 (t, J = 11,0 Гц, 3H), 1,55 (d, J = 13,0 Гц, 3H).	F AA55 BB63

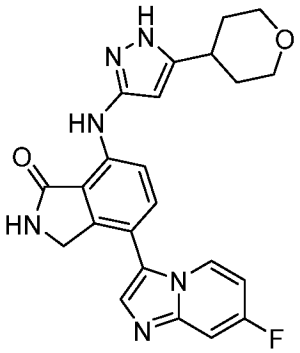
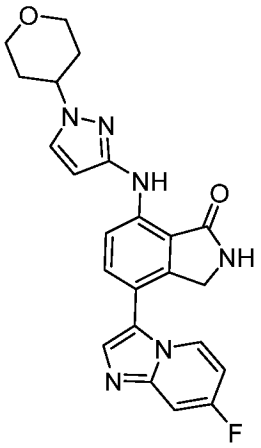
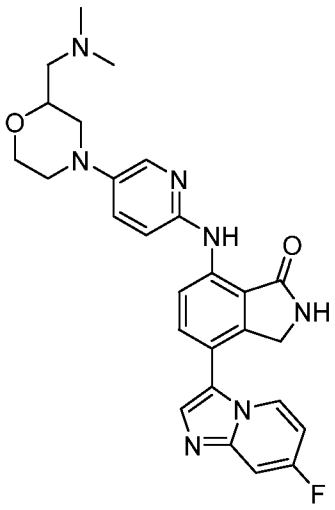
I-366		7-((5-(4-((диметиламино)метил)-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,2 [M+H]+, время удерживания = 2,55 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 36,7, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 7,05 – 6,84 (m, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,27 (d, J = 12,0 Гц, 4H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,27 (s, 6H), 1,76 – 1,47 (m, 4H).	F AA56 BB63
I-367		7-((5-морфолинопиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 432,4 [M+H]+, время удерживания = 1,41 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,72 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,00 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,99 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,75 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 3,18 – 3,00 (m, 6H), 1,99 (s, 2H), 1,83 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 1,55 (s, 1H), 1,23 (s, 3H), 0,85 (s, 1H).	R AA3 BB46
I-368		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 442,3 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,04 (s, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,08 (dd, J = 27,2, 7,9 Гц, 2H), 6,77 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,48 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 2,83 (t, J = 10,4 Гц, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,51 (d, J = 10,8 Гц, 2H).	R AA12 BB66

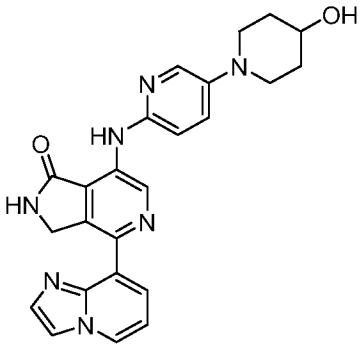
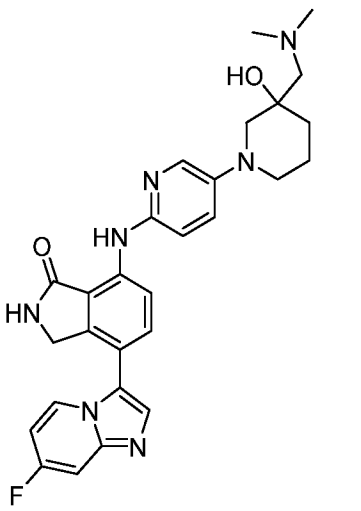
I-369		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(пирроло[1,2-a]пиразин-6-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 441,4 [M+H]+, время удерживания = 1,23 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,10 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 – 7,38 (m, 2H), 7,17 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 6,96 (dd, J = 20,9, 6,6 Гц, 2H), 4,70 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,45 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 2,81 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 1,84 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,55 – 1,43 (m, 2H).	F AA12 BB67
I-370		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(пиразоло[1,5-a]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 442,2 [M+H]+, время удерживания = 3,08 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,72 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,04 (t, J = 3,3 Гц, 2H), 7,55 – 7,39 (m, 2H), 7,08 – 6,89 (m, 3H), 4,76 – 4,55 (m, 3H), 3,62 (dt, J = 9,0, 4,5 Гц, 1H), 3,47 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,90 – 2,76 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,84 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 1,51 (td, J = 9,6, 5,9 Гц, 2H).	R AA12 BB68
I-371		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 460,3 [M+H]+, время удерживания = 1,26 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,93 – 8,57 (m, 2H), 8,43 (d, J = 14,6 Гц, 2H), 7,98 – 7,65 (m, 3H), 7,55 (d, J = 9,7 Гц, 1H), 6,99 (d, J = 8,3 Гц, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,78 (dd, J = 25,6, 14,5 Гц, 4H), 2,00 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 1,60 (d, J = 13,5 Гц, 2H).	F AA57 BB63

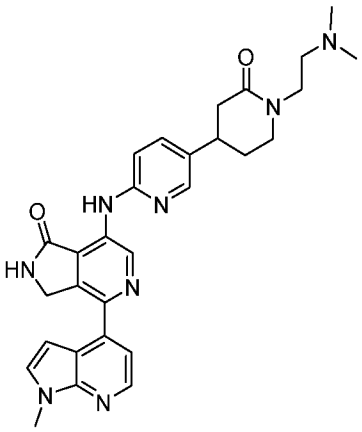
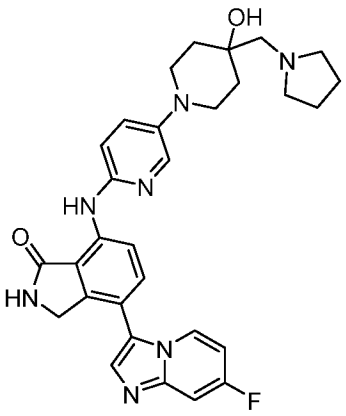
I-372		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-4-метоксипиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 489,5 [M+H]+, время удерживания = 1,20 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,83 – 8,65 (m, 2H), 8,42 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,85 – 7,61 (m, 3H), 7,52 (dd, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 6,97 (dt, J = 8,5, 4,2 Гц, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,18 (d, J = 11,6 Гц, 3H), 2,69 (d, J = 10,7 Гц, 7H), 1,81 (s, 2H), 1,52 (d, J = 10,5 Гц, 2H).	F AA58 BB63
I-373		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(3-метилтиено[3,2-b]пиридин-7-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 473,4 [M+H]+, время удерживания = 1,35 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,00 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66-7,48 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 7,05 (s, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,50 (m, 2H), 2,84 (t, J = 10,2 Гц, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,83 (m, 2H), 1,52 (m, 2H).	R AA12 BB64
I-374		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метил-7H-пирроло[2,3-c]пиридазин-5-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 456,5 [M+H]+, время удерживания = 1,20 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,50 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 8,37 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,89 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,55 (s, 4H), 3,61 (s, 1H), 3,42 (s, 4H), 2,79 (t, J = 11,3 Гц, 3H), 2,46 (s, 4H), 1,84 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,51 (d, J = 11,6 Гц, 2H).	F AA12 BB69

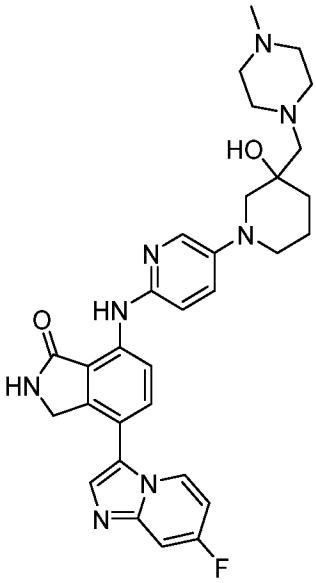
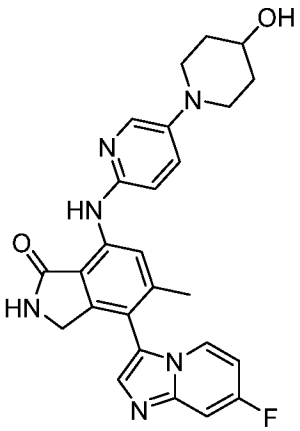
I-375		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-c]пиридазин-5-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 456,4 [M+H]+, время удерживания = 1,23 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,78 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,29 – 8,02 (m, 1H), 8,02 – 7,61 (m, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,91 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,60 – 4,45 (m, 2H), 4,05 (d, J = 7,8 Гц, 3H), 3,61 (s, 4H), 1,83 (s, 2H), 1,51 (s, 2H).	F AA12 BB70
I-376		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-5-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 443,2 [M+H]+, время удерживания = 1,24 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 9,76 -9,75 (m, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 9,30 (s,1 H), 9,21 (s,1 H), 8,29 (s, 1 H), 8,07-8,05 (m, 2 H), 7,48-7,45 (m, 1 H), 7,04-7,02 (d, J=8Гц,1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,72 -4,70 (m, 1 H), 3,63 (s,1 H), 3,46 -3,38 (m,2 H), 2,86-2,81 (t, J=8Гц,2 H), 1,84 (s,2 H), 1,53-1,51 (m,2 H)	S AA12 BB40
I-377		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((оксетан-3-илметил)сульфонил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 494,4 [M+H]+, время удерживания = 1,28 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,62 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,68 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,53 – 8,45 (m, 1H), 8,04 (dd, J = 8,9, 2,5 Гц, 1H), 7,91 – 7,81 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 9,9, 2,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 4,58 (dd, J = 8,1, 6,0 Гц, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,36 (t, J = 6,4 Гц, 2H), 3,80 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 2,61 (s, 1H).	F AA59 BB63

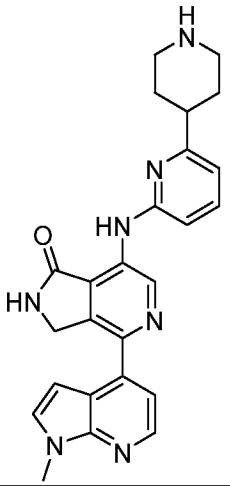
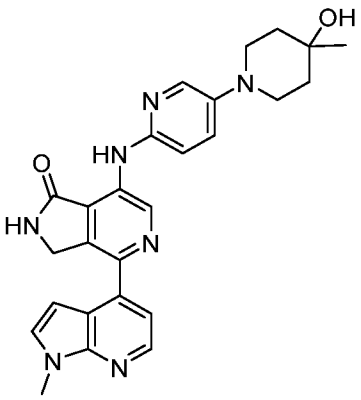
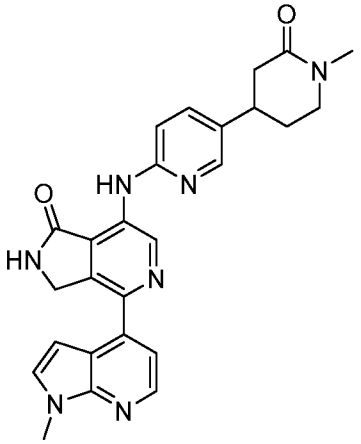
I-378		4-(7-((3-фторазетидин-1-ил)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 528,6 [M+H]+, время удерживания = 1,18 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,31 (d, J = 8,0 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,60 (dt, J = 14,6, 7,2 Гц, 3H), 3,44 (d, J = 10,7 Гц, 3H), 3,26 – 3,15 (m, 2H), 2,83 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 1,84 (s, 2H), 1,52 (s, 2H).	F AA12 BB71
I-379		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z= 433,7 [M+H]+, время удерживания =2,651 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,60 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,59 – 7,47 (m, 3H), 6,96 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,98 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 3,48 (s, 2H), 2,04 – 1,93 (m, 4H).	F AA60 BB63
I-380		4-(7-((диметиламино)метил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =498,2 [M+H]+, время удерживания = 2,521мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,34 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,98 – 6,88 (m, 2H), 4,70 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,66 – 3,59 (m, 1H), 3,52 – 3,41 (m, 5H), 2,82 (s, 1H), 2,82 (dd, J = 22,5, 2,9 Гц, 1H), 2,56 (s, 1H), 2,23 (s, 6H), 1,89 – 1,80 (m,	F AA12 BB72

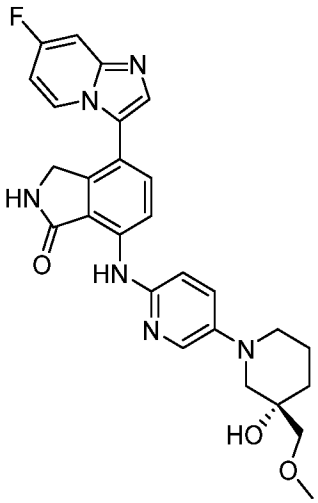
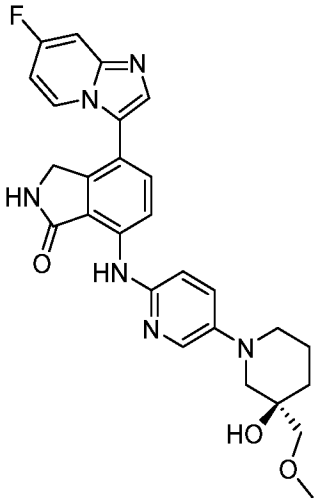
				2H), 1,53 (dd, J = 13,3, 9,4 Гц, 2H).	
I-381		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =433,2 [M+H]+, время удерживания =3,043 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 12,09 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,39 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (dd, J = 10,1, 2,6 Гц, 1H), 6,96 (td, J = 7,5, 2,7 Гц, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,92 (dd, J = 11,6, 3,6 Гц, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 2H), 2,89 (tt, J = 11,7, 4,0 Гц, 1H), 2,46 (s, 1H), 1,85 (dd, J = 14,1, 3,7 Гц, 2H), 1,67 (qd, J = 12,2, 4,4 Гц, 2H).	F AA61 BB63
I-382		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =433,6 [M+H]+, время удерживания = 2,673мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,90 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,36 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 12,4 Гц, 2H), 6,97 (dd, J = 8,8, 6,1 Гц, 1H), 6,80 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,44 (t, J = 11,9 Гц, 3H), 2,05 (s, 2H), 1,88 – 1,79 (m, 2H).	F AA62 BB63
I-383		7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =502,7 [M+H]+, время удерживания =2,39 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 30,1, 9,6, 2,9 Гц, 2H), 6,97 (dd, J = 9,6, 7,1 Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,93 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,74 – 3,61 (m, 2H), 3,46 (dt, J = 28,5, 14,3 Гц, 2H), 2,74 – 2,62 (m, 1H),	F AA63 BB63

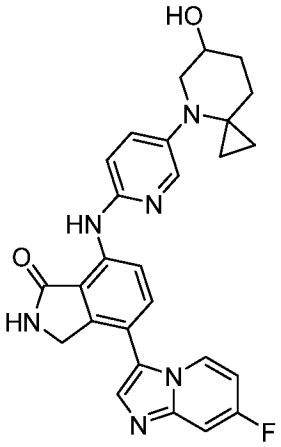
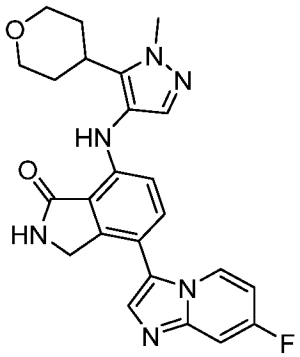
				2,41 (dd, J = 23,8, 13,1 Гц, 2H), 2,37 (s, 2H), 2,20 (s, 6H), 1,23 (s, 1H).	
I-384		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-8-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =442,4 [M+H]+, время удерживания =1,256 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 9,42 (s, 1H), 9,00 (s, 1H), 8,68 (d, J = 6,7 Гц, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,45 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,47 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 2,83 (s, 1H), 1,84 (t, J = 8,2 Гц, 2H), 1,51 (d, J = 11,0 Гц, 2H).	S AA12 BB72
I-385		7-((5-(3-((диметиламино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,2[M+H]+, время удерживания = 2,72мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,97 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,40 (dd, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 3,08 (d, J = 10,8 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 2,79 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,55 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 2,44 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,75 (dd, J = 28,2, 11,4 Гц, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,42 (t, J = 9,9 Гц, 1H).	F AA64 BB63

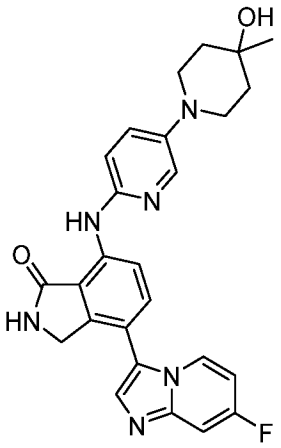
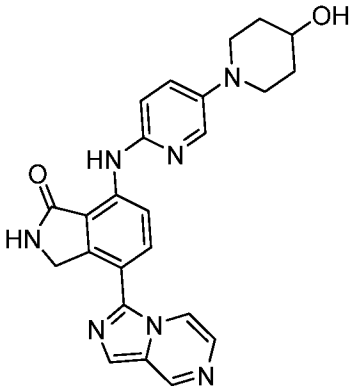
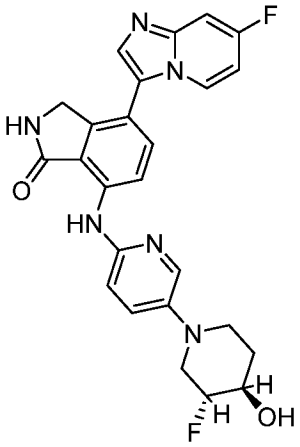
I-386		7-((5-(1-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =525,9 [M+H]+, время удерживания =1,301 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (d, J = 6,3 Гц, 1H), 9,71 (d, J = 6,0 Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 24,4, 3,7 Гц, 2H), 7,70 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,38 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,41 (dq, J = 19,5, 7,1 Гц, 8H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,42 (q, J = 8,6, 6,7 Гц, 4H), 2,20 (s, 6H), 2,00 (s, 2H).	R AA65 BB14
I-387		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-(пирролидин-1-илметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =542,2 [M+H]+, время удерживания = 2,635мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,81 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,41 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,48 (ddd, J = 28,9, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 6,97 (dt, J = 13,5, 5,7 Гц, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,53 (s, 3H), 3,48 (s, 6H), 3,35 – 3,25 (m, 2H), 3,10 – 2,98 (m, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,70 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,57 (s, 2H), 1,74 – 1,62 (m, 6H), 1,60 (d, J = 13,0 Гц, 2H).	F AA66 BB63

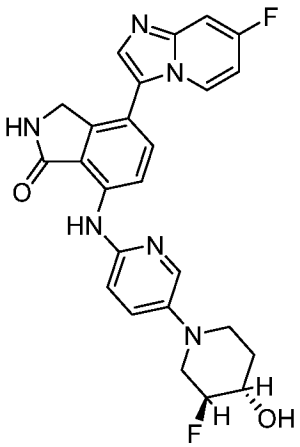
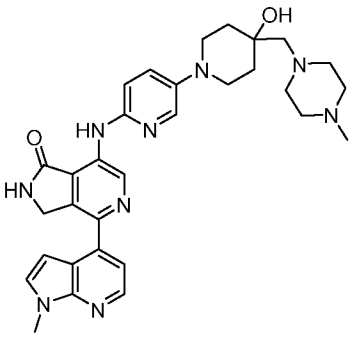
I-388		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокси-3-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =571,5 [M+H]+, время удерживания = 2,772мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,53 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,48 – 8,34 (m, 1H), 7,95 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,41 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,96 (td, J = 8,9, 8,2, 3,4 Гц, 2H), 4,36 (d, J = 10,2 Гц, 3H), 3,11 (dd, J = 18,2, 9,0 Гц, 2H), 3,01 – 2,83 (m, 1H), 2,74 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,35 (d, J = 34,8 Гц, 6H), 2,14 (s, 4H), 1,72 (d, J = 28,7 Гц, 2H), 1,52 (s, 1H), 1,39 (s, 1H).	F AA67 BB63
I-389		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-5-метилизоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =473,2 [M+H]+, время удерживания =2,81 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,66 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,08 – 7,86 (m, 2H), 7,70 (s, 1H), 7,48 (ddd, J = 38,1, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 7,06 – 6,85 (m, 2H), 4,70 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,26 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 3,89 (d, J = 18,1 Гц, 1H), 3,63 (dt, J = 10,3, 5,2 Гц, 1H), 3,46 (d, J = 8,7 Гц, 2H), 2,89 – 2,71 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,96 – 1,74 (m, 2H), 1,63 – 1,43 (m, 2H).	M AA12 BB63

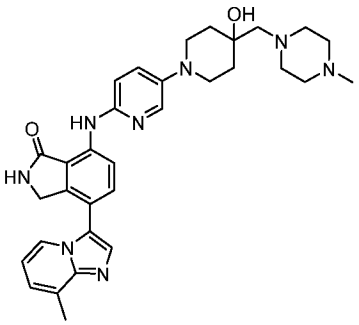
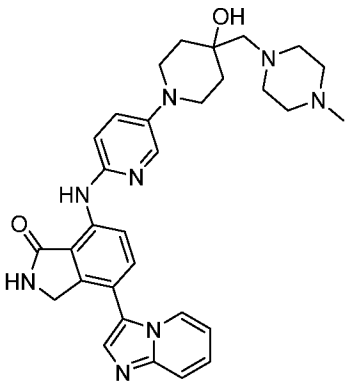
I-390		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-(пиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =440,2 [M+H]+, время удерживания =4,735 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,43 – 8,34 (m, 2H), 7,69 (t, J = 7,8 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,97 – 6,85 (m, 3H), 4,70 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,27 (d, J = 12,2 Гц, 2H), 2,90 (dt, J = 23,3, 12,6 Гц, 3H), 2,02 – 1,84 (m, 4H).	R AA68 BB14
I-391		7-((5-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =440,2 [M+H]+, время удерживания = 3,194мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,47 (s, 1H), 9,14 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,02 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,86 (s, 4H), 3,29 – 3,20 (m, 4H), 3,16 – 3,04 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,3 Гц, 5H), 1,16 (s, 5H).	R AA27 BB14
I-392		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =446,3 [M+H]+, время удерживания = 1,398мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,32 (d, J = 28,0 Гц, 2H), 7,74 – 7,52 (m, 2H), 7,39 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,88 (d, J = 5,6 Гц, 3H), 3,11 (s, 1H), 2,87 (d, J = 5,2 Гц, 3H), 2,01 (s, 3H).	R AA8 BB14

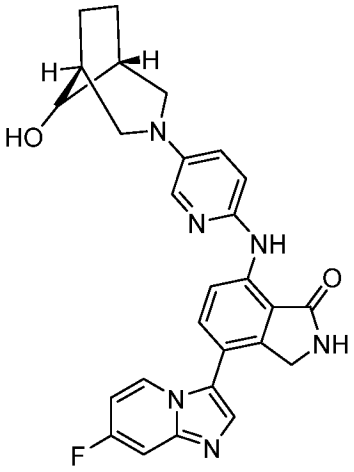
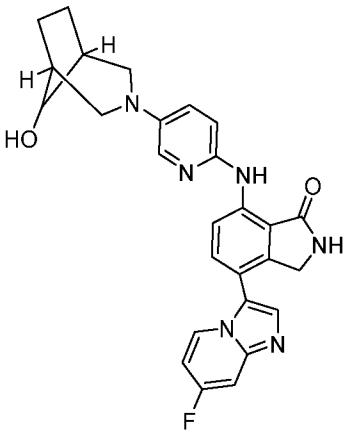
I-393		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокси-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =503,8 [M+H]+, время удерживания =2,305 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 8,19	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44 (dd, J = 7,6, 5,8 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,40 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,03 – 6,93 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 3,36 – 3,28 (m, 1H), 3,31 (s, 2H), 3,16 – 2,89 (m, 3H), 1,89 – 1,79 (m, 1H), 1,66 (ddd, J = 12,0, 8,2, 4,1 Гц, 1H), 1,59 (s, 1H), 1,43 (dt, J = 10,7, 5,1 Гц, 1H).	J AA69 BB63
I-394		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокси-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =503,8 [M+H]+, время удерживания =2,805 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 11,02	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,95 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (td, J = 9,5, 8,8, 6,5 Гц, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,01 (ddd, J = 39,0, 24,1, 9,4 Гц, 5H), 2,46 (s, 2H), 1,88 – 1,80 (m, 1H), 1,71 – 1,60 (m, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H).	J AA69 BB63

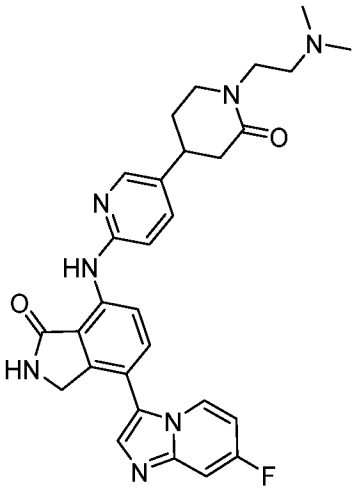
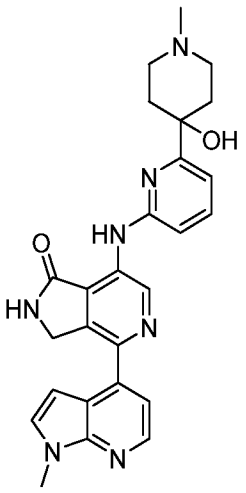
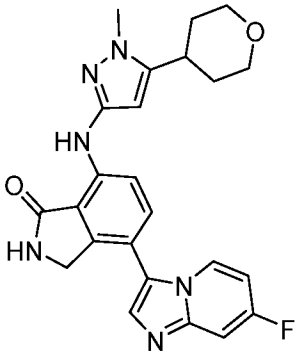
I-395		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(6-гидрокси-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =485,8 [M+H]+, время удерживания = 1,385мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,69 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,50 – 8,36 (m, 2H), 7,88 – 7,77 (m, 2H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 10,1, 2,6 Гц, 1H), 7,24 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 4,99 (d, J = 16,0 Гц, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,17 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 3,94 (d, J = 15,8 Гц, 1H), 3,72 (d, J = 15,1 Гц, 2H), 3,08 (dd, J = 14,8, 9,3 Гц, 1H), 2,58 (d, J = 19,8 Гц, 2H), 2,44 (d, J = 16,0 Гц, 8H), 1,87 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,48 (q, J = 11,2 Гц, 1H).	F AA70 BB63
I-396		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-4-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =447,2 [M+H]+, время удерживания =2,982 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,57 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,75 (s, 0H), 7,50 (td, J = 7,6, 6,9, 3,4 Гц, 1H), 7,41 (s, 0H), 6,95 (td, J = 7,5, 2,5 Гц, 1H), 6,53 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,41 (t, J = 11,6 Гц, 2H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 1,91 (qd, J = 12,5, 4,2 Гц, 2H), 1,69 (d, J = 12,9 Гц, 2H).	F AA71 BB63

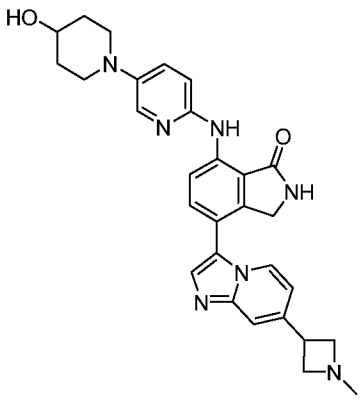
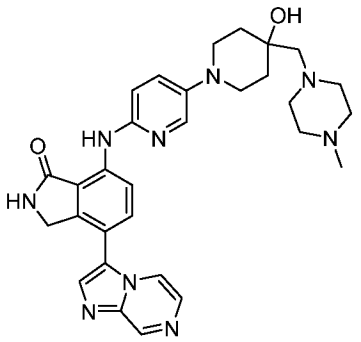
I-397		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =473,2 [M+H]+, время удерживания = 2,842мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 0H), 8,77 (s, 0H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 0H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 0H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 0H), 7,82 (d, J = 1,6 Гц, 0H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 0H), 7,53 (dd, J = 10,1, 2,6 Гц, 0H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (td, J = 9,2, 8,3, 6,0 Гц, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,33 – 3,16 (m, 2H), 3,10 (dt, J = 12,5, 6,5 Гц, 1H), 1,61 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 1,61 (s, 4H), 1,25 (s, 1H), 1,18 (s, 3H).	F AA27 BB63
I-398		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,5-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =442,3 [M+H]+, время удерживания = 1,259мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,14 (d, J = 1,5 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 8,05 – 7,94 (m, 3H), 7,58 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,48 (d, J = 12,0 Гц, 3H), 3,39 (s, 4H), 2,84 (t, J = 10,3 Гц, 3H), 1,91 – 1,82 (m, 2H), 1,53 (d, J = 9,9 Гц, 2H).	F AA12 BB73
I-399		7-((5-((3R,4R)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =477,4 [M+H]+, время удерживания = 1,371мин Хиральная ВЭЖХ Способ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,50 (t, J = 12,5 Гц, 2H), 6,96 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 5,30 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,69 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 3,33 (s, 5H), 2,87 (d, J = 17,0 Гц,	T AA72 BB63

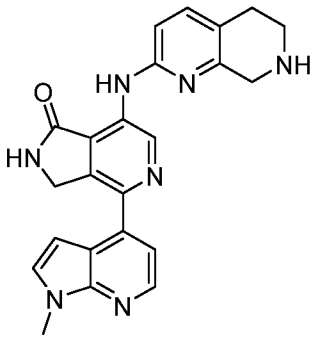
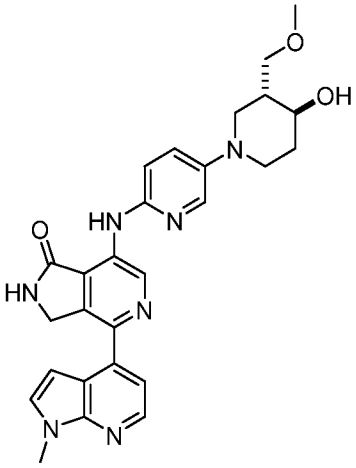
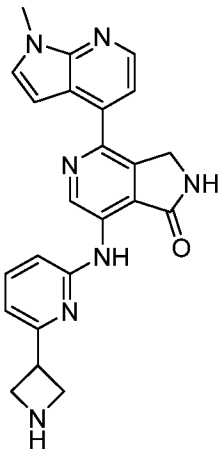
			X1: время удержания= 19,03	2H), 1,96 (s, 1H), 1,58 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 1,24 (s, 2H).	
I-400		7-((5-((3S,4S)-3-фтор-4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =477,4 [M+H]+, время удерживания = 1,368мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 22,79	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (ddd, J = 16,0, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 6,97 (t, J = 5,6 Гц, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,55 – 4,42 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,77 – 3,61 (m, 3H), 2,89 (ddd, J = 24,4, 15,4, 8,7 Гц, 3H), 2,57 (s, 2H), 2,39 (d, J = 15,0 Гц, 1H), 1,59 (d, J = 10,1 Гц, 1H).	T AA72 BB63
I-401		7-((5-(4-гидрокси-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =568,4 [M+H]+, время удерживания =2,879 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,50 (s, 1H), 9,16 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,08 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,05 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,25 (s, 1H), 3,07 (t, J = 11,6 Гц, 3H), 2,61 (s, 2H), 2,32 (d, J = 10,6 Гц, 4H), 1,70 (t, J = 10,1 Гц, 2H), 1,59 (d, J = 13,0 Гц, 2H).	R AA55 BB14

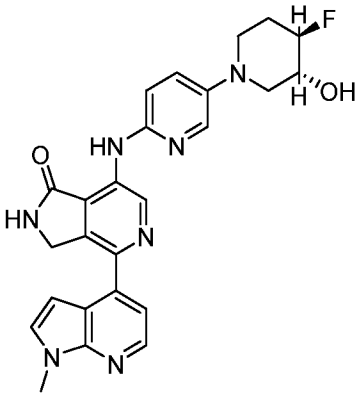
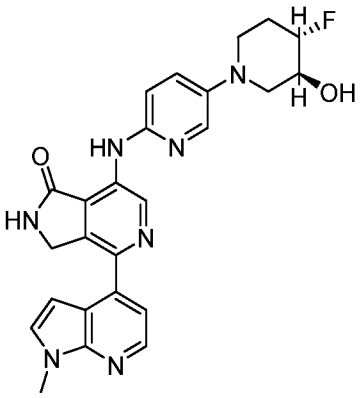
I-402		7-((5-(4-гидрокси-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =567,3 [M+H]+, время удерживания =2,620 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,22 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,80 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,37 (s, 3H), 3,33 – 3,24 (m, 3H), 3,04 (t, J = 11,0 Гц, 3H), 2,55 (s, 6H), 2,30 (d, J = 9,9 Гц, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,76 – 1,64 (m, 3H), 1,57 (d, J = 13,1 Гц, 2H), 1,25 (s, 1H).	F AA55 BB37
I-403		7-((5-(4-гидрокси-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =553,4 [M+H]+, время удерживания = 2,522мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,39 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (dd, J = 13,8, 8,8 Гц, 2H), 7,45 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 1H), 6,95 (dd, J = 7,9, 5,8 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,53 – 3,37 (m, 5H), 3,29 (d, J = 10,3 Гц, 3H), 3,10 – 2,95 (m, 3H), 2,38 (s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,76 – 1,64 (m, 2H), 1,57 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,25 (s, 1H).	F AA55 BB74

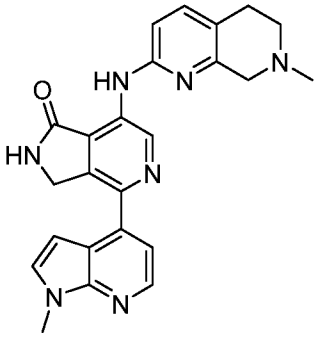
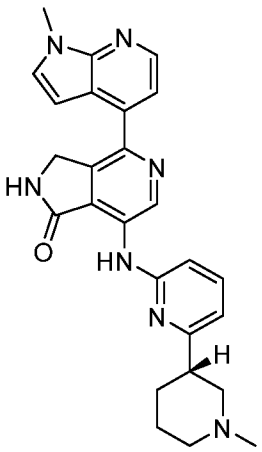
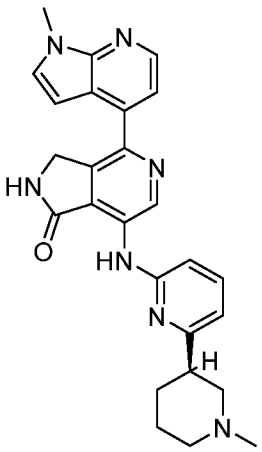
I-404		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-((1R,5S)-8-гидрокси-3-азабицикло[3,2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =485,2 [M+H]+, время удерживания =3,183 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 7,37	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,43 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 9,9 Гц, 1H), 7,37 (dd, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,02 – 6,92 (m, 2H), 5,02 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,90 (q, J = 4,5 Гц, 1H), 3,31 – 3,12 (m, 5H), 2,57 (s, 1H), 2,08 (s, 2H), 1,76 – 1,65 (m, 3H), 1,62 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 1,25 (s, 2H), 1,19 (s, 1H), 0,86 (d, J = 8,3 Гц, 1H).	F AA73 BB63
I-405		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(8-гидрокси-3-азабицикло[3,2.1]октан-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =485,5 [M+H]+, время удерживания = 1,263мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,77 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,42 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,94 – 7,88 (m, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (d, J = 9,5 Гц, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,78 (s, 1H), 3,47 (d, J = 11,8 Гц, 4H), 2,77 (d, J = 10,7 Гц, 2H), 2,17 (s, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,58 – 1,50 (m, 2H).	F AA73 BB63

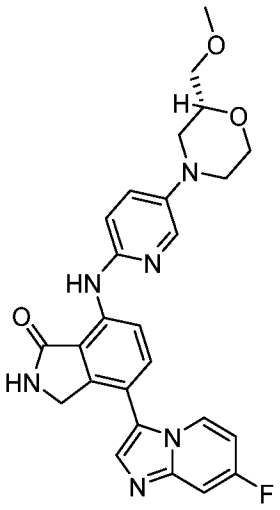
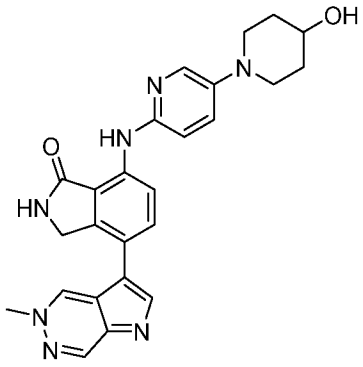
I-406		7-((5-(1-(2-(диметиламино)этил)-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z 528,2=[M+H]+, время удерживания =2,687 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,49 – 8,41 (m, 1H), 8,24 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 7,85 (d, J = 2,7 Гц, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 2H), 7,59 – 7,50 (m, 1H), 7,00 (dd, J = 8,2, 3,5 Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,51 – 3,37 (m, 5H), 3,08 (s, 1H), 2,47 – 2,34 (m, 4H), 2,19 (d, J = 2,5 Гц, 6H), 2,00 (s, 1H), 1,25 (s, 1H).	AA65 BB63
I-407		7-((6-(4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =470,8 [M+H]+, время удерживания = 1,303мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 9,76 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 5,04 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,30 (s, 1H), 2,65 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 2,49 – 2,34 (m, 3H), 2,34 – 2,26 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,61 (d, J = 12,5 Гц, 2H).	R AA74 BB14
I-408		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((1-метил-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-пиразол-3-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =447,2 [M+H]+, время удерживания =3,238 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,41 (t, J = 6,5 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,79 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,57 – 7,49 (m, 1H), 6,97 (td, J = 7,5, 3,0 Гц, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,95 (dd, J = 11,2, 4,2 Гц, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,54 – 3,38 (m, 4H), 3,19 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 3,03 – 2,92 (m,	F AA75 BB63

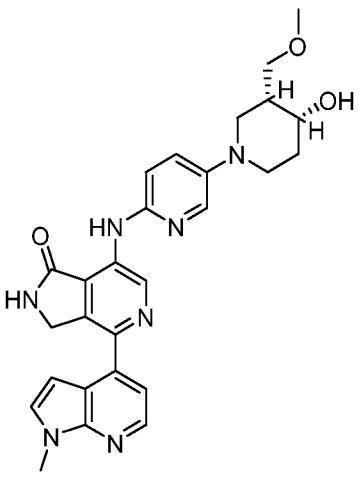
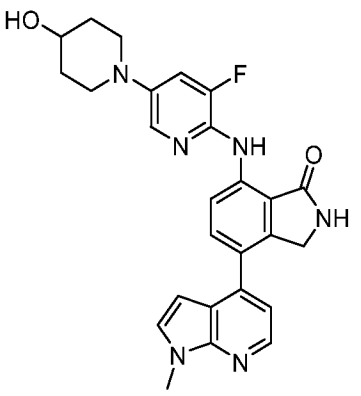
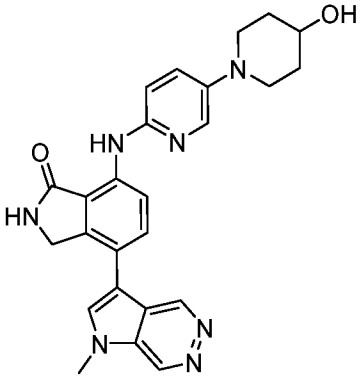
				1H), 1,81 (d, J = 12,9 Гц, 2H), 1,71 – 1,59 (m, 2H).	
I-411		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-(1-метилазетидин-3-ил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =510,4 [M+H]+, время удерживания =1,197 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 2H), 8,77 (s, 2H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 8,34 (d, J = 7,1 Гц, 2H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 2H), 7,78 (s, 2H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 7,53 (s, 2H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 2H), 7,03 (dd, J = 7,2, 1,8 Гц, 2H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 4,71 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 4,39 (s, 3H), 3,63 (p, J = 7,0 Гц, 8H), 3,51 – 3,42 (m, 5H), 3,16 (t, J = 5,6 Гц, 4H), 2,83 (t, J = 9,9 Гц, 4H), 2,29 (s, 5H), 1,86 (d, J = 11,8 Гц, 4H), 1,59 – 1,52 (m, 3H).	F AA12 BB75
I-412		7-((5-(4-гидрокси-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =554,2 [M+H]+, время удерживания =2,658 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,46 (d, J = 4,6 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 2,9 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,14 (s, 1H), 3,28 (d, J = 12,1 Гц, 3H), 3,03 (t, J = 11,0 Гц, 2H), 2,59 (d, J = 15,6 Гц, 3H), 2,43 (s, 2H), 2,29 (d, J = 11,0 Гц, 5H), 2,14 (s, 3H), 1,74 – 1,62 (m, 2H), 1,56 (d, J = 12,7 Гц, 2H).	F AA55 BB61

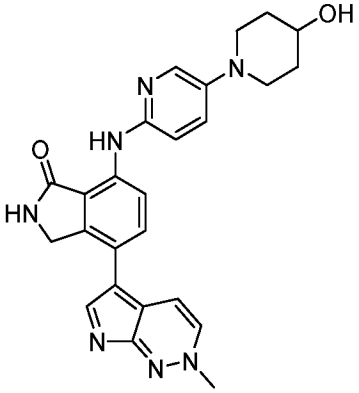
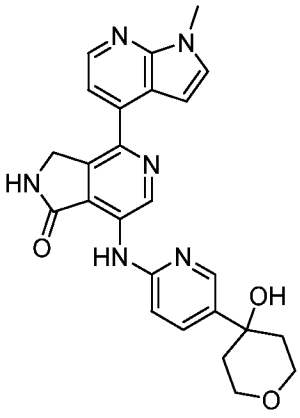
I-413		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =412,2 [M+H]+, время удерживания = 3,023мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,44 – 8,19 (m, 3H), 7,56 (dd, J = 14,5, 6,0 Гц, 2H), 7,33 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,79 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 6,67 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 3,85 (d, J = 23,4 Гц, 4H), 2,96 (t, J = 5,8 Гц, 2H), 2,70 (s, 2H).	U AA76 BB14
I-414		7-((5-((3R,4S)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =500,2 [M+H]+, время удерживания =3,397 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,52 – 7,36 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,52 (t, J = 5,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,57 – 3,43 (m, 3H), 3,30 (s, 2H), 3,25 (dd, J = 12,0, 3,7 Гц, 2H), 3,05 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 2,98 – 2,89 (m, 1H), 1,97 (s, 2H), 1,67 (s, 1H).	R AA77 BB14
I-415		7-((6-(азетидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =412,5 [M+H]+, время удерживания = 1,374мин	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,31 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (t, J = 5,2 Гц, 1H), 7,74 (dd, J = 8,3, 7,3 Гц, 1H), 7,52 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,94 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 6,77 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,64 – 4,53 (m, 2H), 4,46 – 4,37 (m, 3H), 3,97 (s, 3H), 3,71 – 3,65 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 1,32 (s, 1H).	R AA78 BB14

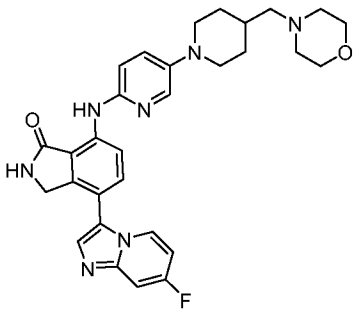
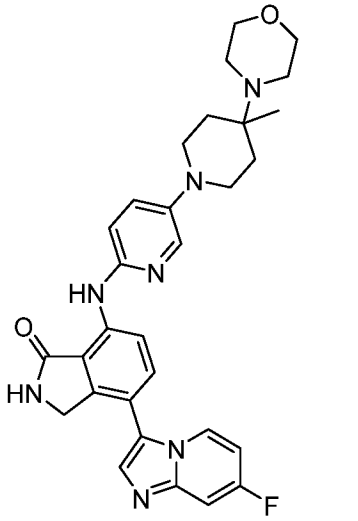
I-416		7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =474,4 [M+H]+, время удерживания = 1,509мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,50 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,51 (td, J = 8,6, 7,5, 5,0 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 – 3,56 (m, 3H), 2,86 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 2,68 (dd, J = 12,1, 9,3 Гц, 1H), 2,14 (s, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H).	R AA49 BB14
I-417		7-((5-((3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =474,2 [M+H]+, время удерживания =3,511 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 13,11	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,09 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,61 – 7,34 (m, 3H), 7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,45 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,45 (d, J = 49,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 – 3,53 (m, 3H), 2,85 (t, J = 11,9 Гц, 1H), 2,68 (dd, J = 12,0, 9,2 Гц, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,75 (s, 1H).	R AA49 BB14

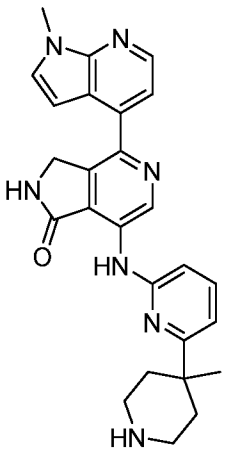
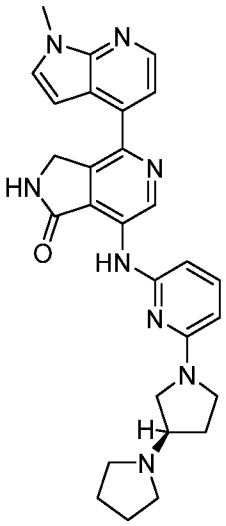
I-418		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((7-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =426,2 [M+H]+, время удерживания = 3,046мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,39-8,38 (d, J=4Гц,1 H), 8,32-8,30 (m, 2 H), 7,67-7,65 (d, J=8Гц,1 H), 7,56 -7,55 (d, J=4Гц,1 H), 7,33 -7,32 (d, J=4Гц,1 H), 6,81 -6,80 (d, J=4Гц,1 H), 6,69 (s,2 H), 5,17 (s,2 H), 3,88 (s,3 H), 3,64(s,2 H), 2,85-2,84(m,2 H), 2,77(s,2 H), 2,47(s,3 H)	U AA79 BB14
I-419		(S)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =454,8 [M+H]+, время удерживания = 2,913мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 5,22	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,78 – 7,52 (m, 2H), 7,40 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,07 – 6,77 (m, 3H), 4,71 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,96 (ddd, J = 44,0, 33,0, 10,8 Гц, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,99 (s, 1H), 1,76 (s, 1H), 1,63 (s, 2H).	R AA80 BB14
I-420		(R)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-(1-метилпиперидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =454,8 [M+H]+, время удерживания = 2,913мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,79 – 7,56 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,03 – 6,84 (m, 3H), 4,72 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,22 – 2,93 (m, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,24 – 1,98 (m, 2H), 1,67 (s, 3H), 1,25 (s, 1H).	R AA80 BB14

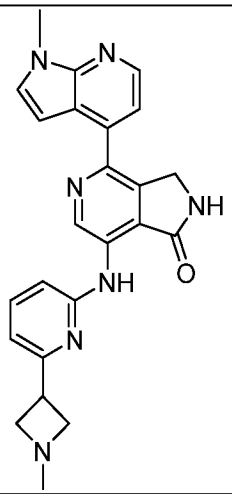
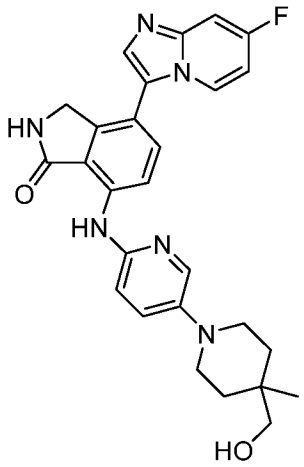
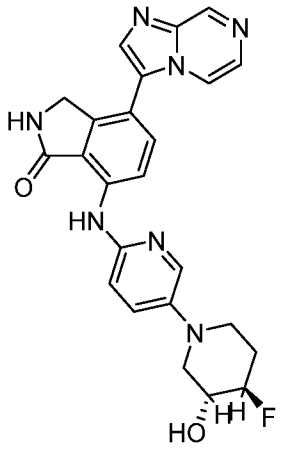
			удержи вания= 6,22		
I-421		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =489,2 [M+H]+, время удержи вания =3,263 мин Хираль ная ВЭЖХ Способ X6: время удержи вания= 14,20	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 28,0, 9,6, 2,8 Гц, 2H), 7,05 – 6,95 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,76 (d, J = 9,3 Гц, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,52 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,48 – 3,42 (m, 3H), 3,31 (d, J = 1,3 Гц, 3H), 2,74 – 2,66 (m, 1H), 2,46 (d, J = 10,7 Гц, 1H).	J AA39 BB63
I-422		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(5-метил-5H-пирроло[2,3-d]пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =456,7 [M+H]+, время удержи вания = 1,244мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,23 – 14,05 (m, 1H), 10,30 (s, 1H), 9,87 (s, 1H), 9,63 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,70 – 8,49 (m, 2H), 8,06 – 7,82 (m, 2H), 7,56 – 7,41 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,8 Гц, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,57 (d, J = 18,9 Гц, 4H), 3,64 (s, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,87 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 1,53 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 1,25 (s, 1H).	F AA12 BB76

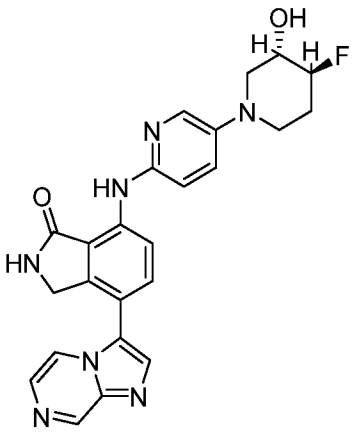
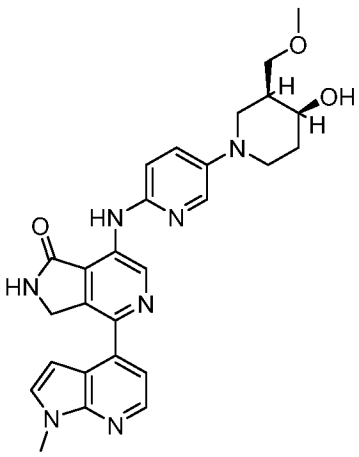
I-423		7-((5-((3R,4R)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =500,2 [M+H]+, время удерживания = 3,351мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 7,05 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,78 – 4,64 (m, 3H), 3,88 (s, 4H), 3,48 – 3,44 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (d, J = 3,9 Гц, 1H), 3,13 (t, J = 10,3 Гц, 1H), 2,93 (t, J = 10,9 Гц, 1H), 2,06 – 1,99 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 2H), 1,25 (s, 3H).	R AA77 BB14
I-424		7-((3-фтор-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =473,8 [M+H]+, время удерживания =3,479 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,21 (d, J = 2,6 Гц, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,32 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,86 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,50 (m, 2H), 7,28 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,48 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,73 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,48 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,65 (tt, J = 8,4, 4,4 Гц, 1H), 3,51 (dd, J = 11,3, 5,8 Гц, 2H), 2,88 (ddd, J = 12,7, 9,9, 3,1 Гц, 2H), 1,89 – 1,80 (m, 2H), 1,60 – 1,46 (m, 2H).	O AA88 BB14
I-425		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-d]пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =456,5 [M+H]+, время удерживания = 1,202 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,81 (s, 1H), 9,47 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,59 – 8,45 (m, 2H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,34 (s, 3H), 3,63	F AA12 BB77

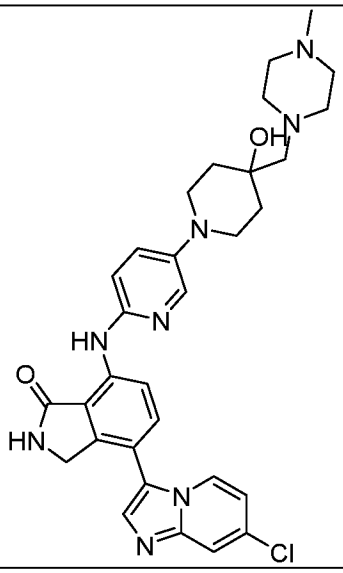
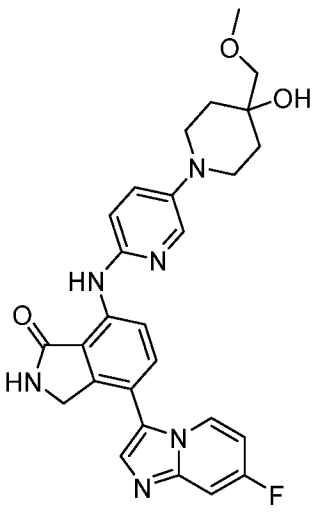
				(tt, J = 8,6, 4,1 Гц, 1H), 3,46 (ddd, J = 15,5, 7,7, 4,0 Гц, 2H), 2,87 – 2,76 (m, 2H), 1,90 – 1,82 (m, 2H), 1,60 – 1,49 (m, 2H).	
I-426		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(2-метил-2H-пирроло[2,3-c]пиридазин-5-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =456,4 [M+H]+, время удерживания = 1,307мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,79 (s, 1H), 8,80 (d, J = 27,5 Гц, 2H), 8,61 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 8,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,29 – 8,13 (m, 2H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,91 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,43 (s, 3H), 3,64 (dq, J = 9,0, 4,3 Гц, 1H), 3,45 (d, J = 12,5 Гц, 2H), 2,82 (ddd, J = 12,6, 10,0, 3,0 Гц, 2H), 2,05 – 1,95 (m, 1H), 1,85 (dt, J = 12,7, 4,0 Гц, 2H), 1,61 – 1,45 (m, 2H).	F AA12 BB78
I-427		7-((5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =457,4 [M+H]+, время удерживания = 2,798мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,48 (d, J = 2,2 Гц, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,84 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,10 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,84 – 3,70 (m, 4H), 3,52 – 3,42 (m, 2H), 2,00 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 1,61 (d, J = 13,1 Гц, 2H).	R AA57 BB14

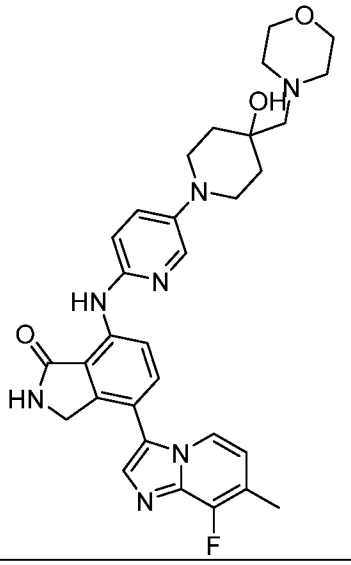
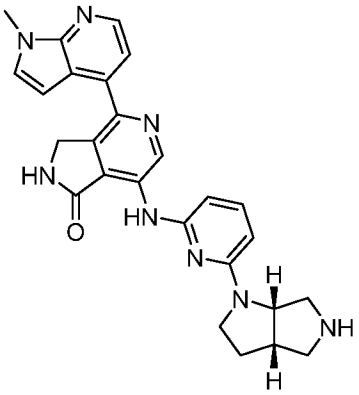
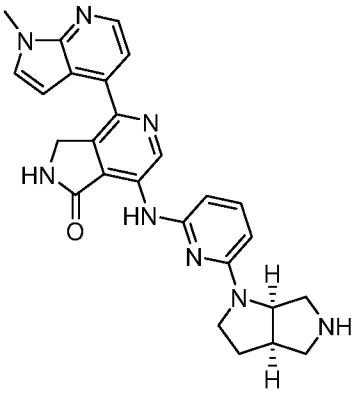
I-428		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =542,2 [M+H]+, время удерживания =2,682 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (d, J = 3,7 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,02 – 6,93 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,59 (t, J = 4,8 Гц, 6H), 2,66 (d, J = 12,3 Гц, 3H), 2,35 (s, 5H), 2,18 (d, J = 7,3 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 12,9 Гц, 3H), 1,67 (s, 2H), 1,25 (s, 5H).	F AA89 BB63
I-429		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метил-4-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =542,2 [M+H]+, время удерживания = 2,736мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,59 – 8,40 (m, 2H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,81 (d, J = 6,4 Гц, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 3,1 Гц, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 2H), 7,04 – 6,92 (m, 2H), 4,38 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 3,59 (t, J = 4,3 Гц, 4H), 3,16 (dt, J = 19,7, 5,5 Гц, 4H), 2,48 (d, J = 4,2 Гц, 3H), 1,87 (dd, J = 13,4, 5,0 Гц, 2H), 1,56 (ddd, J = 13,4, 9,0, 4,1 Гц, 2H), 0,94 (s, 3H).	F AA84 BB63

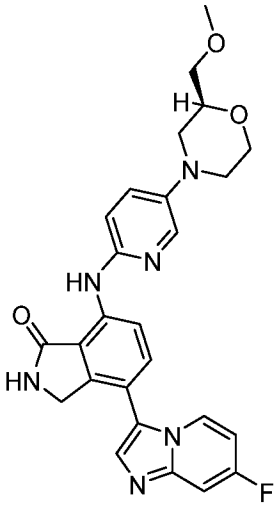
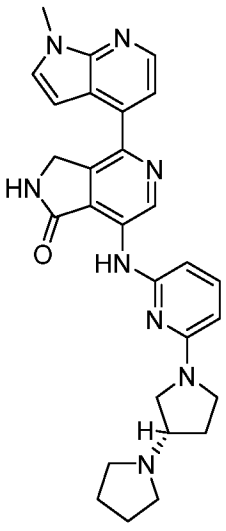
I-430		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-(4-метилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =454,2 [M+H]+, время удерживания =3,493 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,36 – 8,29 (m, 2H), 7,90 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,03 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 2,78 (t, J = 10,9 Гц, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,74 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 1,24 (s, 3H).	U AA90 BB14
I-431		(R)-7-((6-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =495,8 [M+H]+, время удерживания = 3,015мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 8,36 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 6,89 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,69 (dt, J = 28,2, 8,3 Гц, 2H), 3,48 (q, J = 8,9 Гц, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,59 (d, J = 8,6 Гц, 3H), 2,25 – 2,17 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 4H), 1,25 (s, 1H).	T AA83 BB14

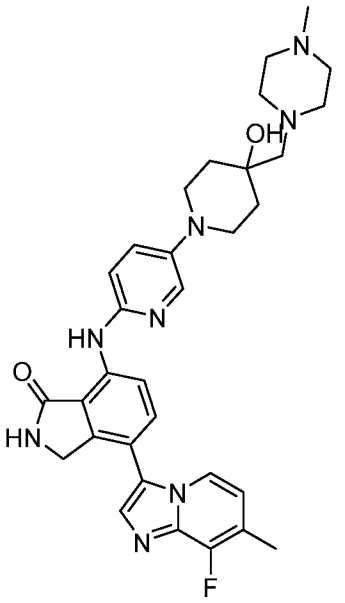
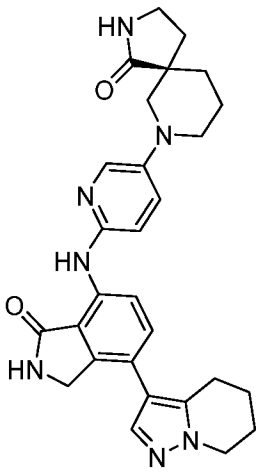
I-432		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-(1-метилазетидин-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z =426,6 [M+H]+, время удерживания =1,350 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,38 – 8,31 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,57 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,16 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,72 (s, 2H), 5,38 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,79 – 3,69 (m, 3H), 2,35 (s, 3H).	R AA92 BB14
I-433		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-(гидроксиметил)-4-метилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =487,8 [M+H]+, время удерживания = 2,611мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (s, 1H), 8,53 – 8,32 (m, 2H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (t, J = 9,9 Гц, 2H), 6,99 (dt, J = 14,6, 5,6 Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,30 – 3,14 (m, 4H), 2,94 (t, J = 10,6 Гц, 2H), 1,63 – 1,52 (m, 2H), 1,34 (d, J = 12,8 Гц, 2H), 0,91 (s, 3H).	F AA85 BB63
I-434		7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =460,7 [M+H]+, время удерживания =2,906 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 16,74	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 9,15 - 9,15 (m, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,60-8,58 (d, J=8Гц,1 H), 8,48- 8,46 (m,1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,04- 8,03 (d, J=4Гц,1 H), 7,93-7,91(d, J=8Гц,1 H),7,78-7,76(d, J=8Гц,1 H), 7,49 - 7,46 (dd, J=8,8Гц,12Гц, 1 H), 6,99 - 6,97 (d, J=8Гц 1 H), 5,43 (s,1 H), 4,53- 4,34 (m,3 H), 3,71- 3,64 (m,1 H), 3,61- 3,52 (m,2H), 2,86- 2,81(m,1 H), 2,69- 2,63 (m,1 H), 2,16 - 2,10(m, 1 H) 1,78- 1,74 (m,1H)	T AA49 BB61

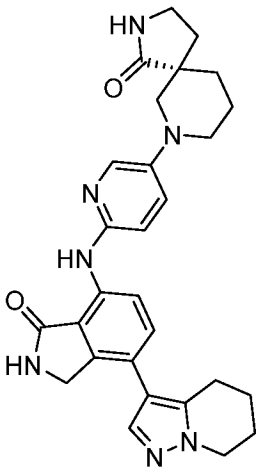
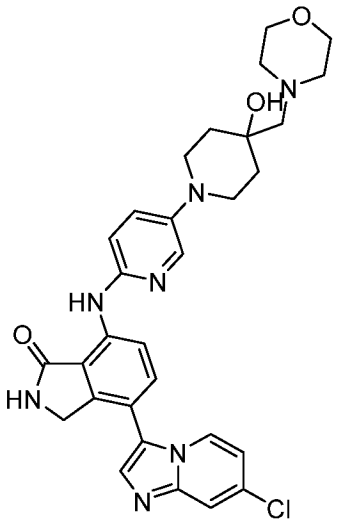
I-435		7-((5-((3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =460,7 [M+H]+, время удерживания =2,906 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 17,28	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (s, 1 H), 9,15 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,60- 8,58 (d, J=8Гц,1 H), 8,48- 8,46 (m,1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,12- 8,10 (d, J=8Гц,1 H), 8,04-8,03(d, J=4Гц,1 H), 7,93-7,91 (d, J=8Гц,1 H), 7,78-7,76(d, J=8Гц, 1 H), 7,49-7,46(dd,J=8Гц,8Гц,1H) 4,51 (s,1 H), 4,510-4,35 (m,3 H), 3,71-3,64 (m,1 H), 3,60-3,53 (m,2 H), 2,86-2,81(m,1 H), 2,68- 2,63 (m,1 H), 2,15 - 2,09(m, 1 H) 1,78- 1,74 (m,1H)	T AA49 BB61
I-436		7-((5-((3S,4S)-4-гидрокси-3-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =500,2 [M+H]+, время удерживания =3,345 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 8,03	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 7,05 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,93 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 25,4 Гц, 3H), 3,88 (s, 4H), 3,45 (dd, J = 9,3, 5,8 Гц, 1H), 3,29 (s, 5H), 3,14 (td, J = 10,4, 2,9 Гц, 1H), 2,94 (dd, J = 11,8, 10,0 Гц, 1H), 2,10 – 1,96 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 2H).	R AA77 BB14

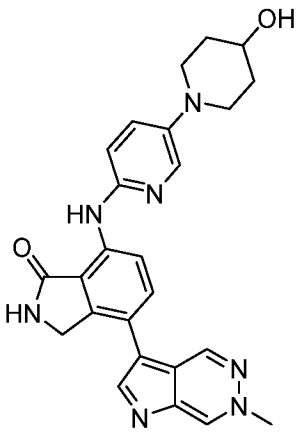
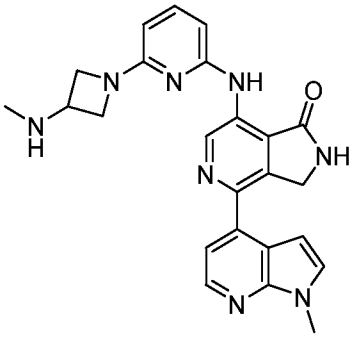
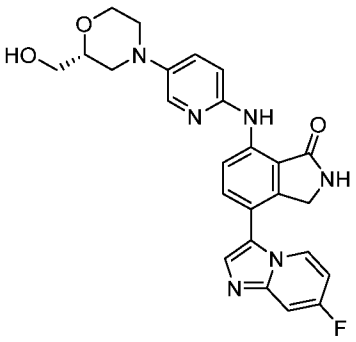
I-437		4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =587,3 [M+H]+, время удерживания = 2,738мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,83 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,11 – 6,91 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,04 (t, J = 10,6 Гц, 2H), 2,30 (s, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,73 – 1,65 (m, 2H), 1,57 (d, J = 13,0 Гц, 2H), 1,25 (s, 1H).	F AA55 BB79
I-438		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =502,2 [M+H]+, время удерживания = 2,931мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (ddd, J = 33,7, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 7,04 – 6,91 (m, 2H), 4,41 (d, J = 17,1 Гц, 3H), 3,37 (d, J = 3,7 Гц, 5H), 3,20 (s, 2H), 3,03 (td, J = 12,0, 2,8 Гц, 2H), 1,73 (td, J = 12,7, 4,4 Гц, 2H), 1,52 (d, J = 12,8 Гц, 2H).	F AA20 BB63

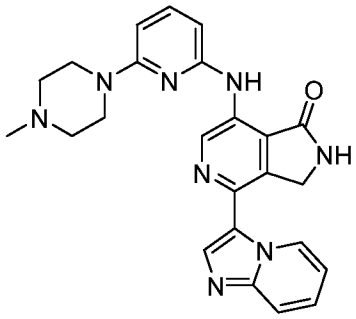
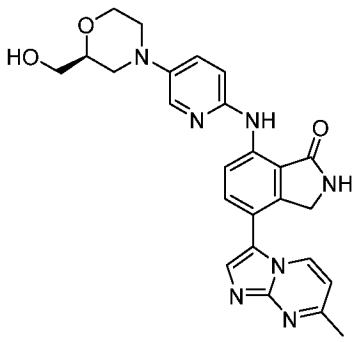
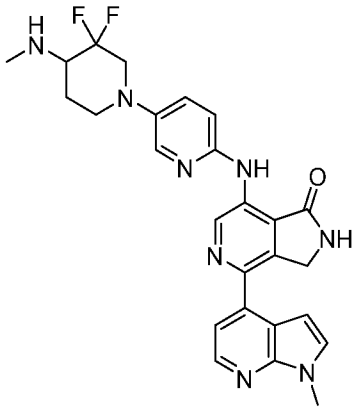
I-439		4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =572,3 [M+H]+, время удерживания = 2,836 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,82 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,14 (d, J = 8 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (d, J = 8 Гц, 1H), 6,93 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,15 (s, 1H), 3,57 (t, J = 4,5 Гц, 4H), 3,13 – 2,98 (m, 4H), 2,35 – 2,27 (m, 5H), 1,78 – 1,50 (m, 4H).	F AA15 BB80
I-440		7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =467,2 [M+H]+, время удерживания = 2,964мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,85	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,09 (s 1H), 9,58 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 11,0 Гц, 2H), 7,44 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,38 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,21 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,0 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,64- 3,44 (m, 4H), 2,99-2,66 (m, 4H), 1,99 (m 1H), 1,83 (m, 1H).	R AA86 BB14
I-441		7-((6-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-	ЖХМС Способ J m/z =467,2 [M+H]+, время удерживания = 2,967мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,41 – 8,30 (m, 2H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,49 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,25 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,09 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,43 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 3,93 (s,	R AA86 BB14

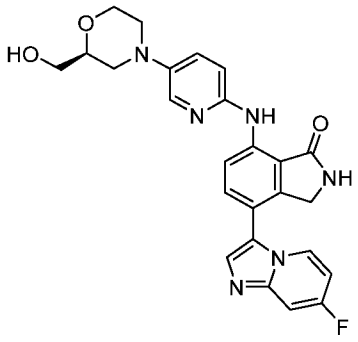
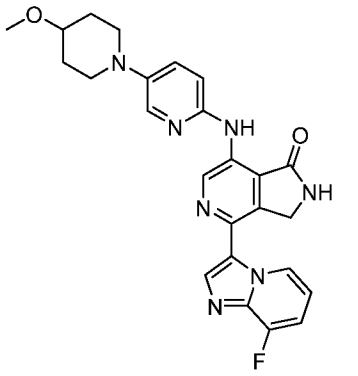
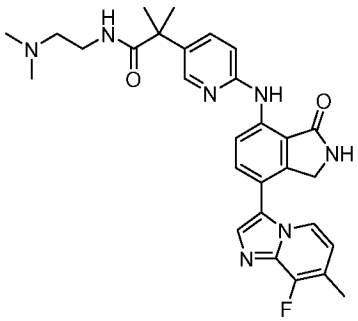
		дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ X6, время удерживания= 15,77	3H), 3,64 (dt, J = 9,9, 6,9 Гц, 4H), 3,21 – 3,14 (m, 1H), 3,05 (ddd, J = 20,2, 15,8, 9,7 Гц, 3H), 2,89 (dd, J = 10,5, 3,0 Гц, 1H), 2,15 (dt, J = 13,1, 6,9 Гц, 1H), 2,05 – 1,86 (m, 2H).	
I-442		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =489,2 [M+H]+, время удерживания = 3,262мин Хиральная ВЭЖХ Способ x6: время удерживания= 15,77	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44 (dd, J = 7,7, 5,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,50 (ddd, J = 27,5, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,03 – 3,91 (m, 1H), 3,76 (dtd, J = 10,4, 5,0, 2,4 Гц, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 3,48 – 3,40 (m, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,72 – 2,67 (m, 1H), 1,25 (s, 2H).	J AA39 BB63
I-443		(S)-7-((6-([1,3'-бипирролидин]-1'-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ J m/z =495,8 [M+H]+, время удерживания = 3,02мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,51 – 7,35 (m, 2H), 6,89 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,19 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,04 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (d, J = 27,4 Гц, 2H), 3,48 (q, J = 8,8 Гц, 1H), 3,32 (s, 1H), 2,90 (t, J = 7,5 Гц, 1H), 2,60 – 2,56 (m, 3H), 2,20 (s, 1H), 1,96 (dq, J = 11,8, 8,7 Гц, 1H), 1,74 (p, J = 3,2 Гц, 4H).	T AA83 BB14

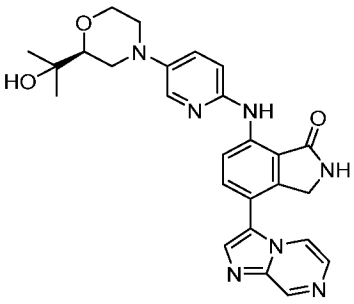
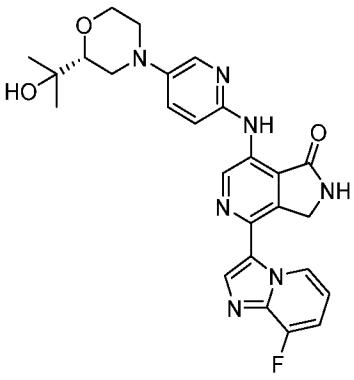
I-444		4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =585,4 [M+H]+, время удерживания = 2,761мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,25 – 8,12 (m, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,29 (dt, J = 11,9, 4,2 Гц, 2H), 3,07 – 2,99 (m, 2H), 2,39 – 2,28 (m, 8H), 2,17 (s, 3H), 1,69 (ddd, J = 13,0, 11,0, 4,3 Гц, 2H), 1,57 (d, J = 13,2 Гц, 2H).	F AA55 BB80
I-445		(R)-7-(6-((3-оксо-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-2,7-диазаспиро[4,5]декан-1-он	ЖХМС Способ J m/z =498,2 [M+H]+, время удерживания = 3,60мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 7,22	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,75 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,7 Гц, 2H), 7,48 – 7,36 (m, 2H), 6,89 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,51 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,33 – 3,25 (m, 2H), 3,22 – 3,17 (m, 1H), 2,85 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,62 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,22 (ddd, J = 12,8, 8,1, 4,8 Гц, 1H), 2,06 – 1,91 (m, 3H), 1,83 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 1,70 (d, J = 26,7 Гц, 2H), 1,66 – 1,48 (m, 3H).	J AA87 BB46

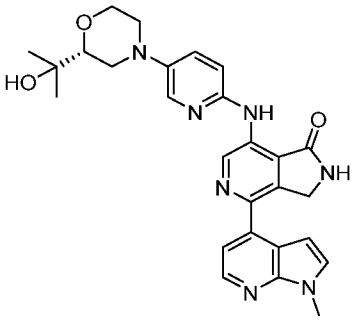
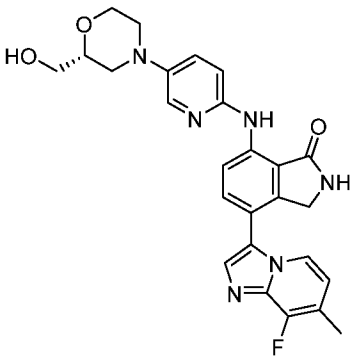
I-446		(S)-7-(6-((3-оксо-7-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-4-ил)амино)пиридин-3-ил)-2,7-диазаспиро[4,5]декан-1-он	ЖХМС Способ J m/z =498,2 [M+H]+, время удерживания = 3,60мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 8,36	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,97 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,69 (d, J = 9,0 Гц, 2H), 7,47 – 7,37 (m, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,51 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,23 (dtd, J = 33,3, 9,2, 8,8, 5,5 Гц, 3H), 2,85 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 3H), 2,22 (ddd, J = 12,8, 8,1, 4,8 Гц, 1H), 2,05 – 1,91 (m, 3H), 1,86 – 1,78 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 2H), 1,64 – 1,56 (m, 1H), 1,51 (d, J = 12,1 Гц, 1H).	J AA87 BB46
I-447		4-(7-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =574,53 [M+H]+, время удерживания = 2,365мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,41 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,95 – 7,82 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,58 (t, J = 4,6 Гц, 3H), 3,29 (dt, J = 13,0, 4,1 Гц, 2H), 3,05 (td, J = 11,5, 3,1 Гц, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,76 – 1,57 (m, 4H).	F AA15 BB79

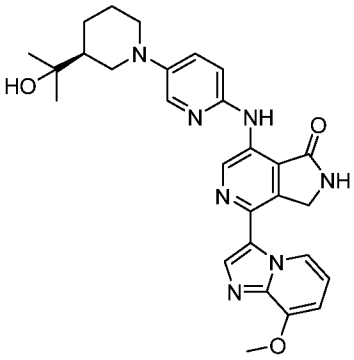
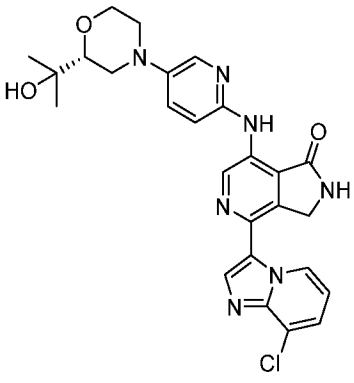
I-448		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(6-метил-6H-пирроло[2,3-d]пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =456,7 [M+H]+, время удерживания = 2,39мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 14,21 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 9,87 (d, J = 34,9 Гц, 2H), 8,90 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,61 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,98 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,58 (d, J = 6,6 Гц, 5H), 3,67 (s, 3H), 3,49 (d, J = 12,1 Гц, 3H), 2,89 (s, 2H), 1,88 (d, J = 12,1 Гц, 2H), 1,56 (d, J = 9,9 Гц, 2H).	F AA12 BB43
I-449		7-[[6-[3-(метиламино)азетидин-1-ил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 2,45 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,08 (s, 1 H), 9,63 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,37 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,59 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 7,48 (t, J=7,9 Гц, 1 H), 7,39 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 6,89 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 6,29-6,26 (m, 1 H), 5,99-5,96 (m, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,22-4,17 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,80-3,67 (m, 3 H), 2,33 (s, 3 H).	O AC43 BC26
I-450		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 475 [M+H]+, время удерживания = 2,21 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,62 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 8,49 (dd, J=6,2, 7,2 Гц, 1 H), 8,06 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,60 (dd, J=2,4, 10,2 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J=3,0, 8,8 Гц, 1 H), 7,08-7,02 (m, 2 H), 4,83-4,81 (m, 1 H), 4,45-4,42 (m, 2 H), 4,04-3,99 (m, 1 H), 3,77-3,48 (m, 6 H), 2,80-2,72 (m, 1 H),	H AC44 BC80

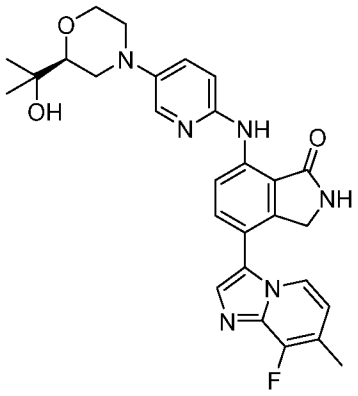
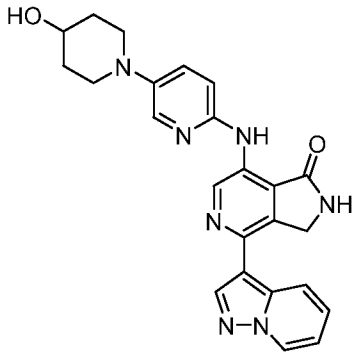
				1,31-1,29 (m, 1 H).	
I-451		4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-7-[[6-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он Бисформиат	Способ AcHSSC18, m/z = 441 [M+H]+, время удерживания = 1,96 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,82 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 9,75 (s, 1 H), 9,49 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,15 (s, 2 H), 8,11 (s, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,53 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,44 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 7,12 (t, J = 6,3 Гц, 1 H), 6,44 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 6,36 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,64 (s, 4 H), 2,74 (s, 4 H), 2,42 (s, 3 H).	O AC35 BC42
I-452		7-[[5-[(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 472 [M+H]+, время удерживания = 2,16 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,76 (d, J=7,1 Гц, 1 H), 8,61 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,92 (s, 1 H), 7,74 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J=3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,05-7,01 (m, 2 H), 4,82 (t, J=5,7 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,01 (dd, J=1,9, 11,2 Гц, 1 H), 3,76-3,45 (m, 6H), 2,78-2,71 (m, 1 H), 2,62 (s, 1 H).	C AC45 BC109
I-453		7-[[5-[3,3-дифтор-4-(метиламино)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 505,2 [M+H]+, время удерживания = 3,98 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,36 (d, J=4,9 Гц, 1 H), 8,11 (d, J=2,5 Гц, 1 H), 7,59-7,51 (m, 2 H), 7,39 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,09-7,05 (m, 1 H), 6,92 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,77-3,68 (m, 1 H), 3,50-3,46 (m, 1 H), 3,25-3,19 (m, 1 H), 3,03 (t, J=9,9 Гц, 1 H), 2,92-2,83 (m, 1 H), 2,42 (s, 3 H), 2,02-1,99 (m, 1 H), 1,78-1,64 (m, 1 H).	O AC48 BC26

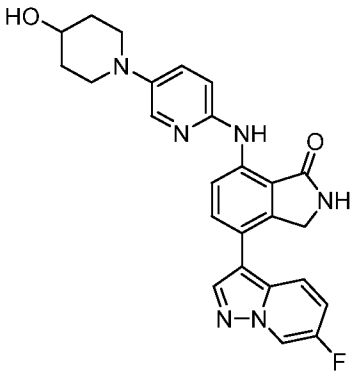
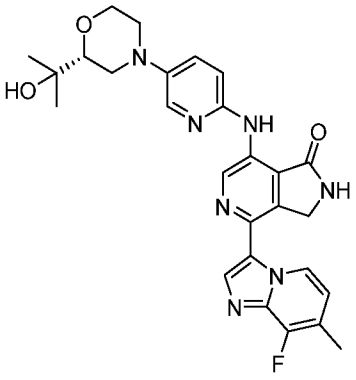
I-454		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2S)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 475,2 [M+H]+, время удерживания = 2,22 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,61 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 8,47 (dd, J=6,1, 7,6 Гц, 1 H), 8,05 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,74 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,59-7,48 (m, 2 H), 7,06-6,99 (m, 2 H), 4,82 (t, J=5,7 Гц, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,03-3,98 (m, 1 H), 3,76-3,46 (m, 6 H), 2,79-2,70 (m, 1 H), 2,53-2,46 (m, 1 H).	C AC45 BC80
I-455		4-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-метокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 474,2 [M+H]+, время удерживания = 3,40 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,96 (s, 1 H), 9,75 - 9,73 (m, 1 H), 9,48 (s, 1 H), 9,31 (s, 1 H), 8,17 (s, 1 H), 8,10 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J=3,0, 8,8 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J=7,2, 11,5 Гц, 1 H), 7,14-7,06 (m, 2 H), 4,82 (s, 2 H), 3,53-3,45 (m, 2 H), 3,44-3,39 (m, 1H), 2,98-2,90 (m, 2 H), 2,06-1,96 (m, 2 H), 1,67-1,58 (m, 2 H).	Hc AC49 BC114
I-456		N-[2-(диметиламино)этил]-2-[6-[[7-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-оксо-изоиндолин-4-ил]амино]-3-пиридил]-2-метил-пропанамид	Способ AcHSS C18, m/z = 530 [M+H]+, время удерживания = 2,40 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,10 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,27 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 8,17 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,64 (dd, J = 2,8, 8,7 Гц, 1 H), 7,37 (t, J = 6,4 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 6,85 (t, J = 6,6 Гц, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 3,19-3,13 (m, 2 H), 2,35 (d, J = 2,4 Гц, 3 H), 2,29 (t, J = 6,8 Гц, 2 H), 2,15 (s, 6 H), 1,49 (s, 6 H).	C AC34 BC117

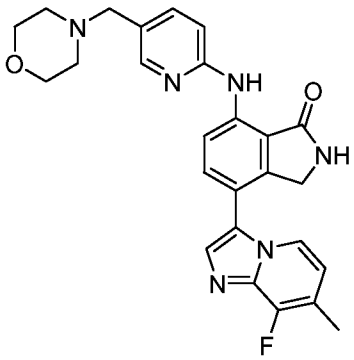
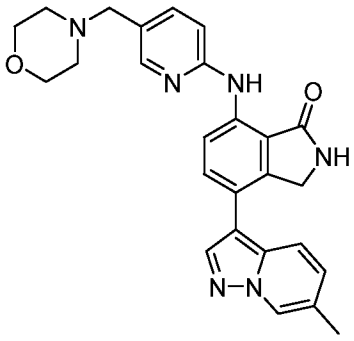
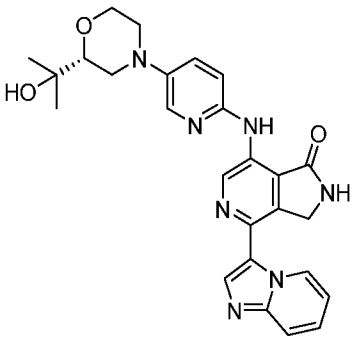
I-457		7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 486 [M+H]+, время удерживания = 2,87 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 9,15 (d, J = 1,7 Гц, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,61 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,47 (dd, J = 1,6, 4,7 Гц, 1 H), 8,12 (s, 1 H), 8,04 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,93 (d, J = 4,8 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,01 (dd, J = 2,7, 11,4 Гц, 1 H), 3,67 (dt, J = 2,7, 11,4 Гц, 1 H), 3,62 (d, J = 11,4 Гц, 1 H), 3,48 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,34-3,30 (m, 1 H), 2,67 (dt, J = 4,2, 12,0 Гц, 1 H), 2,58-2,54 (m, 1 H) 1,18 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H).	F AC47 BC52
I-458		4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2R)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 504 [M+H]+, время удерживания = 3,40 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 9,69 (dd, J=0,9, 7,2 Гц, 1 H), 9,47 (s, 1 H), 9,30 (s, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,06 (d, J=2,9 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J=3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J=6,8, 11,1 Гц, 1 H), 7,11-7,05 (m, 2 H), 4,78 (s, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,02 (dd, J=2,6, 11,0 Гц, 1 H), 3,72-3,60 (m, 2 H), 3,50 (d, J=11,4 Гц, 1 H), 2,72-2,65 (m, 1 H), 2,58-2,54 (m, 1 H), 1,19 (s, 3 H), 1,14-1,13 (m, 3 H).	Hc AC46 BC114

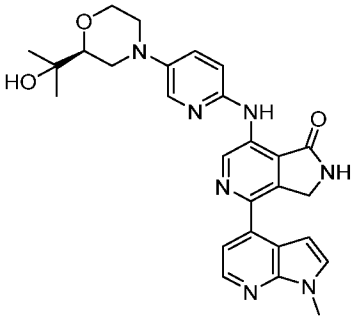
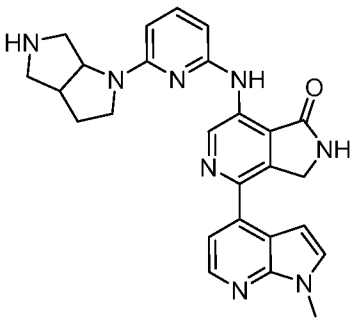
I-459		7-[[5-[(2R)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 500 [M+H]+, время удерживания = 3,20 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 9,55 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,36 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 8,08 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,58 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J=3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,39 (d, J=5,0 Гц, 1 H), 7,09 (d, J=9,2 Гц, 1H), 6,92 (d, J=3,4 Гц, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,02 (dd, J=2,4, 11,2 Гц, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,72-3,60 (m, 2 H), 3,53-3,46 (m, 1 H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,58-2,53 (m, 1 H), 1,19 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H).	O AC46 BC26
I-460		4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2R)-2-(гидроксиметил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 489 [M+H]+, время удерживания = 2,40 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 8,16 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,46 (dd, J = 2,9, 9,1 Гц, 1 H), 7,00 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,84 (t, J = 6,8 Гц, 1 H), 4,79 (t, J = 5,7 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,96 (dd, J = 1,9, 11,5 Гц, 1 H), 3,68 (ddd, J = 11,3, 11,3, 2,7 Гц, 1 H), 3,63-3,59 (m, 1 H), 3,58-3,53 (m, 2 H), 3,50-3,43 (m, 2 H), 2,74-2,69 (m, 1 H), 2,45 (dd, J = 10,5, 11,6 Гц, 1 H), 2,35 (d, J = 2,1 Гц, 3 H).	F AC44 BC117

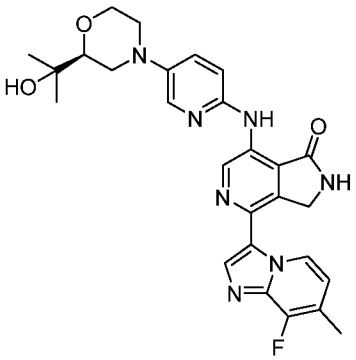
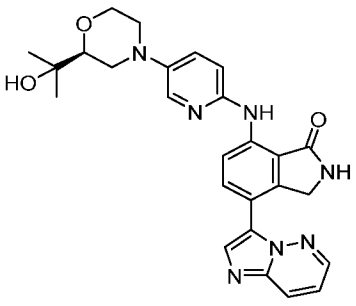
I-461		7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(8-метоксиимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 514 [M+H]+, время удерживания = 2,66 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,93 (s, 1 H), 9,49 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,07 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,47 (dd, J = 2,9, 9,2 Гц, 1 H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,03 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 6,88 (d, J = 7,9 Гц, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,33 (s, 1 H), 4,03 (s, 3 H), 3,80 (d, J = 11,2 Гц, 1 H), 3,68 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 2,61 (ddd, J = 12,4, 12,4, 2,3 Гц, 1 H), 2,50 (t, J = 11,6 Гц, 1 H), 1,91 (d, J = 14,2 Гц, 1 H), 1,81 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 1,63 (ddd, J = 4,1, 10,4, 15,9 Гц, 2 H), 1,25-1,20 (m, 1 H), 1,16 (d, J = 10,4 Гц, 6 H).	O AC30 BC124
I-462		4-(8-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2R)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 520 [M+H]+, время удерживания = 3,50 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 9,74 (dd, J = 0,9, 7,2 Гц, 1 H), 9,38 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,06 (s, 1 H), 7,98 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 1,1, 7,4 Гц, 1 H), 7,40 (dd, J = 3,1, 9,1 Гц, 1 H), 7,01 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,41 (s, 1 H), 3,94 (dd, J = 2,5, 11,4 Гц, 1 H), 3,59 (ddd, J = 11,5, 11,5, 2,6 Гц, 1 H), 3,53 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 3,40 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,27-3,25 (m, 1 H), 2,60 (ddd, J = 6,9, 6,9, 17,2 Гц, 1 H), 2,49-2,45 (m, 1 H), 1,11 (s, 3 H), 1,05 (s, 3 H).	O AC46 BC127

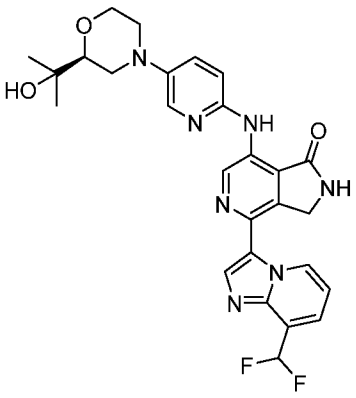
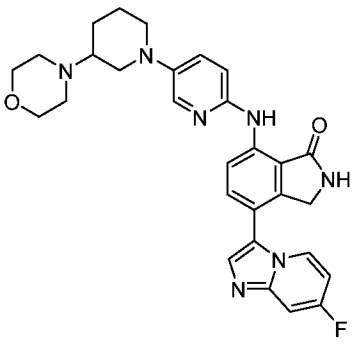
I-463		4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 517,2 [M+H]+, время удерживания = 3,89 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,19 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,88 (t, J = 6,9 Гц, 1 H), 4,53 (s, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,05 (dd, J = 2,7, 11,3 Гц, 1 H), 3,71 (ddd, J = 11,7, 11,7, 3,1 Гц, 1 H), 3,64 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,50 (d, J = 11,5 Гц, 1 H), 3,37-3,33 (m, 1 H), 2,71 (ddd, J = 11,9, 11,9, 3,6 Гц, 1 H), 2,55-2,54 (m, 1 H), 2,39 (d, J = 2,1 Гц, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H).	F AC47 BC117
I-464		7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-пиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 442 [M+H]+, время удерживания = 2,60 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,83 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 9,20 (s, 1 H), 8,79 (d, J = 6,9 Гц, 1 H), 8,63 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,45-7,39 (m, 2 H), 7,05 (t, J = 6,5 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 4,77 (s, 2 H), 4,71 (dd, J = 1,4, 4,4 Гц, 1 H), 3,68-3,59 (m, 1 H), 3,47 (ddd, J = 4,4, 4,4, 11,7 Гц, 2 H), 2,84 (t, J = 9,8 Гц, 2 H), 1,86 (t, J = 6,2 Гц, 2 H), 1,60-1,51 (m, 2 H).	O AC15 BC121

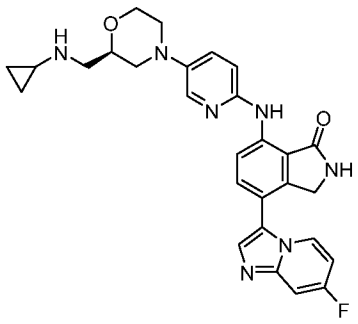
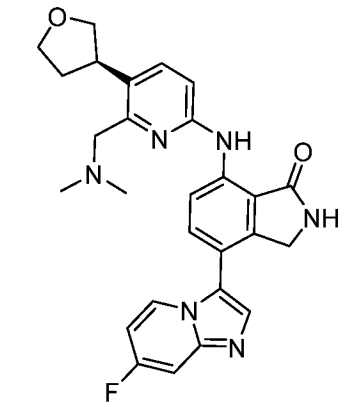
I-465		4-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-гидрокси-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 459,1 [M+H]+, время удерживания = 2,96 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,70 (s, 1 H), 8,98 (dd, J = 2,0, 4,8 Гц, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,42 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 7,91 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,80 (dd, J = 5,7, 9,7 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,37-7,29 (m, 2 H), 6,83 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,61 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 3,59-3,50 (m, 1 H), 3,41-3,33 (m, 2 H), 2,73 (ddd, J = 2,6, 9,9, 12,4 Гц, 2 H), 1,77 (dd, J = 4,5, 12,5 Гц, 2 H), 1,44 (ddt, J = 3,2, 10,6, 11,3 Гц, 2 H).	F AC15 BC122
I-467		4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2R)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 518 [M+H]+, время удерживания = 3,37 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (s, 1 H), 9,62 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,06 (s, 2 H), 7,48 (dd, J = 3,1, 9,1 Гц, 1 H), 7,08 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,01 (t, J = 7,1 Гц, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 4,02 (dd, J = 3,2, 11,6 Гц, 1 H), 3,68 (ddd, J = 11,9, 11,9, 3,1 Гц, 1 H), 3,62 (d, J = 12,8 Гц, 1 H), 3,49 (d, J = 12,6 Гц, 1 H), 3,34 (dd, J = 2,2, 10,6 Гц, 1 H), 2,68 (ddd, J = 12,2, 12,2, 3,5 Гц, 1 H), 2,57-2,53 (m, 1 H), 2,38 (d, J = 2,3 Гц, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H).	Hc AC46 BC123

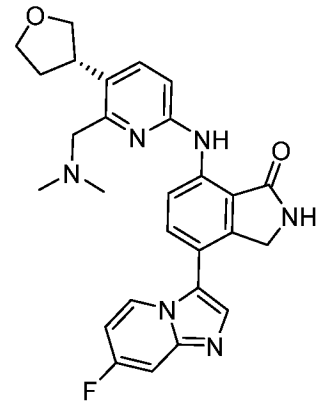
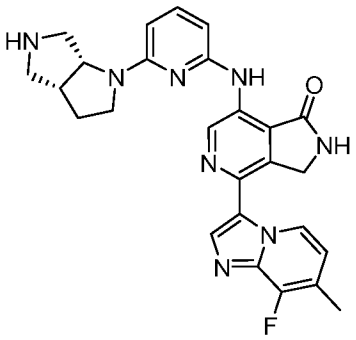
I-468		4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(морфолинометил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 473 [M+H]+, время удерживания = 3,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,16 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,26 (d, J = 1,8 Гц, 1 H), 8,21 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,2, 8,4 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,89 (t, J = 6,8 Гц, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 3,64 (t, J = 4,1 Гц, 4 H), 3,49 (s, 2 H), 2,43 (t, J = 3,7 Гц, 4 H), 2,39 (d, J = 2,1 Гц, 3 H).	F AC38 BC117
I-469		4-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(морфолинометил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 455 [M+H]+, время удерживания = 2,92 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,63 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 7,82 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,67 (dd, J = 2,3, 8,5 Гц, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,4, 9,3 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,63 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,42 (t, J = 4,7 Гц, 4 H), 2,38 (s, 3 H).	F AC38 BC46
I-470		7-[[5-[(2R)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 486 [M+H]+, время удерживания = 2,70 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,69 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,63 (d, J = 1,6 Гц, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,23 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 7,82 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,67 (dd, J = 2,3, 8,5 Гц, 1 H), 7,23 (dd, J = 1,4, 9,3 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 3,63 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,42 (t, J	O AC46 BC42

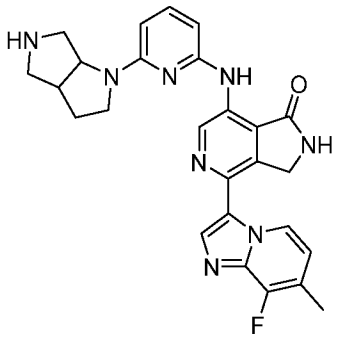
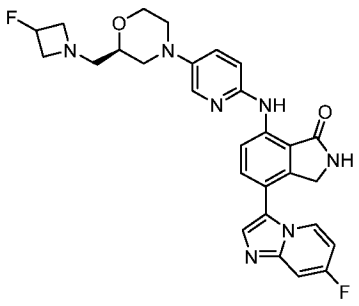
				= 4,7 Гц, 4 H), 2,38 (s, 3 H).	
I-471		7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 500,6 [M+H]+, время удерживания = 3,20 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,94 (s, 1 H), 9,54 (s, 1 H), 9,17 (s, 1 H), 8,36 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 8,08 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,38 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,11-7,08 (m, 1 H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,52-4,49 (m, 1 H), 4,02 (dd, J = 2,4, 11,3 Гц, 1 H), 3,88 (s, 3 H), 3,71-3,60 (m, 2 H), 3,50 (d, J = 11,2 Гц, 1 H), 3,35 (s, 1 H), 2,73-2,64 (m, 1 H), 2,58-2,54 (m, 1 H), 1,19 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H).	O AC47 BC26
I-472		7-[[6-(3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиррол-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 467 [M+H]+, время удерживания = 2,83 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1 H), 8,41 (s, 1 H), 8,39 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 7,54 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 7,40 (d, J = 5,5 Гц, 1 H), 6,86 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 6,32 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 6,16 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,60 (s, 1 H), 3,90 (s, 3 H), 3,81-3,77 (m, 1 H), 3,57-3,52 (m, 1 H), 3,45-3,41 (m, 1 H), 3,35-3,27 (m, 2 H), 3,20-3,15 (m, 1 H), 3,11-3,07 (m, 1 H), 2,26-2,16 (m, 1 H), 2,02-1,93 (m, 1 H).	O AC51 BC26

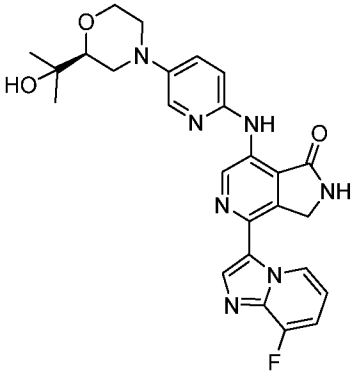
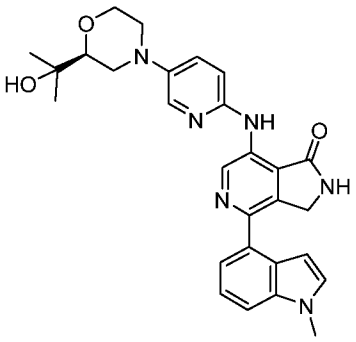
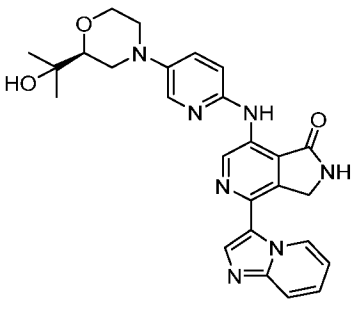
I-473		4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 518 [M+H]+, время удерживания = 3,37 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,91 (s, 1 H), 9,61 (d, J = 7,0 Гц, 1 H), 9,44 (s, 1 H), 9,28 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 8,03 (s, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 6,99 (t, J = 6,9 Гц, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,02 (dd, J = 2,6, 11,7 Гц, 1 H), 3,68 (ddd, J = 11,6, 11,6, 3,1 Гц, 1 H), 3,63 (d, J = 10,9 Гц, 1 H), 3,48 (d, J = 9,8 Гц, 1 H), 3,33-3,32 (m, 1 H), 2,68 (ddd, J = 11,8, 11,8, 3,5 Гц, 1 H), 2,58-2,54 (m, 1 H), 2,37 (d, J = 2,3 Гц, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 1,14 (s, 3 H).	Hc AC47 BC123
I-474		7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 486 [M+H]+, время удерживания = 2,92 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,65 (dd, J = 1,6, 4,7 Гц, 1 H), 8,55 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 8,25 (dd, J = 1,5, 9,1 Гц, 1 H), 8,15 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 8,13 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J = 2,9, 9,2 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J = 4,4, 9,1 Гц, 1 H), 7,03 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,53 (s, 1 H), 4,03 (dd, J = 3,2, 11,1 Гц, 1 H), 3,69 (ddd, J = 11,5, 11,5, 2,7 Гц, 1 H), 3,63 (d, J = 11,8 Гц, 1 H), 3,49 (d, J = 11,3 Гц, 1 H), 3,35-3,34 (m, 1 H), 2,69 (dt, J = 3,9, 11,8 Гц, 1 H), 2,53-2,51 (m, 1 H), 1,21 (s, 3 H), 1,15 (s, 3 H).	F AC47 BC43

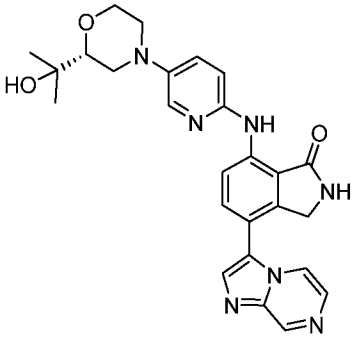
I-475		4-[8-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил]-7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSSC18, m/z = 536,5 [M+H]+, время удерживания = 3,62 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,96 (dd, J = 1,0, 7,2 Гц, 1 H), 9,93 (s, 1 H), 9,45 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,15 (s, 1 H), 8,06 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 1,0, 7,1 Гц, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,50 (d, J = 108,7 Гц, 1 H), 7,48 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,22 (t, J = 7,1 Гц, 1 H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,50 (s, 1 H), 4,02 (dd, J = 2,4, 11,4 Гц, 1 H), 3,67 (ddd, J = 11,6, 11,6, 2,7 Гц, 1 H), 3,62 (d, J = 11,9 Гц, 1 H), 3,50 (d, J = 10,7 Гц, 1 H), 3,33-3,30 (m, 1 H), 2,69 (dt, J = 3,1, 11,7 Гц, 1 H), 2,56 (d, J = 11,1 Гц, 1 H).	Hc AC47 BC120
I-476		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(3-морфолино-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 2,04 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,78 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,34 (dd, J = 5,8, 7,6 Гц, 1 H), 7,96 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,8, 10,1 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 6,90 (ddd, J = 6,7, 6,7, 2,0 Гц, 1 H), 6,89 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,66-3,58 (m, 5 H), 3,44 (d, J = 13,5 Гц, 2 H), 2,67-2,54 (m, 6 H), 1,91 (d, J = 10,1 Гц, 1 H), 1,75 (d, J = 15,5 Гц, 1 H), 1,67-1,47 (m, 1 H), 1,32-1,29 (m, 1 H).	F AC52 BC80

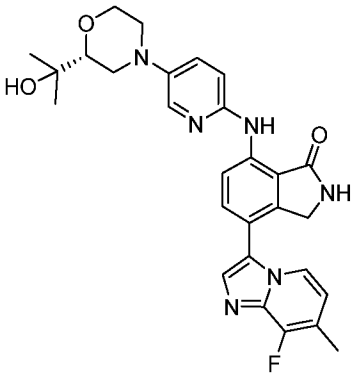
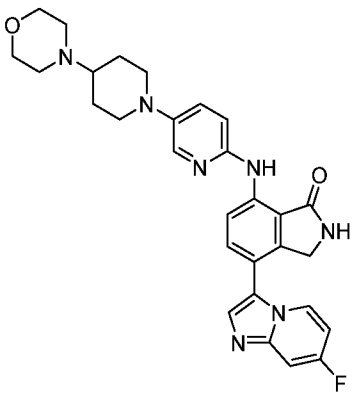
I-477		7-[[5-[(2R)-2-[(циклопропиламино)метил]морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 514 [M+H]+, время удерживания = 1,96 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,78 (s, 1 H), 8,70 (s, 1 H), 8,49 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,34 (dd, J = 5,8, 7,6 Гц, 1 H), 7,96 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,8, 10,1 Гц, 1 H), 7,39 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 6,90 (ddd, J = 6,7, 6,7, 2,0 Гц, 1 H), 6,89 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,66-3,58 (m, 5 H), 3,44 (d, J = 13,5 Гц, 2 H), 2,67-2,54 (m, 6 H), 1,91 (d, J = 10,1 Гц, 1 H), 1,75 (d, J = 15,5 Гц, 1 H), 1,67-1,47 (m, 1 H), 1,32-1,29 (m, 1 H).	F AC53 BC80
I-478	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487,2 [M+H]+, время удерживания = 1,98 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,50 (dd, J = 5,7, 7,7 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,7, 10,3 Гц, 1 H), 7,02 (ddd, J = 4,3, 4,3, 10,5 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,07-3,99 (m, 2 H), 3,92-3,82 (m, 2 H), 3,70 (d, J = 13,3 Гц, 1 H), 3,63-3,54 (m, 2 H), 2,39-2,31 (m, 1 H), 2,27 (s, 6 H), 1,98-1,90 (m, 1 H).	Sp AC50 BC80

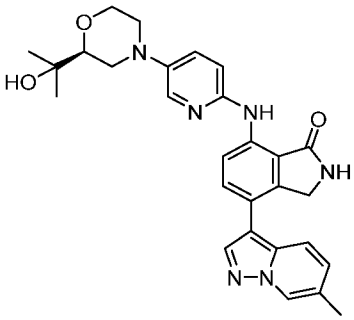
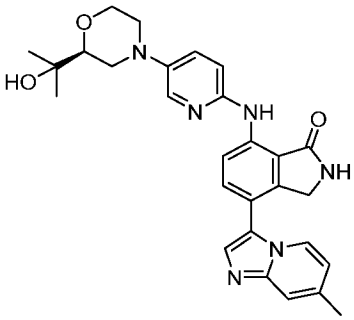
I-479	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487,2 [M+H]+, время удерживания = 1,99 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,88 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,50 (dd, J = 5,7, 7,7 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,77 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,7, 10,3 Гц, 1 H), 7,02 (ddd, J = 4,3, 4,3, 10,5 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 4,44 (s, 2 H), 4,07-3,99 (m, 2 H), 3,92-3,82 (m, 2 H), 3,70 (d, J = 13,3 Гц, 1 H), 3,63-3,54 (m, 2 H), 2,39-2,31 (m, 1 H), 2,27 (s, 6 H), 1,98-1,90 (m, 1 H).	Sp AC50 BC80
I-480		7-[[6-[(3aR,6aR)-3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиррол-1-ил]-2-пиридил]амино]-4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 485 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 9,53 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,46 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 6,99 (t, J = 7,0 Гц, 1 H), 6,21 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,06 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 3,25-3,20 (m, 2 H), 3,08 (t, J = 11,4 Гц, 2 H), 3,03-2,98 (m, 2 H), 2,90 (dd, J = 2,3, 10,6 Гц, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,19-2,11 (m, 1 H), 1,95-1,87 (m, 1 H).	Hc AC54 BC123

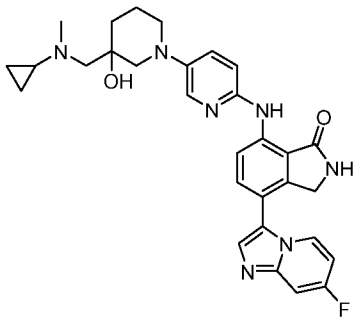
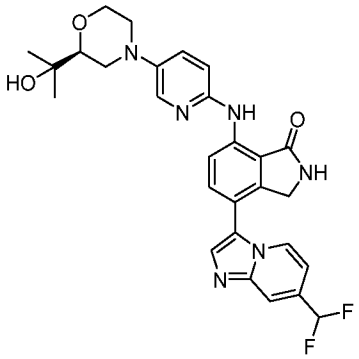
I-481	 рацемат	7-[[6-(3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиррол-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 485 [M+H]+, время удерживания = 2,82 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 9,53 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 9,46 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,36 (s, 1 H), 8,01 (s, 1 H), 7,46 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 6,99 (t, J = 7,0 Гц, 1 H), 6,21 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 6,06 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,43 (s, 1 H), 3,25-3,20 (m, 2 H), 3,08 (t, J = 11,4 Гц, 2 H), 3,03-2,98 (m, 2 H), 2,90 (dd, J = 2,3, 10,6 Гц, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,19-2,11 (m, 1 H), 1,95-1,87 (m, 1 H).	Hc AC51 BC123
I-482		7-[[5-[(2R)-2-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 532 [M+H]+, время удерживания = 2,03 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,79 (s, 1 H), 8,69 (s, 1 H), 8,48 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,34 (dd, J = 5,8, 7,5 Гц, 1 H), 7,92 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,73 (s, 1 H), 7,61 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 2,7, 10,1 Гц, 1 H), 7,37 (dd, J = 2,9, 9,1 Гц, 1 H), 6,92-6,87 (m, 2 H), 5,17-4,96 (m, 1 H), 4,30 (s, 2 H), 3,85 (td, J = 1,5, 10,3 Гц, 1 H), 3,60-3,47 (m, 4 H), 3,43-3,33 (m, 2 H), 3,15-3,03 (m, 2 H), 2,60 (dt, J = 3,9, 11,9 Гц, 1 H), 2,52 (t, J = 5,6 Гц, 2 H), 2,36 (t, J = 11,0 Гц, 1 H).	F AC55 BC80

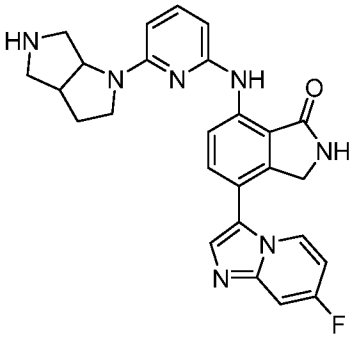
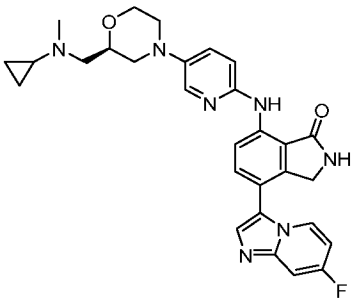
I-483		4-(8-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 504 [M+H]+, время удерживания = 3,38 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,97 (s, 1 H), 9,73 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 9,51 (s, 1 H), 9,32 (s, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,37 (t, J = 10,0 Гц, 1 H), 7,12 (d, J = 9,8 Гц, 2 H), 4,83 (s, 2 H), 4,53 (s, 1 H), 4,06 (d, J = 10,6 Гц, 1 H), 3,75-3,65 (m, 2 H), 3,53 (d, J = 11,3 Гц, 2 H), 2,76-2,70 (m, 1 H), 2,64 (d, J = 19,4 Гц, 1 H), 1,24 (s, 3 H), 1,16 (s, 3 H).	Hc AC47 BC118
I-484		7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилиндол-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-с]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 499 [M+H]+, время удерживания = 3,32 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,80 (s, 1 H), 9,36 (s, 1 H), 8,98 (s, 1 H), 8,00 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,44 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,40 (dd, J = 3,9, 9,4 Гц, 1 H), 7,31 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,27 (d, J = 7,2 Гц, 1 H), 7,19 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 6,99 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 6,66 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,41 (s, 1 H), 3,94 (dd, J = 3,6, 11,8 Гц, 1 H), 3,78 (s, 3 H), 3,60 (dt, J = 2,6, 11,5 Гц, 1 H), 3,54 (d, J = 12,4 Гц, 1 H), 3,40 (d, J = 11,5 Гц, 1 H), 2,61 (dt, J = 3,1, 11,8 Гц, 1 H), 2,48 (t, J = 5,7 Гц, 1 H), 1,12 (s, 3 H), 1,06 (s, 3 H).	O AC47 BC108
I-485		7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил-2,3-	Способ AcHSS C18, m/z = 486 [M+H]+, время удерживания = 2,80	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,90 (s, 1 H), 9,86 (td, J = 1,3, 7,1 Гц, 1 H), 9,43 (s, 1 H), 9,25 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 8,05 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,72 (td, J = 1,1, 9,1 Гц, 1 H), 7,47 (dd, J = 3,2, 9,2 Гц, 1 H), 7,41 (ddt, J = 1,4, 5,2,	O AC47 BC42

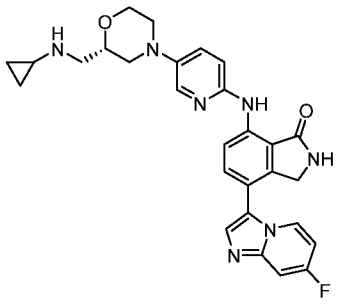
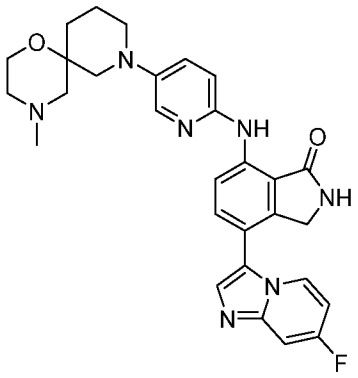
		дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	мин.	4,5 Гц, 1 H), 7,09 (dd, J = 2,1, 7,7 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,47 (s, 1 H), 4,03 (M, 1 H), 3,99 (dd, J = 2,1, 3,8 Гц, 1 H), 3,66 (ddd, J = 11,7, 11,7, 2,5 Гц, 1 H), 3,60 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,46 (d, J = 11,8 Гц, 1 H), 2,68 (ddd, J = 11,8, 11,8, 2,9 Гц, 1 H), 2,56-2,52 (m, 1 H), 1,17 (s, 3 H), 1,12 (s, 3 H).	
I-486		7-[[5-[(2R)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 486 [M+H]+, время удерживания = 2,85 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,96 (s, 1 H), 9,19 (d, J = 1,9 Гц, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,65 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,51 (dd, J = 1,3, 4,8 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 8,08 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 7,96 (d, J = 4,7 Гц, 1 H), 7,81 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J = 2,7, 8,9 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,05 (dd, J = 2,8, 11,1 Гц, 1 H), 3,71 (dt, J = 2,3, 11,6 Гц, 1 H), 3,65 (d, J = 11,1 Гц, 1 H), 3,52 (d, J = 11,4 Гц, 1 H), 3,40-3,38 (m, 1 H), 2,72 (ddd, J = 12,2, 12,2, 3,6 Гц, 1 H), 2,61-2,59 (m, 1 H), 1,23 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H).	F AC46 BC52

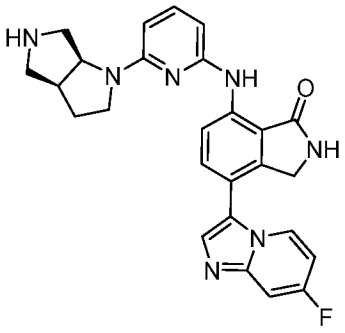
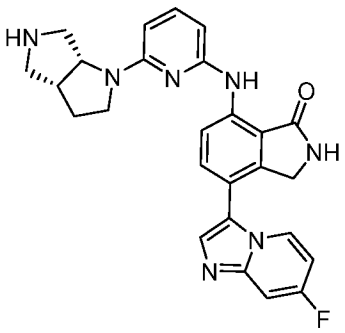
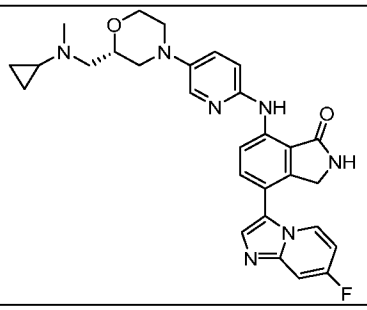
I-487		4-(8-фтор-7-метил-имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2R)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 517 [M+H]+, время удерживания = 2,91 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,62 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,19 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 3,0, 9,1 Гц, 1 H), 7,04 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 6,88 (t, J = 6,9 Гц, 1 H), 4,53 (s, 1 H), 4,43 (s, 2 H), 4,05 (dd, J = 2,7, 11,3 Гц, 1 H), 3,71 (ddd, J = 11,7, 11,7, 3,1 Гц, 1 H), 3,64 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,50 (d, J = 11,5 Гц, 1 H), 3,37-3,33 (m, 1 H), 2,71 (ddd, J = 11,9, 11,9, 3,6 Гц, 1 H), 2,55-2,54 (m, 1 H), 2,39 (d, J = 2,1 Гц, 3 H), 1,23 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H).	F AC46 BC117
I-488		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-морфолино-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 4,08 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 5,9, 7,4 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 3,2, 10,5 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 3,3, 9,4 Гц, 1 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 4,09 (d, J= 12 Гц, 2 H), 3,86 (d, J =12 Гц, 2 H), 3,75 (t, J = 12 Гц, 2H), 3,55 (d, J = 12 Гц, 2 H), 3,39 (m, 1 H), 3,19 (m, 2 H), 2,76 (t, J = 12 Гц, 2 H), 2,38 (m, 2 H), 1,80 (m, 2 H)	F AC56 BC80

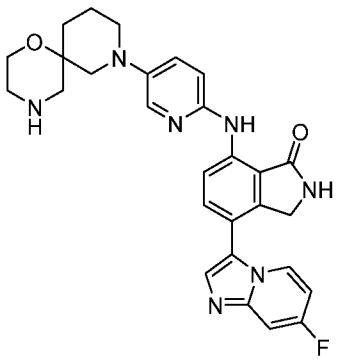
I-489		7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 499,7 [M+H]+, время удерживания = 3,76 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,74 (s, 1 H), 8,67 (s, 1 H), 8,51 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,92 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,67 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,36 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 7,10 (dd, J = 1,6, 9,3 Гц, 1 H), 6,88 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,39 (s, 1 H), 3,93 (dd, J = 2,5, 11,1 Гц, 1 H), 3,59 (ddd, J = 11,6, 11,6, 2,5 Гц, 1 H), 3,50 (d, J = 11,0 Гц, 1 H), 3,36 (d, J = 12,1 Гц, 1 H), 2,58 (dd, J = 11,8, 15,1 Гц, 1 H), 2,47-2,45 (m, 1 H), 2,26 (s, 3 H), 1,10 (s, 3 H), 1,04 (s, 3 H).	F AC47 BC46
I-490		7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 499 [M+H]+, время удерживания = 2,69 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,31 (d, J = 7,1 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 3,2 Гц, 1 H), 7,80 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,48-7,44 (m, 2 H), 7,00 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,85 (dd, J = 1,5, 7,0 Гц, 1 H), 4,51 (s, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 4,01 (dd, J = 3,4, 11,0 Гц, 1 H), 3,67 (ddd, J = 11,4, 11,4, 2,5 Гц, 1 H), 3,61 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 3,48 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 3,33-3,31 (m, 1 H), 2,67 (dt, J = 3,5, 12,0 Гц, 1 H), 2,51-2,50 (m, 1 H), 2,40 (s, 3 H), 1,19 (s, 3 H), 1,13 (s, 3 H).	F AC47 BC45

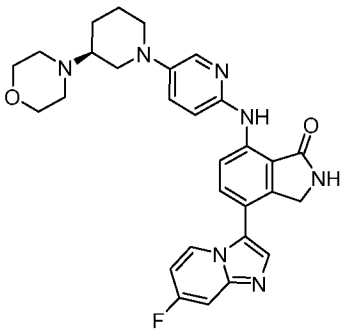
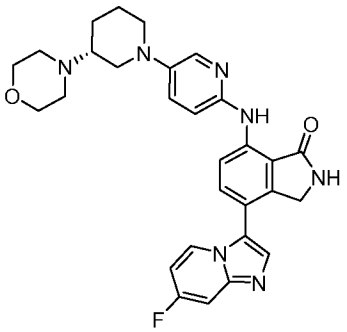
I-491		7-[[5-[3-[[циклопропил(метил)амино]метил]-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 542 [M+H]+, время удерживания = 2,02 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,56 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 6,3, 7,4 Гц, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,8, 10,4 Гц, 1 H), 7,41 (d, J = 9,7 Гц, 1 H), 7,02-6,95 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 4,29 (s, 1 H), 3,11 (q, J = 8,4 Гц, 2 H), 2,92 (s, 2 H), 2,72 (s, 2 H), 1,81 (s, 2 H), 1,66 (s, 1 H), 1,58 (s, 1 H), 1,42 (s, 1 H), 0,41 (s, 4 H).	F AC58 BC80
I-492		4-[7-(дифторметил)имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил]-7-[[5-[(2S)-2-(1-гидрокси-1-метил-этил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 535 [M+H]+, время удерживания = 3,07 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,94 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 8,55 (d, J = 7,4 Гц, 1 H), 8,07 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 8,02 (s, 1 H), 7,99 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,51 (dd, J = 3,4, 9,2 Гц, 1 H), 7,12 (dd, J = 1,6, 7,4 Гц, 1 H), 7,12 (d, J = 55,6 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 10,0 Гц, 1 H), 4,52 (s, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,05 (dd, J = 2,9, 10,6 Гц, 1 H), 3,71 (ddd, J = 6,4, 6,4, 11,8 Гц, 1 H), 3,65 (d, J = 11,9 Гц, 1 H), 3,52 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 3,40-3,38 (m, 1 H), 2,72 (ddd, J = 11,7, 11,7, 4,0 Гц, 1 H), 2,59 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 1,22 (s, 3 H), 1,17 (s, 3 H).	F AC47 BC101

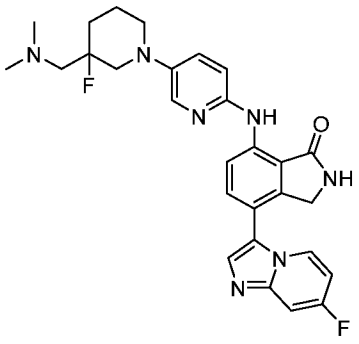
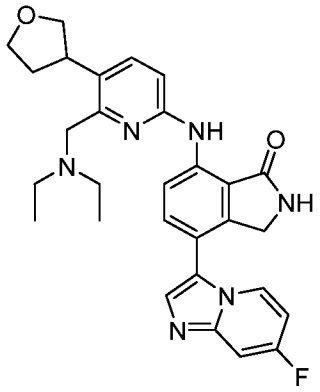
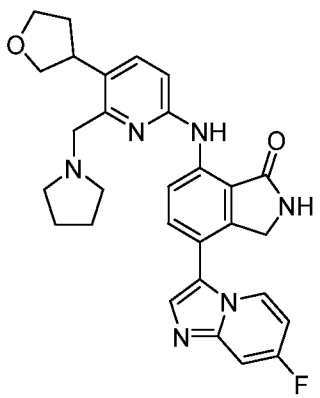
I-493		7-[[6-(3,3a,4,5,6,6a-гексагидро-2H-пирроло[2,3-c]пиррол-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 470 [M+H]+, время удерживания = 2,32 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,73-8,70 (m, 1 H), 8,56 (s, 1 H), 8,33 (dd, J = 5,6, 7,6 Гц, 1 H), 7,72-7,69 (m, 2 H), 7,53 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,36 (dd, J = 2,1, 9,3 Гц, 1 H), 6,99-6,94 (m, 1 H), 6,34-6,32 (m, 1 H), 6,18-6,15 (m, 1 H), 4,41-4,38 (m, 2 H), 3,80-3,73 (m, 1 H), 3,64-3,46 (m, 6 H), 3,32-3,26 (m, 2 H), 2,42-2,32 (m, 1 H), 2,09-1,96 (m, 1 H).	F AC51 BC80
I-494		7-[[5-[(2R)-2-[[циклопропил(метил)амино]метил]морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 2,09 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 6,5, 8,1 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6, 10,0 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,95 (d, J = 10,1 Гц, 1 H), 3,79-3,73 (m, 1 H), 3,66 (ddd, J = 11,6, 11,6, 2,4 Гц, 1 H), 3,47 (d, J = 11,3 Гц, 2 H), 2,70 (ddd, J = 11,8, 11,8, 3,3 Гц, 1 H), 2,62 (dd, J = 4,3, 5,3 Гц, 2 H), 2,39 (t, J = 10,0 Гц, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,78-1,71 (m, 1 H), 0,48-0,43 (m, 2 H), 0,36-0,32 (m, 2 H).	F AC60 BC80

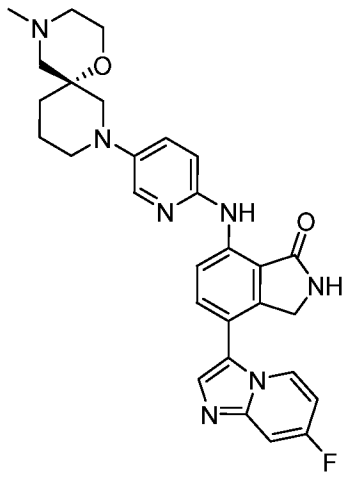
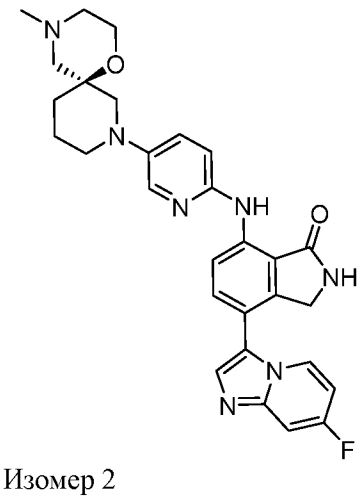
I-495		7-[[5-[(2S)-2-[(циклопропиламино)метил]морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 514 [M+H]+, время удерживания = 2,01 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,62 (s, 1 H), 8,54 (s, 1 H), 8,33 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,18 (dd, J = 5,9, 7,5 Гц, 1 H), 7,77 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,57 (s, 1 H), 7,45 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,29 (d, J = 2,2 Гц, 1 H), 7,27 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 7,21 (dd, J = 3,1, 9,2 Гц, 1 H), 6,76-6,71 (m, 2 H), 4,14 (s, 2 H), 3,71 (dd, J = 1,8, 11,5 Гц, 1 H), 3,46-3,38 (m, 2 H), 3,34 (d, J = 11,9 Гц, 1 H), 3,21 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 2,52-2,42 (m, 3 H), 2,16 (dd, J = 10,6, 11,3 Гц, 1 H), 1,91-1,85 (m, 1 H), 0,16-0,13 (m, 2 H), 0,02--0,02 (m, 2 H).	F AC61 BC80
I-496		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-(4-метил-1-окса-4,8-диазаспиро[5,5]ундецан-8-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 2,09 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 5,9, 7,5 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,7, 10,2 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,76 (ddd, J = 3,3, 8,5, 11,8 Гц, 1 H), 3,67 (td, J = 4,4, 12,0 Гц, 1 H), 3,32 (d, J = 12,0 Гц, 2 H), 3,19 (d, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,12-3,08 (m, 1 H), 2,48 (d, J = 10,4 Гц, 1 H), 2,22 (s, 4 H), 2,12 (d, J = 14,4 Гц, 1 H), 1,88-1,79 (m, 1 H), 1,77-1,70 (m, 1 H), 1,63 (d, J = 12,8 Гц, 2 H).	F AC63 BC80

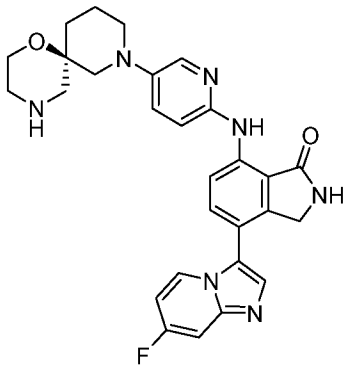
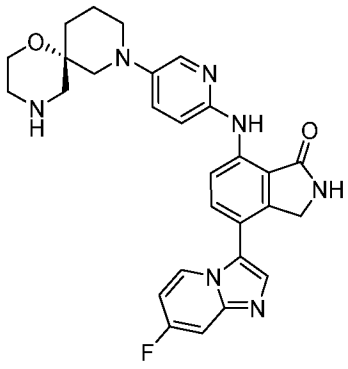
I-497	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 470 [M+H]+, время удерживания = 2,25 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J = 6,1, 7,5 Гц, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 3,1, 10,4 Гц, 1 H), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,00 (ddd, J = 7,6, 7,6, 2,5 Гц, 1 H), 6,15 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,37 (s, 1 H), 3,64-3,57 (m, 2 H), 3,52-3,47 (m, 1 H), 3,15-3,10 (m, 1 H), 2,99-2,90 (m, 3 H), 2,80 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 2,17-2,08 (m, 1 H), 1,90-1,81 (m, 1 H).	F AC51 BC80
I-498	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 470 [M+H]+, время удерживания = 2,25 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,76 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J = 6,1, 7,5 Гц, 1 H), 8,33 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 3,1, 10,4 Гц, 1 H), 7,44 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 7,00 (ddd, J = 7,6, 7,6, 2,5 Гц, 1 H), 6,15 (d, J = 7,6 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 4,37 (s, 1 H), 3,64-3,57 (m, 2 H), 3,52-3,47 (m, 1 H), 3,15-3,10 (m, 1 H), 2,99-2,90 (m, 3 H), 2,80 (d, J = 7,8 Гц, 1 H), 2,17-2,08 (m, 1 H), 1,90-1,81 (m, 1 H).	F AC51 BC80
I-499		7-[[5-[(2S)-2-[[циклопропил(метил)амино]метил]морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания =	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 6,5, 8,1 Гц, 1 H), 8,00 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6,	F AC64 BC80

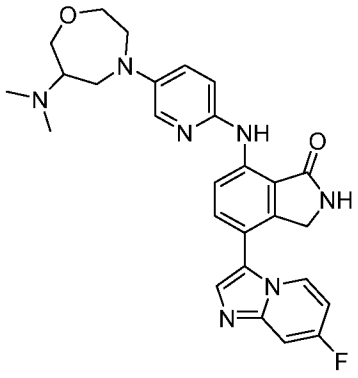
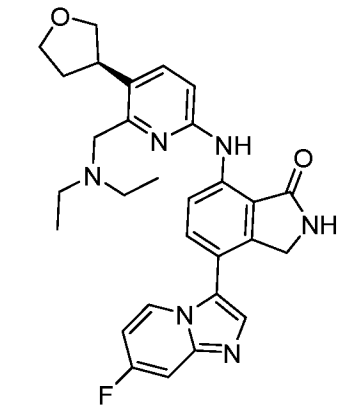
		а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	2,05 мин.	10,0 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,95 (d, J = 10,1 Гц, 1 H), 3,79-3,73 (m, 1 H), 3,66 (ddd, J = 11,6, 11,6, 2,4 Гц, 1 H), 3,47 (d, J = 11,3 Гц, 2 H), 2,70 (ddd, J = 11,8, 11,8, 3,3 Гц, 1 H), 2,62 (dd, J = 4,3, 5,3 Гц, 2 H), 2,39 (t, J = 10,0 Гц, 1 H), 2,34 (s, 3 H), 1,78-1,71 (m, 1 H), 0,48-0,43 (m, 2 H), 0,36-0,32 (m, 2 H).	
I-500		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[5-(1-окса-4,8-диазаспиро[5,5]ундецан-8-ил)-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 514 [M+H]+, время удерживания = 2,09 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 5,5, 7,7 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6, 9,9 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,2, 7,2, 2,5 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 4,38 (s, 3 H), 3,63 (ddd, J = 4,9, 4,9, 14,5 Гц, 1 H), 3,52 (ddd, J = 4,0, 4,0, 11,8 Гц, 1 H), 3,24 (d, J = 11,8 Гц, 1 H), 3,20 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,11-3,06 (m, 2 H), 2,81 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 2,74-2,65 (m, 2 H), 2,57 (d, J = 12,7 Гц, 1 H), 1,81-1,76 (m, 1 H), 1,66 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 1,55 (d, J = 12,3 Гц, 2 H).	F AC65 BC80

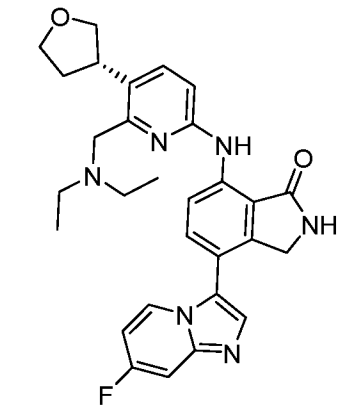
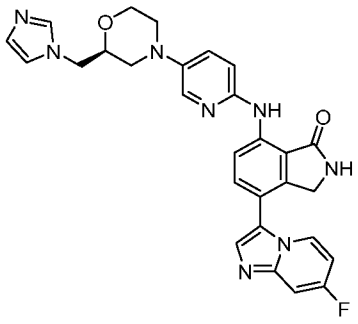
I-501	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 1,98 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 6,3, 7,6 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,5, 10,3 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 3,2, 9,0 Гц, 1 H), 7,05-6,97 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,73 (d, J = 14,6 Гц, 1 H), 3,63 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,58 (d, J = 13,7 Гц, 1 H), 2,67-2,59 (m, 6 H), 2,53-2,45 (m, 1 H), 1,99-1,96 (m, 1 H), 1,86 (td, J = 3,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,69-1,56 (m, 1 H), 1,39 (dd, J = 3,6, 11,5 Гц, 1 H), 1,33 (dd, J = 4,1, 12,7 Гц, 1 H).	F AC52 BC80
I-502	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-морфолинопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 1,99 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,88 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,60 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 6,3, 7,6 Гц, 1 H), 8,06 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,5, 10,3 Гц, 1 H), 7,50 (dd, J = 3,2, 9,0 Гц, 1 H), 7,05-6,97 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,73 (d, J = 14,6 Гц, 1 H), 3,63 (t, J = 4,6 Гц, 4 H), 3,58 (d, J = 13,7 Гц, 1 H), 2,67-2,59 (m, 6 H), 2,53-2,45 (m, 1 H), 1,99-1,96 (m, 1 H), 1,86 (td, J = 3,2, 13,5 Гц, 1 H), 1,69-1,56 (m, 1 H), 1,39 (dd, J = 3,6, 11,5 Гц, 1 H), 1,33 (dd, J = 4,1, 12,7 Гц, 1 H).	F AC52 BC80

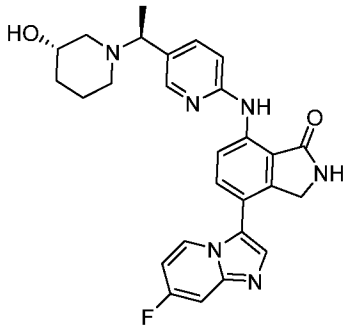
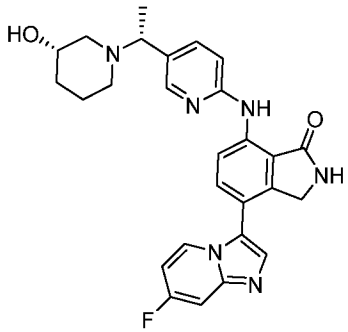
I-503		7-[[5-[3-[(диметиламино)метил]-3-фтор-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 518 [M+H]+, время удерживания = 2,03 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,86 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 6,0, 7,4 Гц, 1 H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,4, 10,0 Гц, 1 H), 7,44 (dd, J = 2,9, 9,0 Гц, 1 H), 7,01-6,95 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,32-3,09 (m, 3 H), 3,05-2,96 (m, 1 H), 2,60 (s, 1 H), 2,55 (s, 1 H), 2,26 (s, 6 H), 1,86-1,73 (m, 3 H), 1,64-1,59 (m, 1 H).	F AC72 BC80
I-504		7-[[6-(диэтиламинометил)-5-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 515 [M+H]+, время удерживания = 2,15 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,03 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,46-8,41 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,4, 10,0 Гц, 1 H), 6,99-6,91 (m, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 4,02-3,66 (m, 7 H), 3,55-3,49 (m, 1 H), 2,56-2,52 (m, 2 H), 2,33-2,24 (m, 1 H), 1,93-1,83 (m, 1 H), 1,23 (s, 1 H), 0,99 (t, J = 7,1, 7,1 Гц, 6 H).	F AC66 BC80
I-505		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-[[6-(пирролидин-1-илметил)-5-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 513 [M+H]+, время удерживания = 2,17 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,53-8,39 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,59 (dd, J = 2,6, 10,6 Гц, 1 H), 7,13-7,03 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,08-4,00 (m, 2 H), 3,87-3,77 (m, 3 H), 3,61 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 3,34-3,25 (m, 2 H), 2,98 (t, J = 4,4 Гц, 1 H), 2,38-2,35 (m, 2 H),	F AC67 BC80

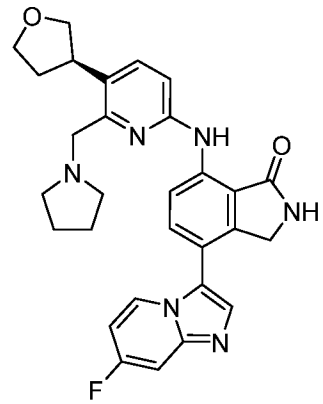
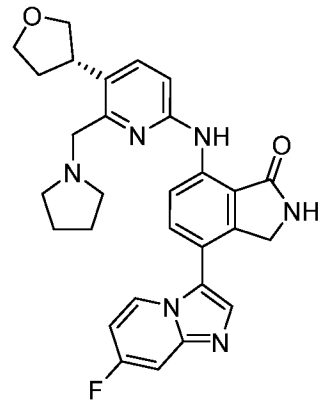
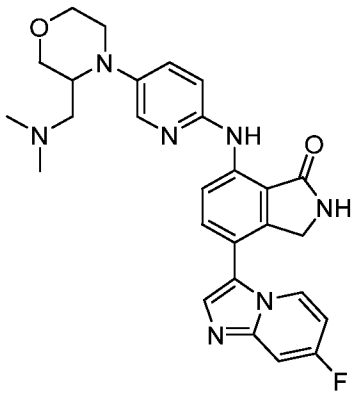
				1,97-1,88 (m, 8 H).	
I-506a	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метил-1-окса-4,8-диазаспиро[5,5]ундецан-8-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 2,02 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 5,9, 7,5 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,7, 10,2 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,76 (ddd, J = 3,3, 8,5, 11,8 Гц, 1 H), 3,67 (td, J = 4,4, 12,0 Гц, 1 H), 3,32 (d, J = 12,0 Гц, 2 H), 3,19 (d, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,12-3,08 (m, 1 H), 2,48 (d, J = 10,4 Гц, 1 H), 2,22 (s, 4 H), 2,12 (d, J = 14,4 Гц, 1 H), 1,88-1,79 (m, 1 H), 1,77-1,70 (m, 1 H), 1,63 (d, J = 12,8 Гц, 2 H).	F AC63 BC80
I-506	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-метил-1-окса-4,8-диазаспиро[5,5]ундецан-8-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 2,01 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 5,9, 7,5 Гц, 1 H), 8,03 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,86 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,7, 10,2 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 2,8, 8,8 Гц, 1 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,76 (ddd, J = 3,3, 8,5, 11,8 Гц, 1 H), 3,67 (td, J = 4,4, 12,0 Гц, 1 H), 3,32 (d, J = 12,0 Гц, 2 H), 3,19 (d, J = 11,3 Гц, 2 H), 3,12-3,08 (m, 1 H), 2,48 (d, J = 10,4 Гц, 1 H), 2,22 (s, 4 H), 2,12 (d, J = 14,4 Гц, 1 H), 1,88-1,79 (m, 1 H), 1,77-1,70 (m, 1 H),	F AC63 BC80

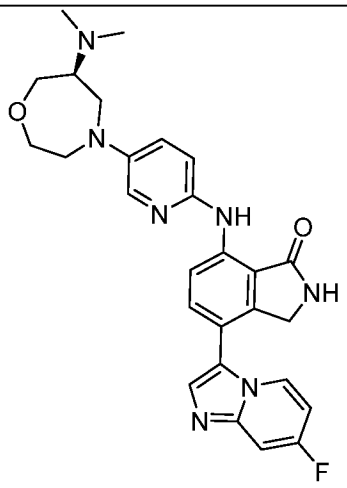
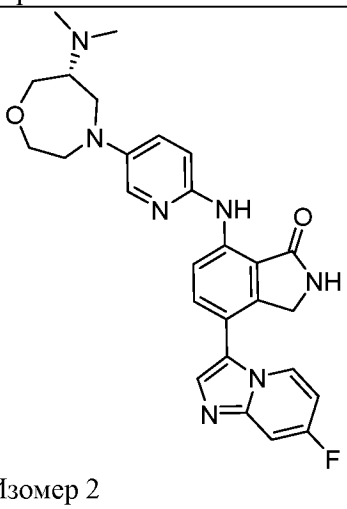
				1,63 (d, J = 12,8 Гц, 2 H).	
I-507	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((5-(1-окса-4,8-диазаспиро[5,5]ундецан-8-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 514,2 [M+H]+, время удерживания = 2,07 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 5,5, 7,7 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6, 9,9 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,2, 7,2, 2,5 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 4,38 (s, 3 H), 3,63 (ddd, J = 4,9, 4,9, 14,5 Гц, 1 H), 3,52 (ddd, J = 4,0, 4,0, 11,8 Гц, 1 H), 3,24 (d, J = 11,8 Гц, 1 H), 3,20 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,11-3,06 (m, 2 H), 2,81 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 2,74-2,65 (m, 2 H), 2,57 (d, J = 12,7 Гц, 1 H), 1,81-1,76 (m, 1 H), 1,66 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 1,55 (d, J = 12,3 Гц, 2 H).	F AC65 BC80
I-508	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((5-(1-окса-4,8-диазаспиро[5,5]ундецан-8-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 514 [M+H]+, время удерживания = 2,02 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,84 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,57 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 5,5, 7,7 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 3,1 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6, 9,9 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,0, 9,0 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,2, 7,2, 2,5 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 4,38 (s, 3 H), 3,63 (ddd, J = 4,9, 4,9, 14,5 Гц, 1 H), 3,52 (ddd, J = 4,0, 4,0, 11,8 Гц, 1 H), 3,24 (d, J = 11,8 Гц, 1 H), 3,20 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,11-3,06 (m, 2 H), 2,81 (d, J = 12,5 Гц, 1 H), 2,74-	F AC65 BC80

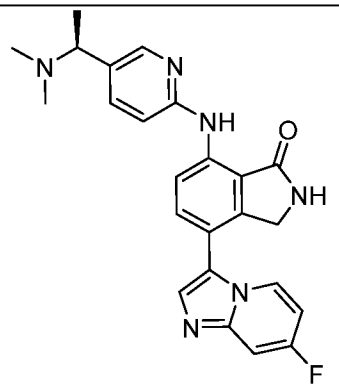
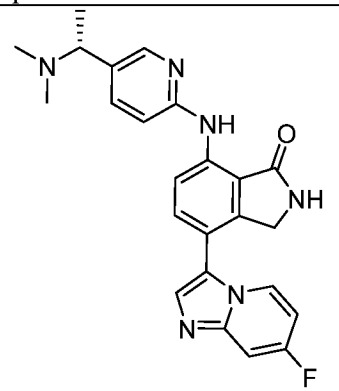
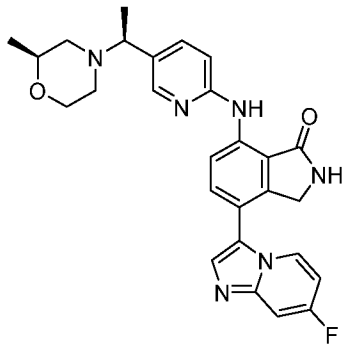
				2,65 (m, 2 H), 2,57 (d, J = 12,7 Гц, 1 H), 1,81-1,76 (m, 1 H), 1,66 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 1,55 (d, J = 12,3 Гц, 2 H).	
I-509		7-[[5-[6-(диметиламино)-1,4-оксазепан-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 502 [M+H]+, время удерживания = 1,94 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 9,74 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,51-8,48 (m, 1 H), 8,40 (dd, J = 5,7, 7,3 Гц, 1 H), 7,95 (d, J = 3,0 Гц, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,68-7,65 (m, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,3, 10,1 Гц, 1 H), 7,33 (dd, J = 3,2, 9,1 Гц, 1 H), 7,01-6,95 (m, 2 H), 6,54 (s, 1 H), 4,38-4,36 (m, 2 H), 4,03-3,82 (m, 4 H), 3,67-3,60 (m, 1 H), 3,34 (s, 4 H), 2,43 (s, 6 H).	F AC68 BC80
I-510	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((6-((диэтиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 515 [M+H]+, время удерживания = 2,22 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,03 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,46-8,41 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,4, 10,0 Гц, 1 H), 6,99-6,91 (m, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 4,02-3,66 (m, 7 H), 3,55-3,49 (m, 1 H), 2,56-2,52 (m, 2 H), 2,33-2,24 (m, 1 H), 1,93-1,83 (m, 1 H), 1,23 (s, 1 H), 0,99 (t, J = 7,1, 7,1 Гц, 6 H).	F AC66 BC80

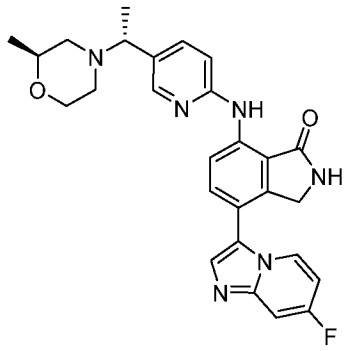
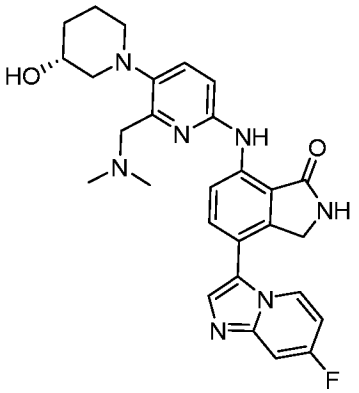
I-511	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((6-((диэтиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 515 [M+H]+, время удерживания = 2,23 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,03 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 8,46-8,41 (m, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J = 2,4, 10,0 Гц, 1 H), 6,99-6,91 (m, 2 H), 4,38 (s, 2 H), 4,02-3,66 (m, 7 H), 3,55-3,49 (m, 1 H), 2,56-2,52 (m, 2 H), 2,33-2,24 (m, 1 H), 1,93-1,83 (m, 1 H), 1,23 (s, 1 H), 0,99 (t, J = 7,1, 7,1 Гц, 6 H).	F AC66 BC80
I-512		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[5-[(2S)-2-(imidazol-1-илметил)морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 525 [M+H]+, время удерживания = 2,01 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,89 (s, 1 H), 8,79 (s, 1 H), 8,59 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 6,4, 6,4 Гц, 1 H), 8,02 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,65 (s, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,9, 10,2 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,1 Гц, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,02-6,96 (m, 2 H), 6,92 (s, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 4,20 (dd, J = 4,0, 13,7 Гц, 1 H), 4,12 (dd, J = 7,4, 13,9 Гц, 1 H), 3,99 (d, J = 10,5 Гц, 1 H), 3,90 (ddd, J = 5,8, 5,8, 10,8 Гц, 1 H), 3,54 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 3,46 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 3,15 (t, J = 13,5 Гц, 1 H), 2,93 (ddd, J = 12,3, 12,3, 3,9 Гц, 1 H), 2,42 (t, J = 11,5 Гц, 1 H).	F AC70 BC80

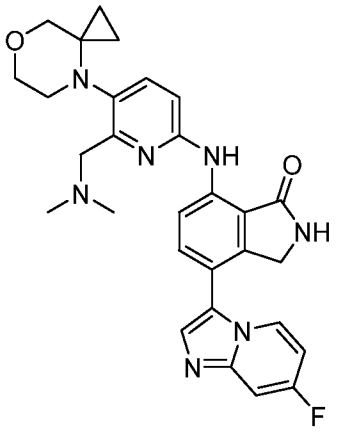
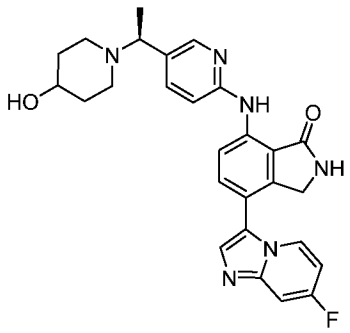
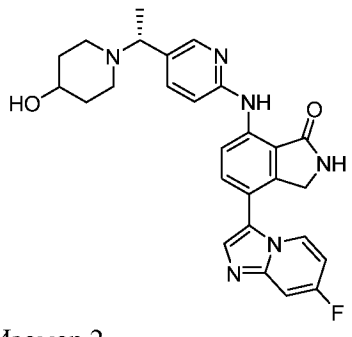
I-513	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-1-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)этил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 1,93 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,14 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,49 (dd, J = 6,1, 7,6 Гц, 1 H), 8,26 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J = 2,5, 10,2 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,04 (ddd, J = 7,4, 7,4, 3,0 Гц, 1 H), 4,59 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,60 (q, J = 7,4 Гц, 1 H), 3,50-3,48 (m, 1 H), 2,87 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 2,80 (d, J = 11,6 Гц, 1 H), 1,92-1,83 (m, 3 H), 1,67 (t, J = 10,3 Гц, 2 H), 1,51-1,45 (m, 1 H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,08 (dd, J = 4,1, 12,2 Гц, 1 H), 1,02 (dd, J = 5,8, 13,7 Гц, 1 H).	F AC71 BC80
I-514	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-1-((S)-3-гидроксипиперидин-1-ил)этил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 1,93 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,14 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,49 (dd, J = 6,1, 7,6 Гц, 1 H), 8,26 (d, J = 2,8 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,80 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J = 2,4, 8,6 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J = 2,5, 10,2 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,04 (ddd, J = 7,4, 7,4, 3,0 Гц, 1 H), 4,59 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,60 (q, J = 7,4 Гц, 1 H), 3,50-3,48 (m, 1 H), 2,87 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 2,80 (d, J = 11,6 Гц, 1 H), 1,92-1,83 (m, 3 H), 1,67 (t, J = 10,3 Гц, 2 H), 1,51-1,45 (m, 1 H), 1,38 (d, J = 7,0 Гц, 3 H), 1,08	F AC70 BC80

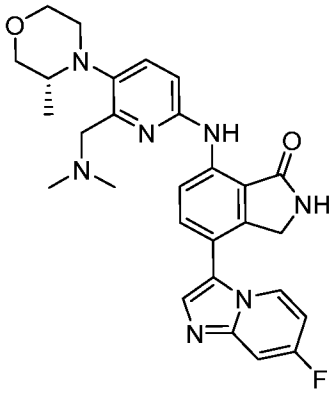
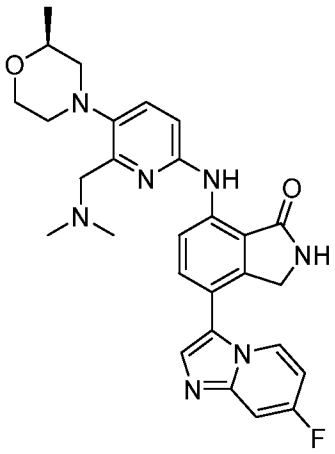
				(dd, J = 4,1, 12,2 Гц, 1 H), 1,02 (dd, J = 5,8, 13,7 Гц, 1 H).	
I-515	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(пирролидин-1-илметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 513 [M+H]+, время удерживания = 2,10 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,53-8,39 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,59 (dd, J = 2,6, 10,6 Гц, 1 H), 7,13-7,03 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,08-4,00 (m, 2 H), 3,87-3,77 (m, 3 H), 3,61 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 3,34-3,25 (m, 2 H), 2,98 (t, J = 4,4 Гц, 1 H), 2,38-2,35 (m, 2 H), 1,97-1,88 (m, 8 H).	F AC67 BC80
I-516	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(пирролидин-1-илметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 513 [M+H]+, время удерживания = 2,17 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,91 (s, 1 H), 8,53-8,39 (m, 2 H), 7,89 (s, 1 H), 7,78 (d, J = 8,4 Гц, 2 H), 7,59 (dd, J = 2,6, 10,6 Гц, 1 H), 7,13-7,03 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 4,08-4,00 (m, 2 H), 3,87-3,77 (m, 3 H), 3,61 (t, J = 7,6 Гц, 2 H), 3,34-3,25 (m, 2 H), 2,98 (t, J = 4,4 Гц, 1 H), 2,38-2,35 (m, 2 H), 1,97-1,88 (m, 8 H).	F AC67 BC80
I-517		7-[[5-[3-[(диметиламино)метил]морфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 502 [M+H]+, время удерживания = 2,01 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,78 (s, 1 H), 8,55 (d, J = 9,4 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 6,2, 7,5 Гц, 1 H), 7,98 (d, J = 2,3 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,7, 9,8 Гц, 1 H), 7,45 (dd, J = 3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,01-6,95 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,96 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 3,91 (d, J = 10,5 Гц, 1 H), 3,73 (d, J = 11,0 Гц, 1 H), 3,67 (dd, J = 1,8,	F AC69 BC80

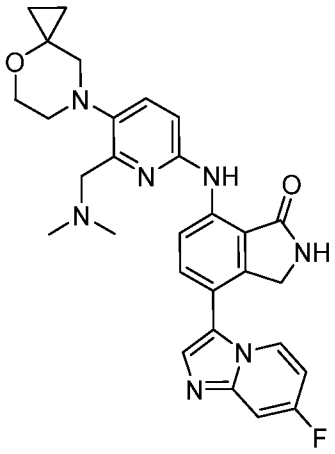
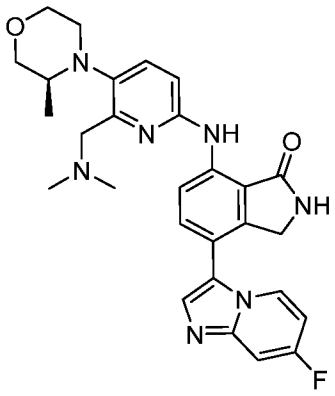
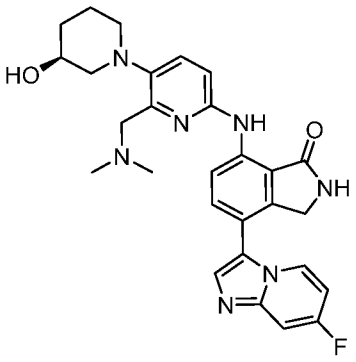
				10,8 Гц, 1 H), 3,60 (ddd, J = 10,9, 10,9, 3,0 Гц, 1 H), 3,14 (td, J = 2,4, 12,6 Гц, 1 H), 3,04 (ddd, J = 11,4, 11,4, 3,5 Гц, 1 H), 2,75 (t, J = 11,6 Гц, 1 H), 2,13 (s, 6 H), 1,85 (d, J = 13,3 Гц, 2 H).	
I-518	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((5-(6-(диметиламино)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 502 [M+H]+, время удерживания = 1,88 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,73 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,48 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 8,41 (dd, J=6,0, 7,8 Гц, 1 H), 7,92 (d, J=3,1 Гц, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,67 (d, J=9,0 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J=2,3, 10,0 Гц, 1 H), 7,31 (dd, J=3,1, 9,0 Гц, 1 H), 7,01-6,94 (m, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,97-3,80 (m, 4 H), 3,67-3,59 (m, 1 H), 3,38-3,27 (m, 3 H), 3,12-3,08 (m, 1 H), 2,30-2,28 (m, 6 H).	F AC68 BC80
I-519	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((5-(6-(диметиламино)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 502 [M+H]+, время удерживания = 1,88 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,72 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,48 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,41 (dd, J=5,9, 7,4 Гц, 1 H), 7,92 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,81 (s, 1 H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J=2,3, 10,1 Гц, 1 H), 7,31 (dd, J=3,1, 9,0 Гц, 1H), 7,01-6,94 (m, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 3,97-3,75 (m, 4 H), 3,67-3,59 (m, 1 H), 3,38-3,25 (m, 3 H), 3,12 - 3,05 (m, 1 H), 2,30 - 2,28 (m, 6 H).	F AC68 BC80

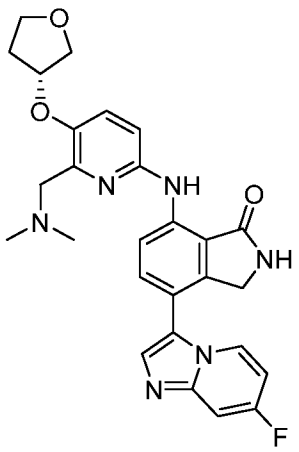
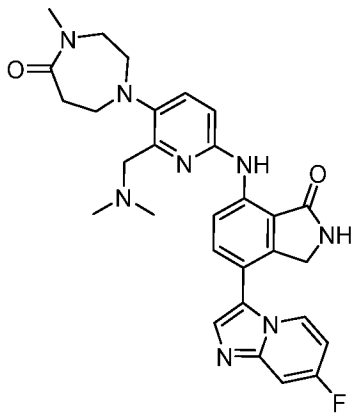
I-520	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((5-(1-(диметиламино)этил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 431 [M+H]+, время удерживания = 1,83 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,13 (s, 1 H), 8,78 - 8,76 (m, 1 H), 8,48 (dd, J=5,8, 7,6 Гц, 1 H), 8,25 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,70 (dd, J=2,3, 8,5 Гц, 1 H), 7,56 (dd, J=2,3, 10,0 Гц, 1 H), 7,05-7,00 (m, 2 H), 4,45 (s, 2 H), 3,19-3,16 (m, 1 H), 2,17 (s, 6 H), 1,36 (d, J=7,2 Гц, 3 H).	F AC73 BC80
I-521	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((5-(1-(диметиламино)этил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 431 [M+H]+, время удерживания = 1,83 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,13 (s, 1 H), 8,77 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 8,48 (dd, J=5,7, 7,6 Гц, 1 H), 8,25 (d, J=2,3 Гц, 1 H), 7,87 (s, 1 H), 7,78 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,69 (dd, J=2,4, 8,5 Гц, 1 H), 7,55 (dd, J=2,3, 10,0 Гц, 1 H), 7,05-6,99 (m, 2 H), 4,44 (s, 2 H), 3,19-3,16 (m, 1 H), 2,17 (s, 6H), 1,36 (d, J=6,5 Гц, 3 H).	F AC73 BC80
I-522	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-1-((S)-2-метилморфолино)этил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 2,02 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,11 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,73 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 8,45 (dd, J=5,9, 7,5 Гц, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,75 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 7,67 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J=2,3, 10,0 Гц, 1 H), 7,04-6,97 (m, 2 H), 4,42 (s, 2 H), 3,80-3,77 (m, 1 H), 3,57-3,39 (m, 3 H), 2,84-2,78 (m, 1 H), 2,62-2,56 (m, 1 H), 2,09-2,00 (m, 1 H), 1,66-1,61 (m, 1 H), 1,33 (d, J=6,5 Гц, 3 H), 0,99 (d, J=6,3 Гц, 3 H).	F AC74 BC80

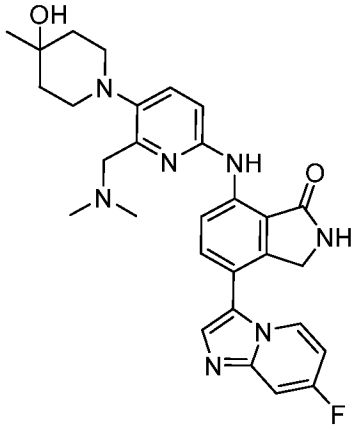
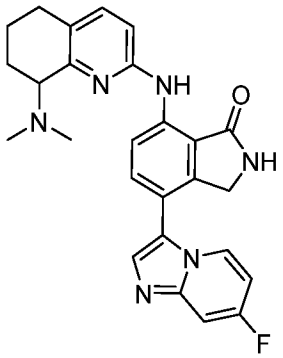
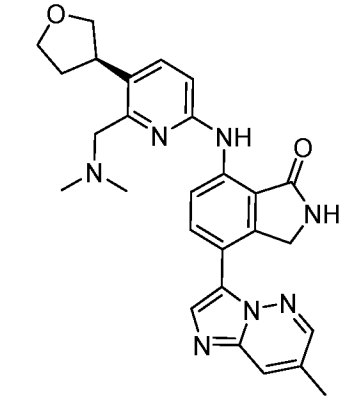
I-523	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-1-((S)-2-метилморфолино)этил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 1,95 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,74 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J=6,0, 7,3 Гц, 1 H), 8,21 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,73 (d, J=8,8 Гц, 1 H), 7,65 (dd, J=2,3, 8,5 Гц, 1 H), 7,49 (dd, J=2,4, 10,0 Гц, 1 H), 7,01-6,95 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 3,71-3,67 (m, 1 H), 3,57-3,50 (m, 1 H), 3,49-3,40 (m, 1 H), 3,15-3,13 (m, 2 H), 2,89-2,84 (m, 1 H), 1,98-1,91 (m, 1 H), 1,77-1,70 (m, 1 H), 1,33 (d, J=6,8 Гц, 3 H), 1,06 (d, J=6,4 Гц, 3 H)	F AC74 BC80
I-524		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(3R)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 516,2 [M+H]+, время удерживания = 2,18 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,67 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J=5,9, 7,5 Гц, 1 H), 8,16 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,71 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,60 (d, J=9,1 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J=2,7, 10,1 Гц, 1 H), 7,03-6,97 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,91-3,83 (m, 2 H), 3,75-3,70 (m, 1 H), 3,12-3,08 (m, 1 H), 3,02-2,99 (m, 1 H), 2,70-2,67 (m, 2 H), 2,54 (s, 6 H), 1,87-1,80 (m, 2 H), 1,66-1,59 (m, 1 H), 1,37-1,30 (m, 1 H).	ACp AC75 BC80

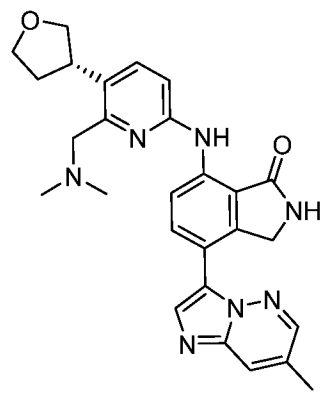
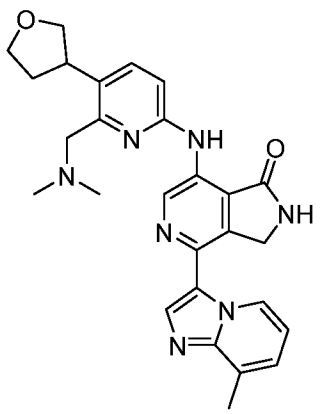
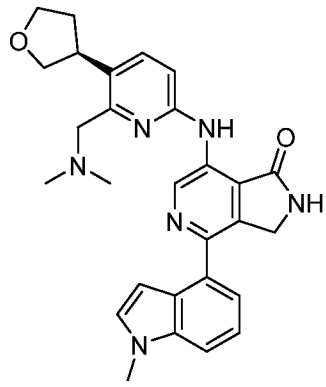
I-525		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-(7-окса-4-азаспиро[2,5]октан-4-ил)-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 2,24 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1 H), 8,74 (s, 1 H), 8,64 (d, J=8,4 Гц, 1 H), 8,35 (dd, J=5,9, 7,5 Гц, 1 H), 7,74 (s, 1 H), 7,62 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 7,46-7,43 (m, 2 H), 6,93-6,87 (m, 1 H), 6,83 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 4,31 (s, 2H), 3,66-3,60 (m, 2 H), 3,57-3,45 (m, 4 H), 3,23-3,15 (m, 2 H), 2,27 (s, 6H), 0,53-0,47 (m, 2 H), 0,27-0,21 (m, 2 H).	ACp AC76 BC80
I-526	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 1,91 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,13 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,77 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,49 (dd, J=5,8, 7,6 Гц, 1 H), 8,25 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,69 (dd, J=2,4, 8,5 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J=2,3, 10,1 Гц, 1 H), 7,06-7,01 (m, 2 H), 4,55 (d, J=4,0 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,58 (q, J=6,7 Гц, 1 H), 2,80-2,70 (m, 3 H), 2,15-2,01 (m, 2 H), 1,75-1,72 (m, 2 H), 1,48-1,33 (m, 5 H).	F AC77 BC80
I-527	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-(4-гидроксипиперидин-1-ил)этил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 1,91 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,13 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,77 (d, J=7,9 Гц, 1 H), 8,49 (dd, J=5,8, 7,6 Гц, 1 H), 8,25 (d, J=2,1 Гц, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, J=8,5 Гц, 1 H), 7,69 (dd, J=2,4, 8,5 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J=2,3, 10,1 Гц, 1 H), 7,06-7,01 (m, 2 H), 4,55 (d, J=4,0 Гц, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 3,58 (q, J=6,7 Гц, 1 H), 2,80-2,70 (m, 3 H), 2,15-2,01 (m, 2 H), 1,75-1,72 (m, 2 H),	F AC77 BC80

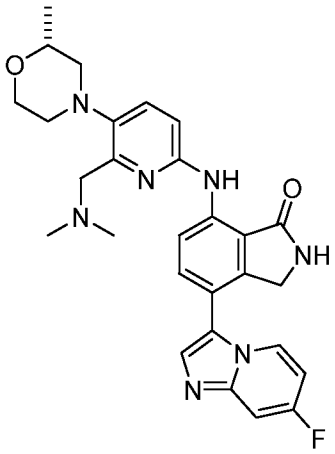
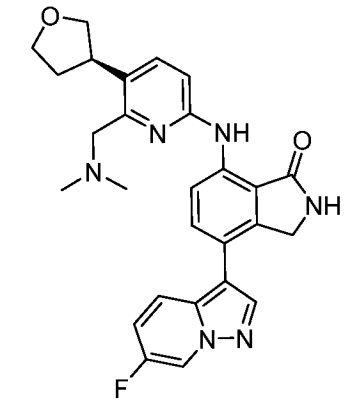
				1,48-1,33 (m, 5 H).	
I-528		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(3R)-3-метилморфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 516 [M+H]+, время удерживания = 2,24 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,08 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,79 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J=5,8, 7,6 Гц, 1 H), 8,20 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 (dd, J=8,7, 17,7 Гц, 2 H), 7,54 (dd, J=2,3, 10,0 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 6,59 (ушир. s, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,98 (d, J=11,7 Гц, 1 H), 3,86-3,78 (m, 2 H), 3,70-3,63 (m, 1 H), 3,30-3,17 (m, 1 H), 3,09-3,05 (m, 2 H), 2,74-2,61 (m, 1 H), 2,32 (s, 6 H), 0,71 (d, J=5,7 Гц, 3 H).	ACp AC78 BC80
I-529		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(2S)-2-метилморфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль бис-муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 516 [M+H]+, время удерживания = 2,27 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,63-8,58 (m, 1 H), 8,41 (dd, J=5,8, 7,5 Гц, 1 H), 8,18 (s, 2 H), 7,82 (s, 1 H), 7,71 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 7,66 (d, J=8,2 Гц, 1 H), 7,52 (dd, J=2,6, 10,0 Гц, 1 H), 7,07-6,98 (m, 2 H), 5,74 (s, 1 H), 4,38 (s, 2 H), 3,96 (m, 2 H), 3,91-3,84 (m, 1 H), 3,79-3,68 (m, 2 H), 3,06-2,92 (m, 2 H), 2,83-2,74 (m, 1 H), 2,58 (s, 6 H), 1,12 (d, J=6,9 Гц, 3 H).	ACp AC79 BC80

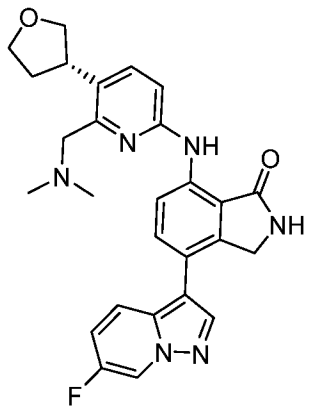
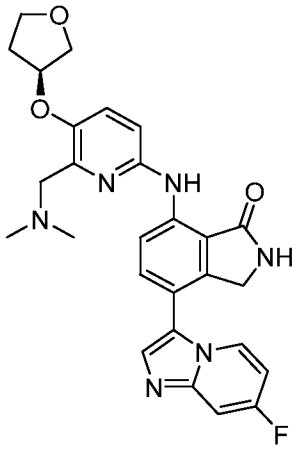
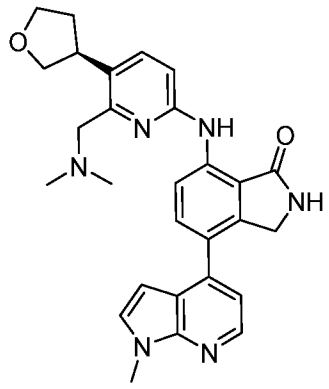
I-530		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 2,34 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,76 (d, J=8,0 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J=5,9, 7,5 Гц, 1 H), 8,26 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,71 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,61 (d, J=8,6 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J=2,8, 10,6 Гц, 1 H), 7,01-6,94 (m, 2 H), 6,68 (ушир. s, 1 H), 4,40-4,38 (m, 2 H), 3,83-3,79 (m, 2 H), 3,62-3,58 (m, 2 H), 3,06-3,02 (m, 2 H), 2,95 (m, 2 H), 2,30 (s, 6 H), 0,77-0,74 (m, 2 H), 0,62-0,58 (m, 2 `1H).	Acp AC80 BC80
I-531		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(3S)-3-метилморфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 516 [M+H]+, время удерживания = 2,23 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,08 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,78-8,76 (m, 1 H), 8,44 (dd, J=5,9, 7,4 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,71 (t, J=8,8 Гц, 2 H), 7,54 (dd, J=2,4, 10,2 Гц, 1 H), 7,02-6,97 (m, 2 H), 4,40 (s, 2 H), 4,12-3,96 (m, 1 H), 3,86-3,79 (m, 2 H), 3,70-3,64 (m, 1 H), 3,30-3,15 (m, 3 H), 3,06-3,00 (m, 1 H), 2,74-2,67 (m, 1 H), 2,38-2,33 (m, 6 H), 0,70 (d, J=5,9 Гц, 3 H).	ACp AC81 BC80
I-532		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(3S)-3-гидрокси-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 516 [M+H]+, время удерживания = 2,18 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,02 (s, 1 H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, J=9,2 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J=5,9, 7,5 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,71 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 7,55-7,51 (m, 2 H), 7,01-6,93 (m, 2 H), 4,87-4,78 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,73-3,63 (m, 3 H), 3,18-3,10 (m, 1 H), 3,09-3,01 (m, 1 H), 2,64-2,55 (m, 1 H), 2,43-2,29 (m, 6 H),	ACp AC82 BC80

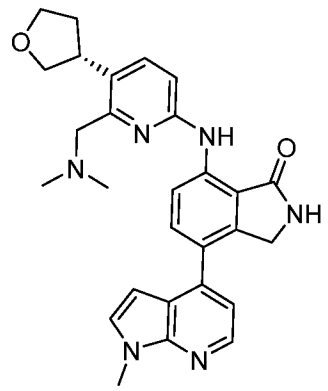
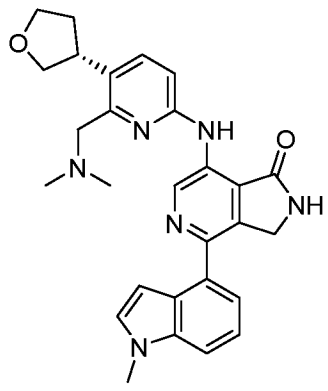
				1,94-1,85 (m, 1 H), 1,83-1,73 (m, H), 1,66-1,57 (m, 1 H), 1,34-1,21 (m, 1 H).	
I-533		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(3R)-тетрагидрофуран-3-ил]окси-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 503 [M+H]+, время удерживания = 2,05 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,66 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J=6,0, 7,4 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J=2,9, 10,3 Гц, 1 H), 7,49 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 7,01-6,95 (m, 2 H), 5,06-5,02 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,92-3,77 (m, 4 H), 3,55-3,52 (m, 2 H), 2,27 (s, 6 H), 2,23-2,12 (m, 1 H), 2,07-1,99 (m, 1 H).	ACp AC84 BC80
I-534		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-(4-метил-5-оксо-1,4-диазепан-1-ил)-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSSC18, m/z = 543 [M+H]+, время удерживания = 2,00 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,75 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J=5,8, 7,5 Гц, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,72 (d, J=7,7 Гц, 1 H), 7,59 (d, J=9,5 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J=2,6, 10,0 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 1 H), 6,94 (d, J=8,9 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,64-3,58 (m, 4 H), 3,11-3,02 (m, 4 H), 2,93-2,92 (m, 3 H), 2,74-2,67 (m, 2 H), 2,35 (s, 6H).	Acp AC83 BC80

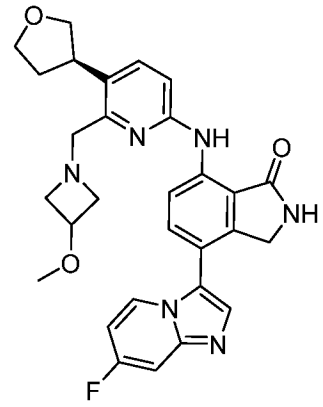
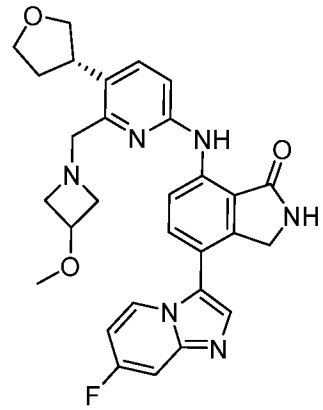
I-535		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-(4-гидрокси-4-метил-1-пиперидил)-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 530 [M+H]+, время удерживания = 2,13 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,01 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J = 6,6, 6,6 Гц, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,57 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 3,0, 10,5 Гц, 1 H), 6,98 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,7 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,04-2,95 (m, 2 H), 2,92-2,85 (m, 2 H), 2,35 (s, 6 H), 1,68-1,61 (m, 4 H), 1,21 (s, 3 H).	ACp AC85 BC80
I-536		7-[[8-(диметиламино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 457 [M+H]+, время удерживания = 2,21 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,81 (d, J = 4,7 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 6,0, 8,0 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,4, 9,9 Гц, 1 H), 7,44 (d, J = 9,3 Гц, 1 H), 6,99 (dt, J = 3,0, 7,7 Гц, 1 H), 6,85 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,56 (t, J = 5,8 Гц, 1 H), 2,74-2,65 (m, 2 H), 2,33 (s, 6 H), 1,86-1,76 (m, 2 H), 1,69-1,61 (m, 2 H).	ACp AC86 BC80
I-537	 Изомер 1 Отделяли посредством	(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,36 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 8,53 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 8,18 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,02 (s, 2 H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,01-3,94 (m, 2 H), 3,87-3,78 (m, 2 H), 3,66 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 3,56-3,51 (m, 2 H), 2,44 (d, J = 1,0 Гц, 3 H), 2,31-	F AC50 BC97

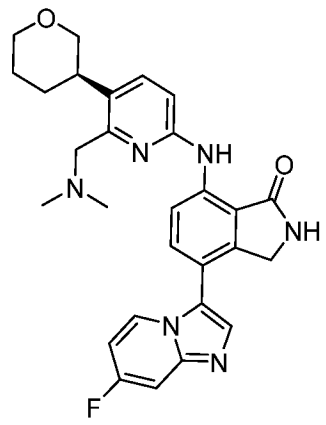
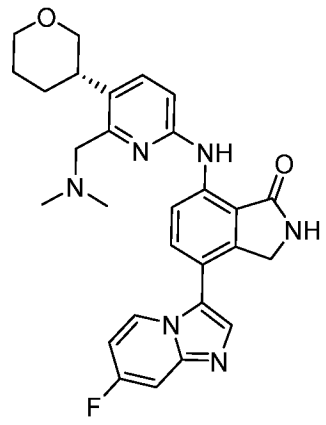
	хиральной СФХ			2,27 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 1,95-1,85 (m, 1 H).	
I-538	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метилимидазо[1,2-b]пиридазин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,36 мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,74 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 8,53 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 8,18 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 8,02 (s, 2 H), 7,67 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,01-3,94 (m, 2 H), 3,87-3,78 (m, 2 H), 3,66 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 3,56-3,51 (m, 2 H), 2,44 (d, J = 1,0 Гц, 3 H), 2,31-2,27 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 1,95-1,85 (m, 1 H).	F AC50 BC97
I-539		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]амино]-4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,16 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,64 (s, 1 H), 9,33 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,73 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,26 (d, J = 5,6 Гц, 1 H), 7,08 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 7,04 (t, J = 7,1 Гц, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,04-3,98 (m, 2 H), 3,87-3,82 (m, 2 H), 3,79 (s, 2 H), 3,58-3,53 (m, 1 H), 2,59 (s, 3 H), 2,42 (s, 6 H), 2,35-2,28 (m, 1 H), 1,96-1,86 (m, 1 H).	Hc AC50 BC113
I-540	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 483 [M+H]+, время удерживания = 2,89 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,52 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,35 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,26 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 6,71 (dd, J = 0,8, 3,1 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85-3,80 (m, 2 H), 3,67 (d, J = 13,1 Гц, 1 H), 3,59-	O AC50 BC108

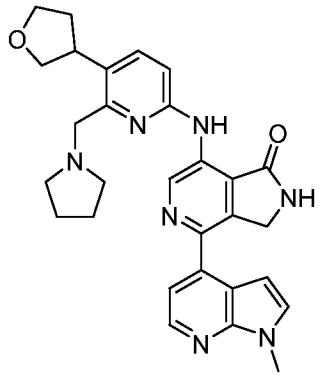
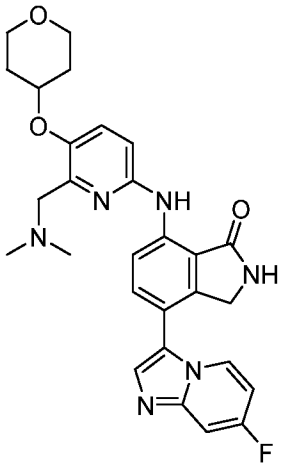
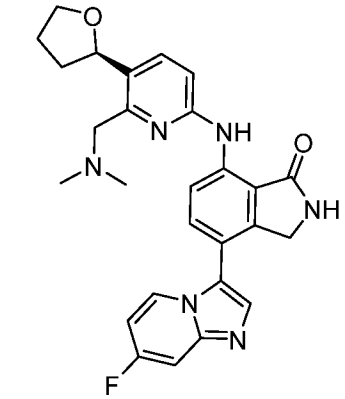
				3,53 (m, 2 H), 2,34-2,26 (m, 1 H), 2,24 (s, 6 H), 1,96-1,87 (m, 1 H).	
I-541		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(2R)-2-метилморфолин-4-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 516 [M+H]+, время удерживания = 2,19 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,03 (s, 1 H), 8,82 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 11,5 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 5,9, 7,4 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 9,5 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,5, 9,9 Гц, 1 H), 7,02-6,95 (m, 2 H), 4,39 (s, 2 H), 3,88 (d, J = 14,0 Гц, 1 H), 3,78-3,69 (m, 2 H), 3,43 (s, 2 H), 3,17-3,12 (m, 1 H), 3,08-3,04 (m, 1 H), 2,77 (ddd, J = 11,5, 11,5, 4,1 Гц, 2 H), 2,37 (s, 6 H), 1,13 (d, J = 6,0 Гц, 3 H).	ACp AC87 BC80
I-542	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 3,14 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1 H), 9,09-9,06 (m, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,93 (dd, J = 5,5, 9,9 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,42 (ddd, J = 2,2, 8,0, 10,0 Гц, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,02-3,94 (m, 2 H), 3,85-3,78 (m, 2 H), 3,65 (d, J = 12,6 Гц, 1 H), 3,55-3,50 (m, 2 H), 2,32-2,26 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 1,95-1,85 (m, 1 H).	F AC50 BC122

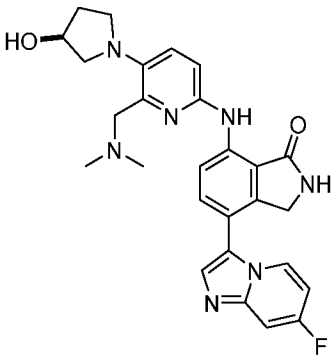
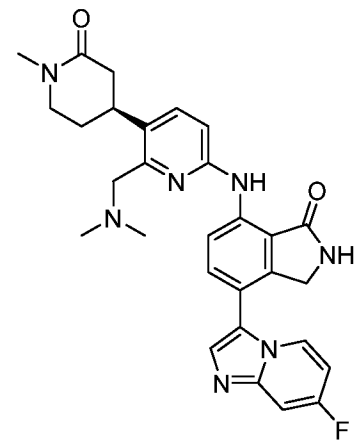
I-543	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(6-фторпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 3,14 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1 H), 9,09-9,06 (m, 1 H), 8,83 (s, 1 H), 8,72 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,38 (s, 1 H), 7,93 (dd, J = 5,5, 9,9 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 7,42 (ddd, J = 2,2, 8,0, 10,0 Гц, 1 H), 6,92 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,51 (s, 2 H), 4,02-3,94 (m, 2 H), 3,85-3,78 (m, 2 H), 3,65 (d, J = 12,6 Гц, 1 H), 3,55-3,50 (m, 2 H), 2,32-2,26 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 1,95-1,85 (m, 1 H).	F AC50 BC122
I-544		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(3S)-тетрагидрофуран-3-ил]окси-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 503 [M+H]+, время удерживания = 2,06 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J = 6,2, 7,7 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,6, 10,2 Гц, 1 H), 7,49 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,00-6,95 (m, 2 H), 5,07-5,02 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,92-3,86 (m, 2 H), 3,85-3,79 (m, 2 H), 3,59-3,50 (m, 2 H), 2,27 (s, 6 H), 2,22-2,13 (m, 1 H), 2,05-1,98 (m, 1 H).	ACp AC88 BC80
I-545	 Изомер 1 Отделяли посредством	(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 483 [M+H]+, время удерживания = 2,85 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,11 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,33 (d, J = 4,5 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 7,27 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 6,48 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H),	D AC50 BC26

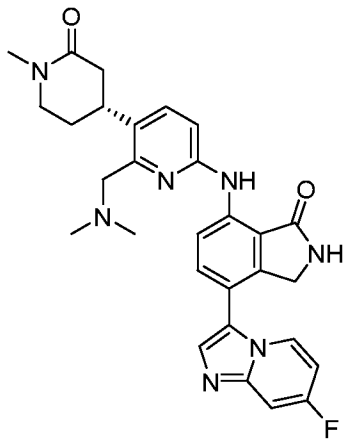
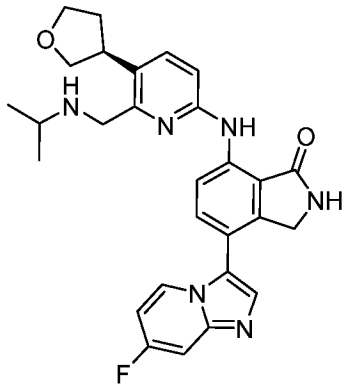
	хиральной СФХ			3,86-3,78 (m, 2 H), 3,65 (d, J = 39,8 Гц, 1 H), 3,54 (t, J = 8,3 Гц, 1 H), 3,43 (d, J = 22,1 Гц, 1 H), 2,35-2,30 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 1,96-1,85 (m, 1 H).	
I-546	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 483 [M+H]+, время удерживания = 2,89 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,11 (s, 1 H), 8,81 (s, 1 H), 8,73 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,33 (d, J = 4,5 Гц, 1 H), 7,75 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 7,27 (d, J = 5,2 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 6,48 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 4,47 (s, 2 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,86-3,78 (m, 2 H), 3,65 (d, J = 39,8 Гц, 1 H), 3,54 (t, J = 8,3 Гц, 1 H), 3,43 (d, J = 22,1 Гц, 1 H), 2,35-2,30 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 1,96-1,85 (m, 1 H).	D AC50 BC26
I-547	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-индол-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 483 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 9,60 (s, 1 H), 9,11 (s, 1 H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,52 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 2,7 Гц, 1 H), 7,35 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,26 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 7,02 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 6,71 (dd, J = 0,8, 3,1 Гц, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,86 (s, 3 H), 3,85-3,80 (m, 2 H), 3,67 (d, J = 13,1 Гц, 1 H), 3,59-3,53 (m, 2 H), 2,34-2,26 (m, 1 H), 2,24 (s, 6 H), 1,96-1,87 (m, 1 H).	O AC50 BC108

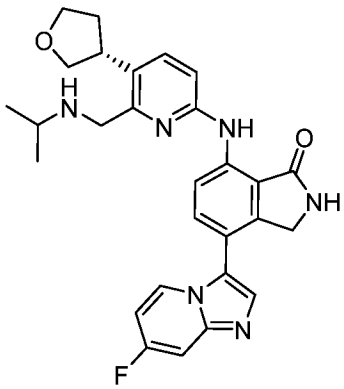
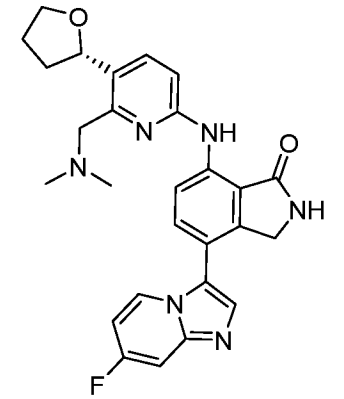
I-548	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 529 [M+H]+, время удерживания = 2,15 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,11 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,51 (t, J = 6,7 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J = 2,4, 10,1 Гц, 1 H), 7,03 (dt, J = 2,8, 7,6 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,07-3,99 (m, 2 H), 3,90-3,83 (m, 2 H), 3,81-3,72 (m, 2 H), 3,62-3,53 (m, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,04 (t, J = 6,6 Гц, 2 H), 2,38-2,32 (m, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H).	F AC89 BC80
I-549	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((3-метоксиазетидин-1-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 529 [M+H]+, время удерживания = 2,17 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,11 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,51 (t, J = 6,7 Гц, 1 H), 7,88 (s, 1 H), 7,82 (d, J = 8,0 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 7,59 (dd, J = 2,4, 10,1 Гц, 1 H), 7,03 (dt, J = 2,8, 7,6 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 4,45 (s, 2 H), 4,07-3,99 (m, 2 H), 3,90-3,83 (m, 2 H), 3,81-3,72 (m, 2 H), 3,62-3,53 (m, 2 H), 3,35 (s, 2 H), 3,20 (s, 3 H), 3,04 (t, J = 6,6 Гц, 2 H), 2,38-2,32 (m, 1 H), 2,00-1,91 (m, 1 H).	F AC89 BC80

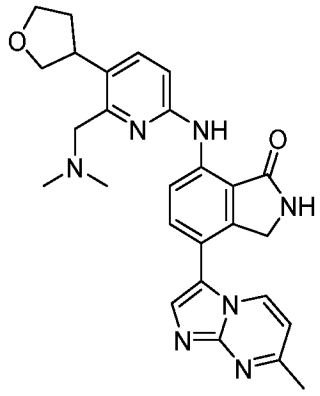
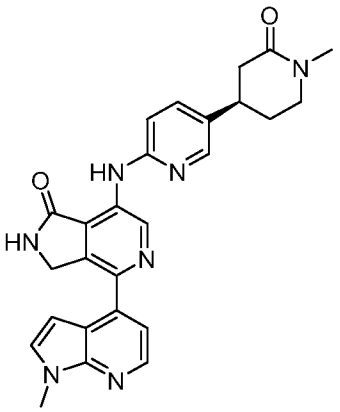
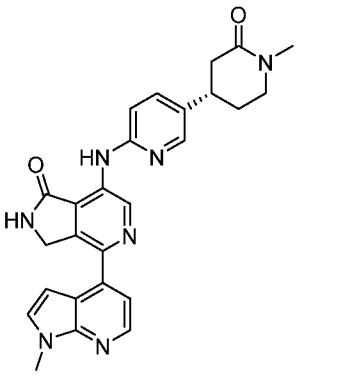
I-550	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 501 [M+H]+, время удерживания = 2,26 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,46 (t, J = 6,4 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 10,4 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,4, 10,3 Гц, 1 H), 6,98 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,8 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,90 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,82 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 3,62 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 3,53 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,45-3,39 (m, 1 H), 3,26-3,19 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 1,77-1,66 (m, 4 H).	D AC90 BC91
I-551	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 501 [M+H]+, время удерживания = 2,26 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,46 (t, J = 6,4 Гц, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 10,4 Гц, 1 H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,53 (dd, J = 2,4, 10,3 Гц, 1 H), 6,98 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,8 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,90 (d, J = 11,7 Гц, 1 H), 3,82 (d, J = 10,8 Гц, 1 H), 3,62 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 3,53 (d, J = 12,0 Гц, 1 H), 3,45-3,39 (m, 1 H), 3,26-3,19 (m, 2 H), 2,23 (s, 6 H), 1,77-1,66 (m, 4 H).	D AC90 BC91

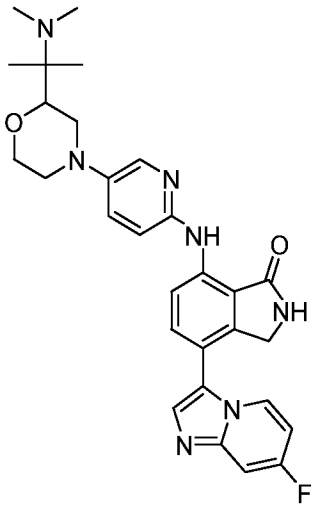
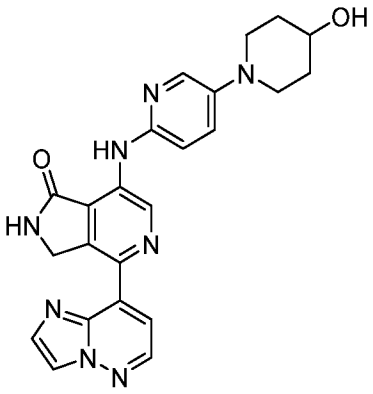
I-552	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-[[6-(пирролидин-1-илметил)-5-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]амино]-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 510 [M+H]+, время удерживания = 2,7 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,17 (s, 1 H), 9,71 (s, 1 H), 9,22 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 7,7 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,7 Гц, 1 H), 7,40 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 6,90 (d, J = 3,6 Гц, 1 H), 4,73 (s, 2 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,90 (d, J = 2,4 Гц, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,85-3,75 (m, 3 H), 3,56 (dd, J = 6,8, 8,0 Гц, 1 H), 2,57-2,54 (m, 4 H), 2,32-2,27 (m, 1 H), 1,95-1,88 (m, 1 H), 1,74 (s, 4 H).	O AC67 BC26
I-553		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-тетрагидропиран-4-илокси-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 517 [M+H]+, время удерживания = 2,13 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,95 (s, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,67 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 8,44 (dd, J = 6,2, 7,7 Гц, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,55-7,52 (m, 2 H), 6,98 (ddd, J = 7,5, 7,5, 3,0 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 4,58-4,51 (m, 1 H), 4,39 (s, 2 H), 3,91-3,84 (m, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 3,50 (ddd, J = 3,1, 8,6, 11,5 Гц, 2 H), 2,29 (s, 6 H), 1,98-1,93 (m, 2 H), 1,69-1,59 (m, 2 H).	ACp AC91 BC80
I-554	 Изомер 2	(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 2,22 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,10 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,2, 8,6 Гц, 2 H), 7,54 (dd, J = 2,7, 10,0 Гц, 1 H), 6,98 (ddd, J = 7,4, 7,4, 2,7 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 5,19 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 4,05 (dd, J = 7,4, 14,5 Гц, 1 H), 3,81 (dd, J = 6,9, 14,3 Гц, 1 H),	C AC92 BC91

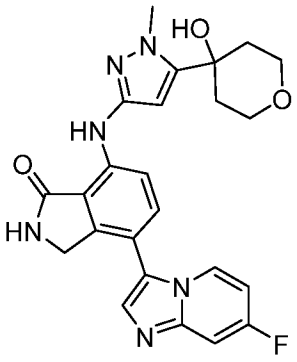
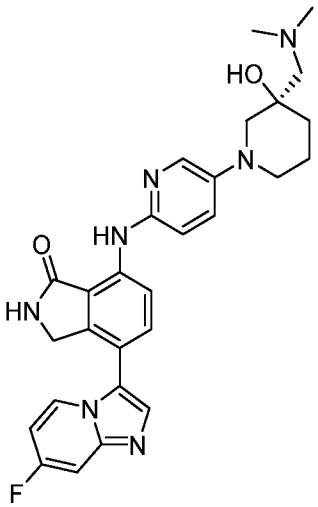
	Отделяли посредством хиральной СФХ			3,64 (d, J = 12,9 Гц, 1 H), 3,47 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 2,21 (s, 6 H), 2,02-1,92 (m, 2 H), 1,63 (m, J = 4,1, 4,7, 4,4 Гц, 2 H).	
I-555		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[(3S)-3-гидроксипирролидин-1-ил]-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 502 [M+H]+, время удерживания = 2,01 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,02 (s, 1 H), 8,93 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 8,59 (t, J = 6,8 Гц, 1 H), 7,98 (s, 1 H), 7,84 (d, J = 7,3 Гц, 1 H), 7,69 (dd, J = 2,6, 10,2 Гц, 1 H), 7,51 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,14 (ddd, J = 7,6, 7,6, 2,8 Гц, 1 H), 7,06 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 5,07 (s, 1 H), 4,54 (s, 3 H), 3,75 (s, 2 H), 3,63 (dd, J = 4,9, 9,7 Гц, 1 H), 3,55-3,52 (m, 1 H), 3,39-3,33 (m, 1 H), 3,28 (dd, J = 3,2, 9,6 Гц, 1 H), 2,46 (s, 6 H), 2,23 (dt, J = 7,3, 13,3 Гц, 1 H), 2,00-1,94 (m, 1 H).	ACp AC93 BC80
I-556	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 2,0 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 5,8, 7,7 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,5, 9,9 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,4, 7,4, 2,4 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,60 (dd, J = 12,9, 20,5 Гц, 1 H), 3,51-3,42 (m, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,45-2,34 (m, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 2,02-1,92 (m, 2 H).	D AC94 BC91

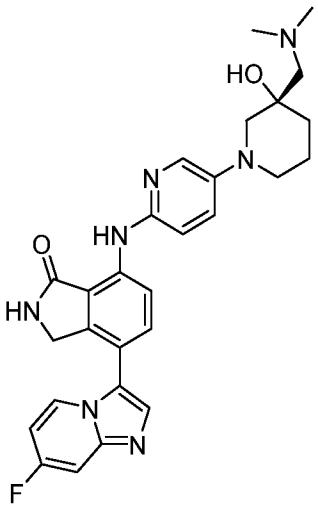
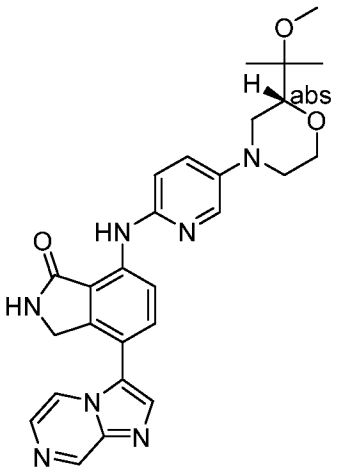
I-557	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 528 [M+H]+, время удерживания = 1,99 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,78 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 8,46 (dd, J = 5,8, 7,7 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,71 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,5, 9,9 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,4, 7,4, 2,4 Гц, 1 H), 6,96 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,60 (dd, J = 12,9, 20,5 Гц, 1 H), 3,51-3,42 (m, 1 H), 3,32 (s, 2 H), 2,89 (s, 3 H), 2,45-2,34 (m, 3 H), 2,23 (s, 6 H), 2,02-1,92 (m, 2 H).	D AC94 BC91
I-558	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((изопропиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 501 [M+H]+, время удерживания = 2,16 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,42 (dd, J = 6,4, 7,6 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,3, 10,1 Гц, 1 H), 7,00 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 4,04-3,94 (m, 4 H), 3,83 (q, J = 7,6 Гц, 1 H), 3,71-3,62 (m, 1 H), 3,60-3,56 (m, 1 H), 2,94 (t, J = 7,5 Гц, 1 H), 2,37-2,28 (m, 1 H), 1,95-1,87 (m, 1 H), 1,13 (d, J = 5,7 Гц, 6 H).	F AC95 BC80

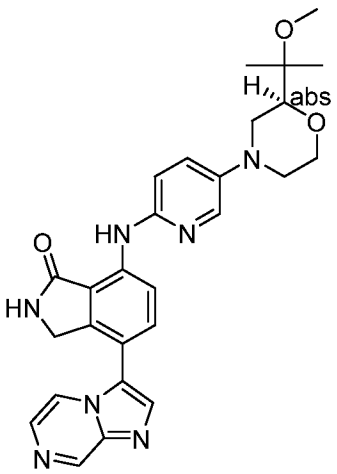
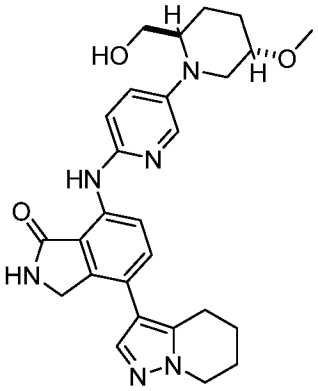
I-559	 Изомер 2 Отделяли посредством хиральной СФХ	(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((изопропиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 501 [M+H]+, время удерживания = 2,16 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,64 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,42 (dd, J = 6,4, 7,6 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,72 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,66 (d, J = 8,1 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,3, 10,1 Гц, 1 H), 7,00 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,6 Гц, 1 H), 6,97 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 4,41 (s, 2 H), 4,04-3,94 (m, 4 H), 3,83 (q, J = 7,6 Гц, 1 H), 3,71-3,62 (m, 1 H), 3,60-3,56 (m, 1 H), 2,94 (t, J = 7,5 Гц, 1 H), 2,37-2,28 (m, 1 H), 1,95-1,87 (m, 1 H), 1,13 (d, J = 5,7 Гц, 6 H).	F AC95 BC80
I-560	 Изомер 1 Отделяли посредством хиральной СФХ	(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 487 [M+H]+, время удерживания = 3,78 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,10 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,80 (d, J = 8,3 Гц, 1 H), 7,84 (s, 1 H), 7,74 (dd, J = 7,2, 8,6 Гц, 2 H), 7,54 (dd, J = 2,7, 10,0 Гц, 1 H), 6,98 (ddd, J = 7,4, 7,4, 2,7 Гц, 1 H), 6,95 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 5,19 (t, J = 7,4 Гц, 1 H), 4,05 (dd, J = 7,4, 14,5 Гц, 1 H), 3,81 (dd, J = 6,9, 14,3 Гц, 1 H), 3,64 (d, J = 12,9 Гц, 1 H), 3,47 (d, J = 12,2 Гц, 1 H), 2,21 (s, 6 H), 2,02-1,92 (m, 2 H), 1,63 (m, J = 4,1, 4,7, 4,4 Гц, 2 H).	D AC90 BC91

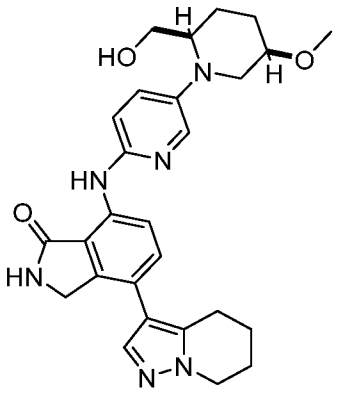
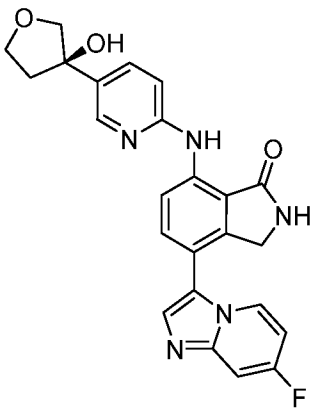
I-561		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,04 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,82 (q, J = 8,6 Гц, 2 H), 3,54 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 3,31 (s, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,33-2,28 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 1,96-1,86 (m, 1 H).	D AC50 BC109
I-562		(R)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 469,2 [M+H]+, время удерживания = 3,46 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 6,7	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,37-8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 2,6 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,12 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,19 – 3,07 (m, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,45 (dd, J = 15,4, 4,4 Гц, 3H), 2,10 – 1,95 (m, 2H).	Zp AA8 BB14
I-563		(S)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((5-(1-метил-2-оксопиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 469,3 [M+H]+, время удерживания = 3,46 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удержи	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,24 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,30 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,71 (dd, J = 8,5, 2,5 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,11 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,49 – 3,39 (m, 2H), 3,12 (tt, J = 10,5, 5,6 Гц, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,49 – 2,39 (m, 3H), 2,02-1,98	Zp AA8 BB14

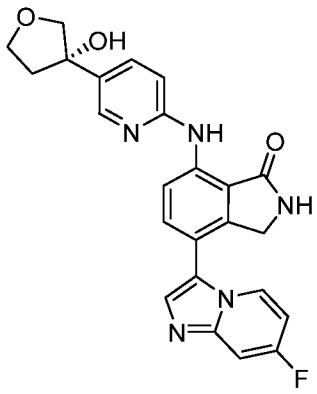
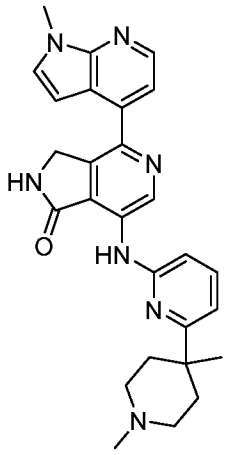
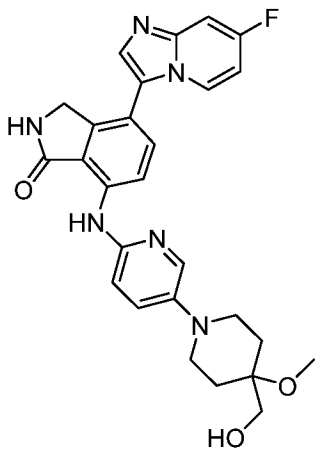
			вания= 7,05	(dd, J = 8,7, 4,6 Гц, 1H).	
I-564		7-((5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 530,9 [M+H]+, время удерживания = 2,46 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,46 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,57 (d, J = 10,1 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,06 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,61 (dd, J = 17,5, 11,5 Гц, 3H), 2,24 (s, 6H), 1,28 (s, 3H), 1,05 (d, J = 18,2 Гц, 6H).	Xp AA93 BB63
I-565		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-b]пиридазин-8-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 443,8 [M+H]+, время удерживания = 2,46 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,90 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,09 (s, 1H), 8,66-8,65 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,07 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,48-7,47 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,08-7,07 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,72-4,71 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 3,65-3,64 (dq, J = 9,1, 4,6 Гц, 1H), 3,55 – 3,47 (m, 3H), 2,88-2,83 (t, J = 12,6 Гц, 2H), 1,86 (dd, J = 12,8, 4,6 Гц, 2H), 1,25 (s, 1H).	AIp AA12 BB82

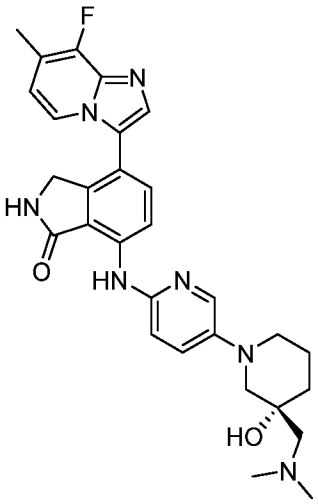
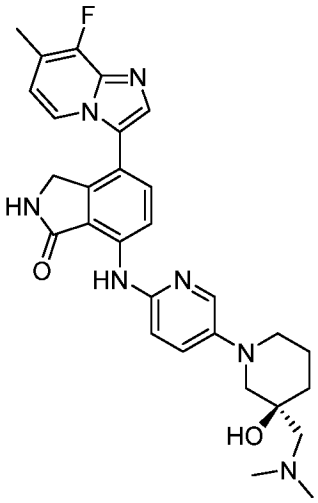
I-566		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 463,2 [M+H]+, время удерживания = 2,98 мин	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,35 (s, 1Н), 8,70 (s, 1Н), 8,43-8,39 (t, J = 7,6, 1Н), 8,02-8,00 (d, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,80 (s, 1Н), 7,68-7,66 (d, J = 8,5 Гц, 1Н), 7,53-7,51 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1Н), 6,97-6,95 (td, J = 7,6, 2,7 Гц, 1Н), 6,02 (s, 1Н), 5,45 (s, 1Н), 4,37 (s, 2Н), 3,94 (s, 3Н), 3,84 – 3,74 (m, 2Н), 3,70 (dt, J = 11,2, 3,4 Гц, 2Н), 1,98 (dd, J = 14,4, 10,1 Гц, 2Н), 1,86 (d, J = 13,1 Гц, 2Н).	Xp AA94 BB63
I-567		(R)-7-((5-(3-((диметиламино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,2 [M+H]+, время удерживания = 2,75 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 7,51	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1Н), 8,78 (s, 1Н), 8,57-8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1Н), 8,44-8,42 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1Н), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1Н), 7,82 (s, 1Н), 7,70-7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1Н), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,6 Гц, 1Н), 7,42 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1Н), 6,98 (td, J = 8,9, 8,2, 3,4 Гц, 2Н), 4,39 (s, 3Н), 3,10 (d, J = 11,3 Гц, 2Н), 2,95 (ddd, J = 11,9, 8,2, 3,5 Гц, 1Н), 2,81 (d, J = 11,6 Гц, 1Н), 2,33 (s, 6Н), 1,84 – 1,71 (m, 2Н), 1,49 – 1,38 (m, 1Н), 1,25 (m, 2Н).	Yp AA95 BB63

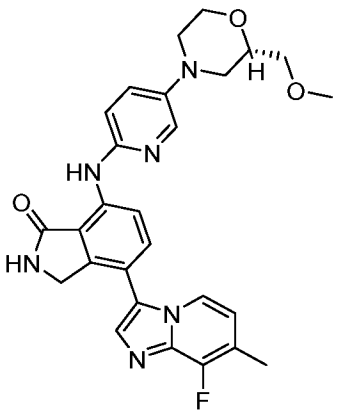
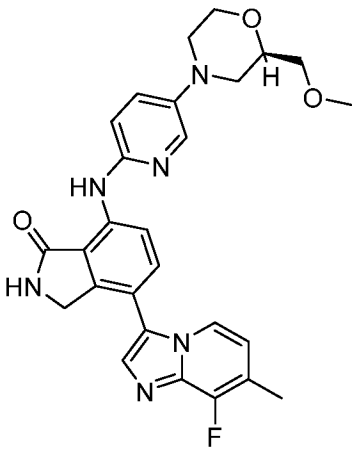
I-568		(S)-7-((5-(3-((диметиламино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,2 [M+H]+, время удерживания = 2,76 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 9,01	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,98 (td, J = 9,0, 8,2, 2,2 Гц, 2H), 4,39 (s, 3H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,95 (ddd, J = 11,7, 8,2, 3,4 Гц, 1H), 2,80 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,29 (s, 6H), 1,85 – 1,69 (m, 2H), 1,43 (td, J = 8,8, 4,8 Гц, 2H), 1,25 (m, 2H). .	Yp AA95 BB63
I-569		(R)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(2-(2-метоксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,9 [M+H]+, время удерживания = 3,46 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 14,02	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,08 – 3,96 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,5, 2,6 Гц, 1H), 3,56 – 3,43 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (td, J = 11,8, 3,4 Гц, 2H), 1,18 (d, J = 18,9 Гц, 6H).	G AA97 BB61

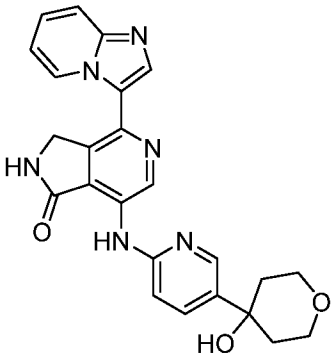
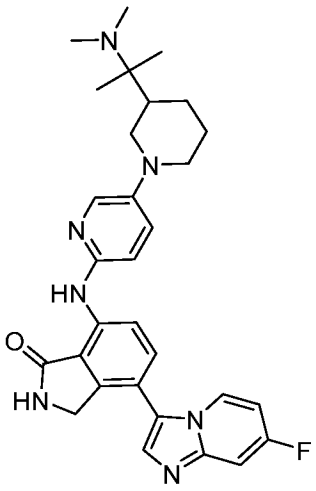
I-570		(S)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)-7-((5-(2-(2-метоксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,9 [M+H]+, время удерживания = 3,45 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 16,95	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,16 (d, J = 1,4 Гц, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,93 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,01 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 1H), 3,67 (td, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 3,55 – 3,42 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,69 (td, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,57 (dd, J = 11,6, 1,9 Гц, 1H), 1,18 (d, J = 18,9 Гц, 6H).	G AA97 BB61
I-571		7-((5-((2R,5S)-2-(гидроксиметил)-5-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 489,2 [M+H]+, время удерживания = 3,44 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 6,37	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,73 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,43 (d, J = 8,6 Гц, 2H), 6,92 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,64 (t, J = 5,4 Гц, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,15 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,87 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 2,71 (t, J = 10,7 Гц, 1H), 2,01 (d, J = 26,0 Гц, 4H), 1,85 (s, 2H), 1,69 (s, 1H), 1,47 (d, J = 12,2 Гц, 1H).	G AA98 BB46

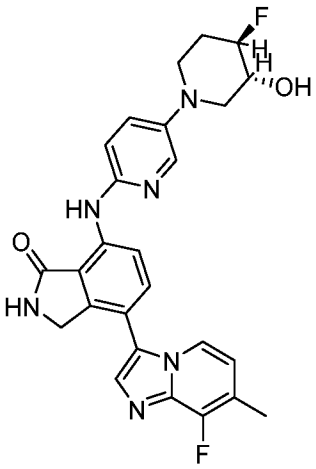
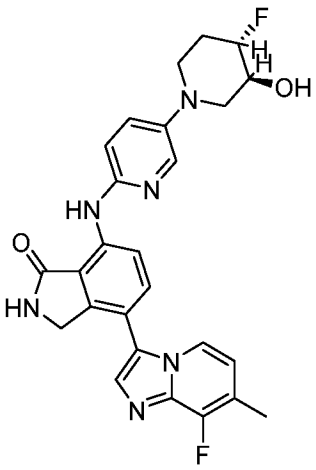
I-572		7-((5-((2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 489,3 [M+H]+, время удерживания = 3,51 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 6,78	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,70 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,96 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,40 (dt, J = 9,1, 1,8 Гц, 2H), 6,89 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,60 (t, J = 5,5 Гц, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,67 (s, 1H), 3,55 (ddd, J = 13,9, 10,3, 3,7 Гц, 2H), 3,38 (dd, J = 10,2, 4,9 Гц, 3H), 2,85 (t, J = 6,3 Гц, 2H), 2,68 (dd, J = 11,8, 9,9 Гц, 2H), 2,08 – 1,96 (m, 3H), 1,96 – 1,87 (m, 2H), 1,82 (ddd, J = 11,4, 8,0, 5,4 Гц, 2H), 1,66 (ddd, J = 14,3, 9,1, 4,6 Гц, 1H), 1,44 (dt, J = 12,9, 9,6 Гц, 1H).	G AA98 BB46
I-573		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 446,8 [M+H]+, время удерживания = 2,53 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X11: время удерживания= 18,66	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,51 – 8,40 (m, 2H), 7,89 – 7,72 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,10 – 6,93 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08 – 3,96 (m, 2H), 3,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 3,19 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 2,30 (dt, J = 12,7, 9,1 Гц, 1H).	ACp AA99 BB63

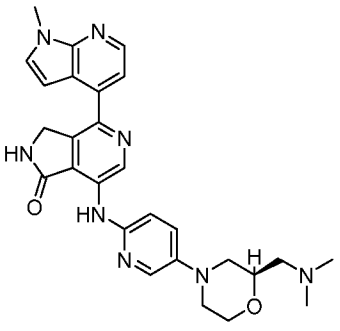
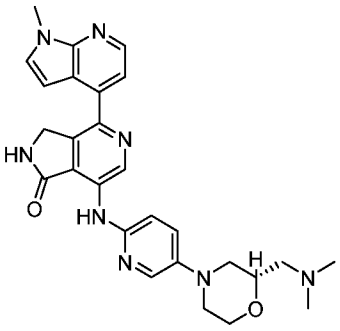
I-574		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 446,8 [M+H]+, время удерживания = 2,53 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X11: время удерживания= 16,71	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,51 – 8,38 (m, 2H), 7,89 – 7,69 (m, 3H), 7,55 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,11 – 6,94 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,07 – 3,96 (m, 2H), 3,85 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,77 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,19 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 2,31 (dd, J = 12,6, 9,1 Гц, 1H).	ACp AA99 BB63
I-575		7-((6-(1,4-диметилпиперидин-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 468,8 [M+H]+, время удерживания = 3,13мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,41 – 8,33 (m, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,82 (s, 3H), 7,57 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,37 (d, J = 5,3 Гц, 1H), 7,29 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,30 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,52-2,51 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,24 (d, J = 7,8 Гц, 4H).	O AA100 BB14
I-576		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-(гидроксиметил)-4-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 503,9 [M+H]+, время удерживания = 2,49мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 4,59 (t, J = 5,6 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,41 (d, J = 5,7 Гц, 2H), 3,32 (s, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,93 (td, J = 11,7, 2,8 Гц, 2H), 1,77 (d, J	Xp AA101 BB63

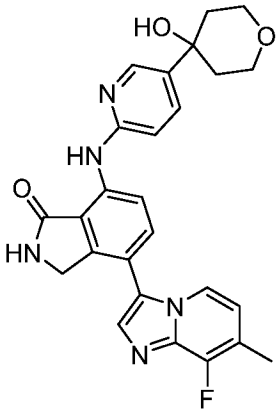
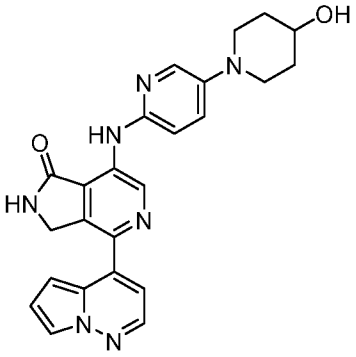
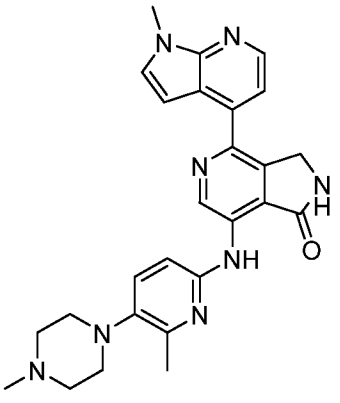
				= 13,4 Гц, 2H), 1,63 (td, J = 13,6, 12,7, 4,3 Гц, 2H).	
I-577		(R)-7-((5-(3-((диметиламино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,0 [M+1]+, время удерживания = 2,62 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 7,58	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,11 (dd, J = 12,2, 5,4 Гц, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,80 (d, J = 11,6 Гц, 2H), 2,62 (s, 2H), 2,43 – 2,18 (m, 9H), 1,80 (s, 2H), 1,44 (d, J = 9,3 Гц, 2H).	Yp AA95 BB80
I-578		(S)-7-((5-(3-((диметиламино)метил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,0 [M+1]+, время удерживания = 2,63 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 20,19	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,42 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,85 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,10 (d, J = 11,1 Гц, 2H), 2,95 (dd, J = 10,8, 7,0 Гц, 1H), 2,80 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,42 – 2,23 (m, 9H), 1,86 – 1,69 (m, 2H), 1,57 (s, 2H), 1,44 (d, J = 10,8 Гц, 2H).	Yp AA95 BB80

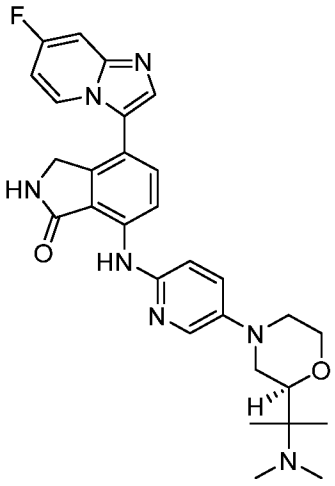
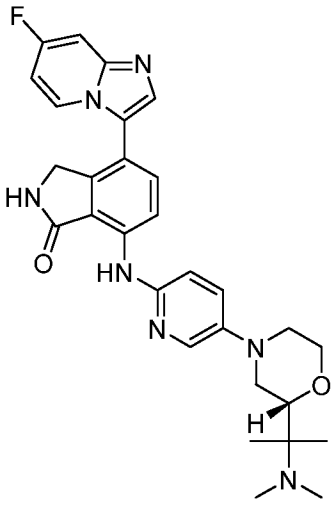
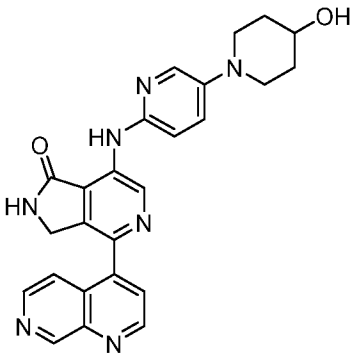
I-579		(S)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 503,2 [M+H]+, время удерживания = 3,52 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 7,14	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,76 (dtd, J = 10,4, 5,0, 2,3 Гц, 1H), 3,68 (td, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 3,45 (ч, J = 5,4 Гц, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,71 (td, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,34 (d, J = 2,3 Гц, 3H).	G AA39 BB80
I-580		(R)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 503,2 [M+H]+, время удерживания = 2,53 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 7,08	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 3,68 (td, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,45 (td, J = 10,5, 5,0 Гц, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,71 (td, J = 11,6, 3,4 Гц, 1H), 2,50 – 2,43 (m, 1H), 2,34 (d, J = 2,4 Гц, 3H).	G AA39 BB80

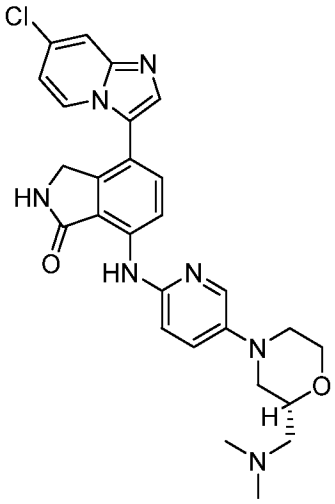
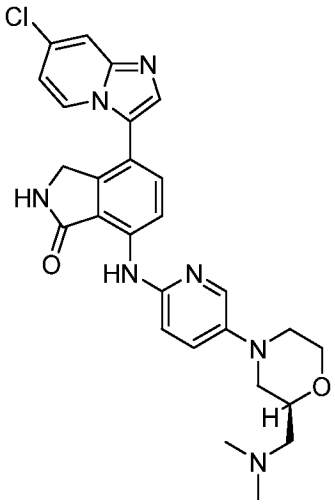
I-581		7-((5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 443,8 [M+H]+, время удерживания = 2,63 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 9,92-9,90 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,64 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,47-8,46 (d, J = 2,0Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,85-7,82 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,76 – 7,73 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 7,45-7,41 (t, J = 7,2 Гц, 1H), 7,13-7,07 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,84-3,75 (m, 4H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,24 (s, 2H).	O AA57 BB26
I-582		7-((5-(3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 528,4 [M+H]+, время удерживания = 2,94 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57-8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44-8,41 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,99-7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,39 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,98 (td, J = 8,9, 8,2, 3,3 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,75 – 3,70 (m, 2H), 2,39-2,33 (m, 1H), 2,16 (s, 6H),1,86-1,77 (m, 3H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,18-1,10 (m, 2H), 1,25 (s, 1H), 0,95 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).	G AA103 BB63

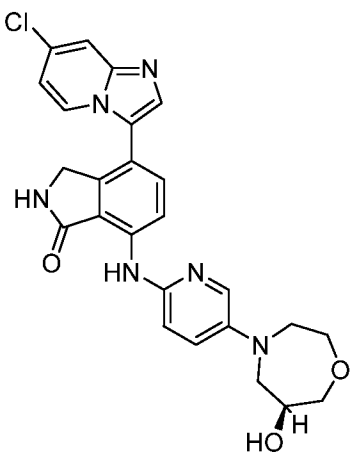
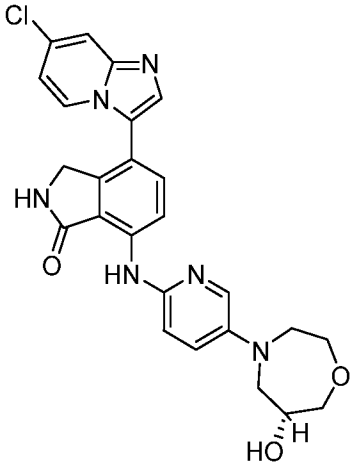
I-583		7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 491,8 [M+H]+, время удерживания = 3,00 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X8: время удерживания= 21,07	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,17-8,15 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48-7,45 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,96 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,85-6,82 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 5,45-5,44 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,62 (d, J = 48,9 Гц, 3H), 2,83 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 2,65 (dd, J = 12,1, 9,4 Гц, 1H), 2,34 (d, J = 2,3 Гц, 3H), 2,12 (s, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H).	Q AA49 BB80
I-584		7-((5-((3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 491,8 [M+H]+, время удерживания = 3,00 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X8: время удерживания= 22,47	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,55 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,16-8,14 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 6,97 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,85-6,82 (d, J = 6,8Гц, 1H), 5,44-5,43 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,69 (s, 1H), 3,56 – 3,52 (m, 2H), 2,85-2,80 (t, J = 11,3 Гц, 1H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,34-2,33 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 2,15-2,10 (s, 1H), 1,56 (s, 1H).	Q AA49 BB80

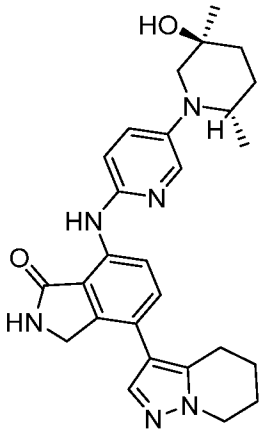
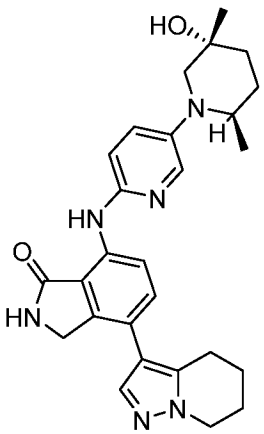
I-585		(R)-7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 499,9 [M+H]+, время удерживания = 2,75 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 6,86	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,07-8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58-7,57 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,50-7,47 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,10-7,08 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,92-6,91 (d, J = 3,5Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 2H), 3,56 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,74 (dd, J = 11,6, 3,4 Гц, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).	Zp AA63 BB14
I-586		(S)-7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 499,9 [M+H]+, время удерживания = 2,76 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 6,83	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,97 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,10-8,09 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,61-7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,53-7,50 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,42-7,41 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,13-7,10 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,95-6,94 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,78 – 3,65 (m, 2H), 3,56 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,49 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 2,74 (dd, J = 11,6, 3,4 Гц, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 3H), 2,34 (s, 2H), 2,24 (s, 6H).	Zp AA63 BB14

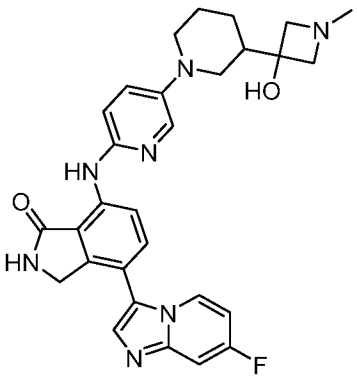
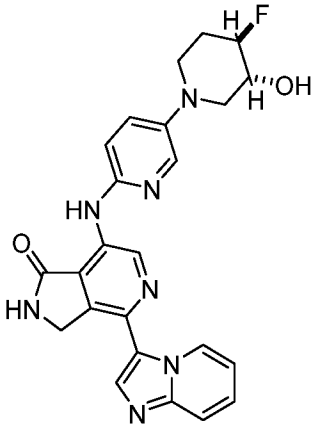
I-587		4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 474,2 [M+H]+, время удерживания = 3,15 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75-8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43-8,42 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,18-8,17 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 7,87 – 7,76 (m, 2H), 7,75-7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,02-7,00 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 6,86-6,83 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,87 – 3,70 (m, 4H), 2,35 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 2,00 (td, J = 12,8, 5,0 Гц, 2H), 1,62 (d, J = 13,0 Гц, 2H).	ACp AA57 BB80
I-588		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(пирроло[1,2-b]пиридазин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 442,2 [M+H]+, время удерживания = 3,48 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,26-8,25 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 8,08-8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,92 (t, J = 2,1 Гц, 1H), 7,49-7,46 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,12 – 7,00 (m, 2H), 7,00 – 6,93 (m, 2H), 4,78 – 4,64 (m, 3H), 3,65 (dt, J = 8,9, 4,4 Гц, 1H), 3,50 (d, J = 11,9 Гц, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 1,86 (d, J = 10,5 Гц, 2H), 1,54 (s, 2H).	AJp AA12 BB92
I-589		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-метил-5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 469,5 [M+H]+, время удерживания = 2,75 мин	1H ЯМР (400 МГц, Метанол-d4) δ 10,12 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,29 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,85 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,71 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,95 (s, 4H), 2,96 (t, J = 4,7 Гц, 4H), 2,68 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).	O AA105 BB14

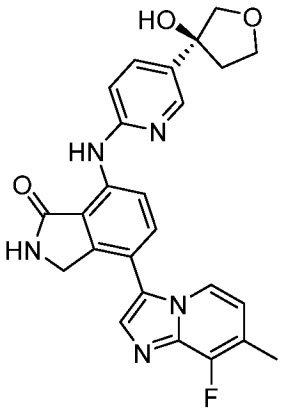
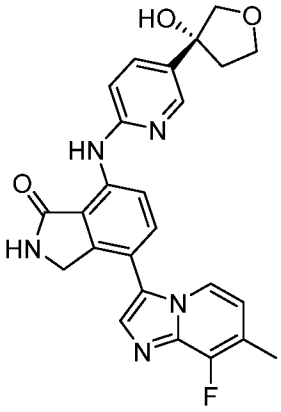
I-590		(R)-7-((5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 530,5 [M+H]+, время удерживания = 2,48 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X8: время удерживания= 16,89	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60-8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44-8,41 (dd, J = 7,7, 5,8 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,57 – 7,42 (m, 2H), 7,04 – 6,92 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,04 (d, J = 10,1 Гц, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,56 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,48 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 2,72 (d, J = 12,5 Гц, 1H), 2,26 (s, 6H), 1,09 (s, 6H).	G AA93 BB63
I-591		(S)-7-((5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 530,5 [M+H]+, время удерживания = 1,38 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X8: время удерживания= 21,10	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,60-8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,44-8,40 (dd, J = 7,7, 5,7 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,01 – 6,94 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,05 (dd, J = 10,9, 3,2 Гц, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,53 (dd, J = 25,2, 11,8 Гц, 2H), 2,71 (t, J = 11,7 Гц, 1H), 2,41 (s, 6H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,15 (s, 6H).	G AA93 BB63
I-592		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1,7-нафтиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 454,2 [M+H]+, время удерживания = 8,16 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,48 (s, 2H), 9,15 (t, J = 3,6 Гц, 2H), 8,62 (d, J = 5,9 Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,15 – 7,98 (m, 3H), 7,49 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 7,08 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 2,86 (s, 3H), 1,91 – 1,79 (m, 2H), 1,61 – 1,43 (m, 2H), 1,24 (s, 2H).	AIp AA12 BB83

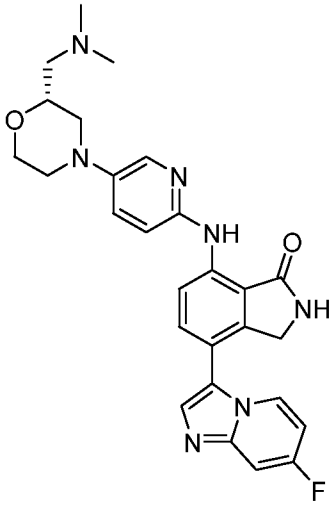
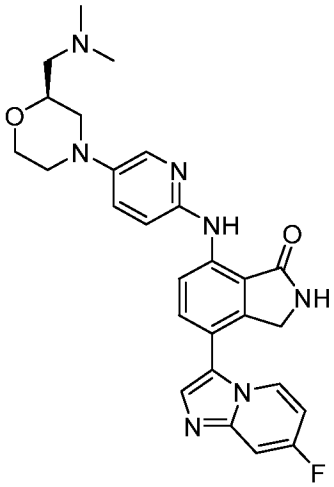
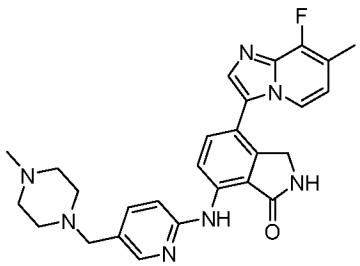
I-593		(R)-4-(7-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 518,1 [M+H]+, время удерживания = 2,56 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,91	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59-8,57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,41-8,39 (d, J = 7,5 Гц, 1H), 8,01-8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,94 – 7,81 (m, 2H), 7,72-7,70 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,47-7,44 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,00-6,98 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,01 – 3,90 (m, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 2H), 3,53 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,46 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,74 – 2,67 (m, 1H), 2,37 (dd, J = 5,9, 2,8 Гц, 3H), 2,21 (s, 6H).	G AA63 BB79
I-594		(S)-4-(7-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 518,9 [M+H]+, время удерживания = 2,56 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 9,07	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59-8,57 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,41-8,39 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 8,01-8,00 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,91 – 7,79 (m, 2H), 7,72-7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47-7,44 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,00 – 6,98 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 3,75 – 3,63 (m, 2H), 3,50 (dd, J = 28,9, 11,6 Гц, 2H), 2,70 (td, J = 11,6, 3,5 Гц, 1H), 2,37 (dd, J = 5,9, 2,8 Гц, 3H), 2,21 (s, 6H).	G AA63 BB79

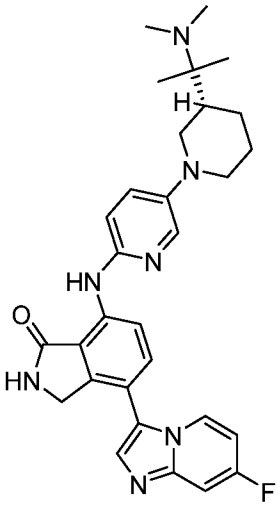
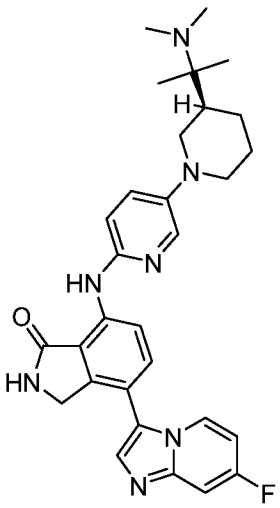
I-595		(S)-4-(7-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 491,2 [M+H]+, время удерживания = 3,04 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 11,31	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,72 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,48-8,46 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,39-8,38 (d, J = 7,4 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,92 – 7,81 (m, 2H), 7,68-7,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,32 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,02 – 6,88 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,83 (dd, J = 14,9, 5,0 Гц, 2H), 3,75 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 3,71 – 3,62 (m, 1H), 3,62 – 3,55 (m, 1H), 3,49 (dd, J = 12,7, 6,0 Гц, 3H), 3,26 (s, 1H).	G AA43 BB79
I-596		(R)-4-(7-хлоримидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 491,2 [M+H]+, время удерживания = 3,05 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 11,87	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,72 (d, J = 2,1 Гц, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,49-8,46 (dd, J = 8,6, 2,1 Гц, 1H), 8,40-8,38 (dd, J = 7,4, 2,1 Гц, 1H), 7,95-7,94 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,89 – 7,75 (m, 2H), 7,68-7,66 (dd, J = 8,5, 1,9 Гц, 1H), 7,33-7,30 (dd, J = 9,0, 3,2 Гц, 1H), 7,00 – 6,94 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,99 (s, 1H), 3,83 (dd, J = 15,0, 5,1 Гц, 1H), 3,78 – 3,71 (m, 2H), 3,71 – 3,55 (m, 3H), 3,54 – 3,42 (m, 2H), 3,30 – 3,25 (m, 1H).	G AA43 BB79

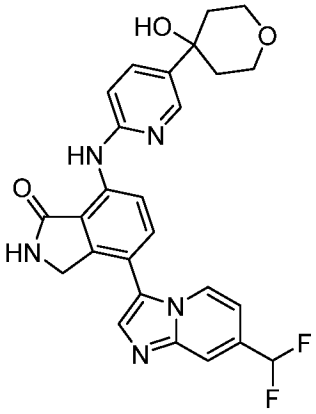
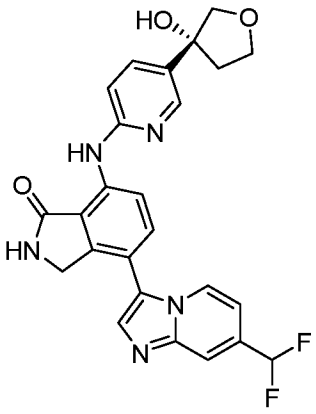
I-597		7-((5-((2S,5S)-5-гидрокси-2,5-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 473,8 [M+H]+, время удерживания = 3,04 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 5,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 – 7,32 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,62 (q, J = 5,4 Гц, 1H), 2,94 – 2,80 (m, 3H), 2,76 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,02 (td, J = 8,0, 7,0, 4,3 Гц, 2H), 1,79 (ddt, J = 16,8, 9,2, 3,9 Гц, 3H), 1,73 – 1,53 (m, 2H), 1,48 (dd, J = 12,3, 5,8 Гц, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	G AA106 BB46
I-598		7-((5-((2R,5R)-5-гидрокси-2,5-диметилпиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 473,9 [M+H]+, время удерживания = 3,04 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 5,74	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,94 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,49 – 7,35 (m, 2H), 6,90 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,52 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,12 (t, J = 6,1 Гц, 2H), 3,62 (q, J = 5,3 Гц, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 3H), 2,76 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 1,88 – 1,73 (m, 3H), 1,62 (d, J = 34,6 Гц, 3H), 1,48 (dd, J = 12,1, 5,9 Гц, 1H), 1,17 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	G AA106 BB46

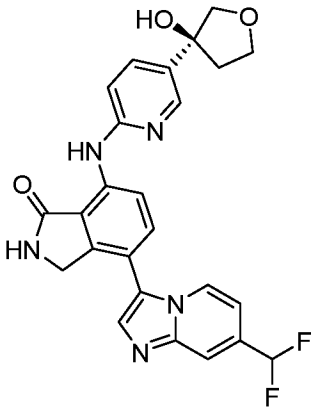
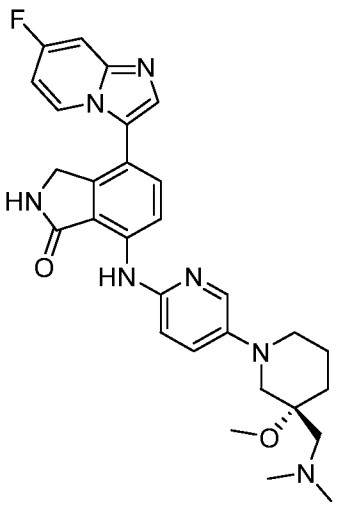
I-599		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 528,2 [M+H]+, время удерживания = 2,78 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57-8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,50 – 8,39 (m, 1H), 8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,02 – 6,90 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,62 (d, J = 12,0 Гц, 4H), 3,53 – 3,50 (m, 1H), 3,44 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,29 (s, 2H), 1,82 (dt, J = 20,7, 10,9 Гц, 3H), 1,59 (d, J = 13,5 Гц, 2H), 1,39 – 1,06 (m, 2H).	Xp AA136 BB63
I-600		7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 460,8 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X2: время удерживания= 10,96 + 15,96	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,97 – 9,79 (m, 2H), 9,42 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,08-8,05 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 7,74-7,72 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 7,51 – 7,33 (m, 2H), 7,16 – 6,92 (m, 2H), 5,45 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,44 (d, J = 51,0 Гц, 1H), 3,63 (d, J = 46,9 Гц, 3H), 2,86-2,81 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 2,74 – 2,60 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,75 (t, J = 10,9 Гц, 1H).	AIp и Q AA49 BB26

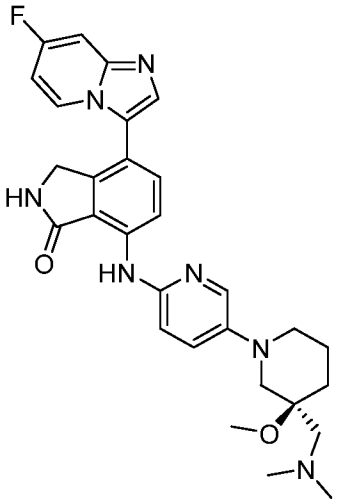
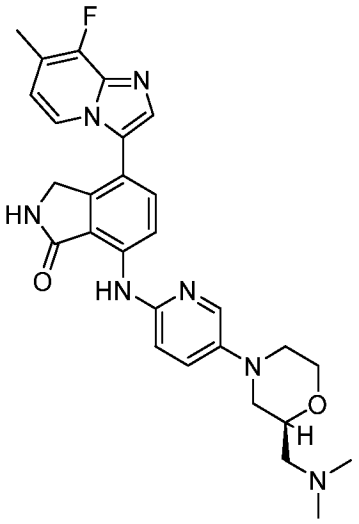
I-601		(S)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 460,8 [M+H]+, время удерживания = 2,74 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 10,05	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,43-8,42 (d, J = 2,4Гц, 1H), 8,18-8,17 (d, J = 7,2Гц, 1H), 7,82-7,81 (m, 2H), 7,75 – 7,73 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,03-7,01 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,86-6,83 (t, J = 6,4Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,85-3,83 (d, J = 9,2Гц, 1H), 3,77-3,75 (d, J = 8,8Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 1H).	ACp AA99 BB80
I-602		(R)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 460,9 [M+H]+, время удерживания = 2,74 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 7,52	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43-8,42 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,18-8,17 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,82 – 7,78 (m, 2H), 7,75-7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,03-7,01 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,86-6,83 (t, J = 6,4Гц, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,07-3,99 (m, 2H), 3,85-3,83 (d, J = 9,2Гц, 1H), 3,77-3,75 (d, J = 8,8Гц, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,19-2,17 (m, 1H), 2,16-2,13 (m, 1H).	ACp AA99 BB80

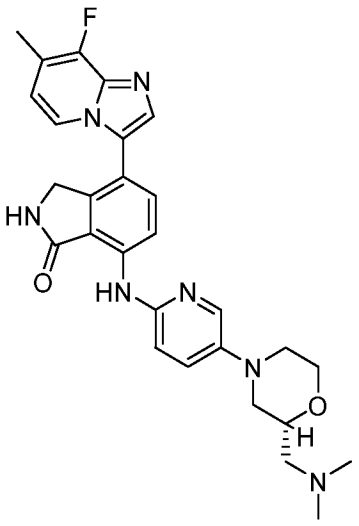
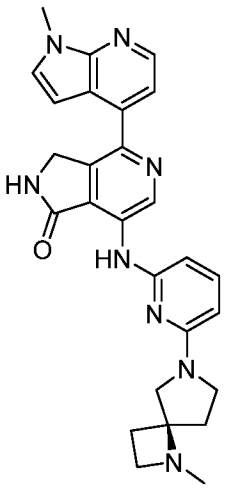
I-603		(R)-7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 502,8 [M+H]+, время удерживания = 2,43 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 6,74	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43-8,41 (t, J = 5,7 Гц, 1H), 8,01-8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55-7,52 (ddd, J = 29,7, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 7,00-6,98 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,70 (dddd, J = 19,4, 14,1, 9,9, 4,2 Гц, 2H), 3,53 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,46 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 2,38 (td, J = 6,5, 6,0, 3,8 Гц, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,25 (s, 1H).	G AA63 BB63
I-604		(S)-7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 502,8 [M+H]+, время удерживания = 2,43 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 6,7	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,45-8,41 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 8,01-8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55-7,52 (ddd, J = 29,7, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 7,00-6,98 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,70 (dddd, J = 19,4, 14,1, 9,9, 4,2 Гц, 2H), 3,53 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 3,46 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 2,38 (td, J = 6,5, 6,0, 3,8 Гц, 2H), 2,21 (s, 6H), 1,25 (s, 1H).	G AA63 BB63
I-605		4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-	ЖХМС Способ J m/z = 486,2 [M+H]+, время удерживания = 2,49	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,73-8,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,27 – 8,12 (m, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64-7,63 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,01	ACp AA108 BB80

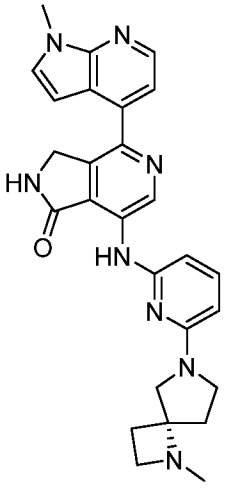
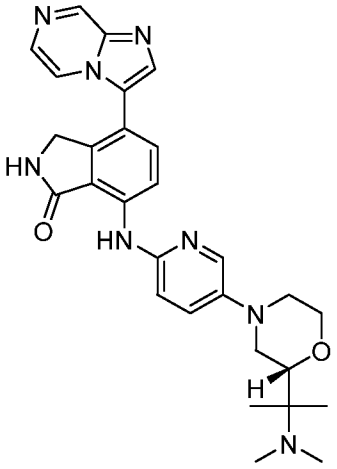
		ил)амино)изоиндолин-1-он	мин	(d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,86-6,83 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,37 (bs, 4H), 2,42 (bs, 4H), 2,34 (s, 4H), 2,22 (s, 3H), 1,24 (bs, 1H).	
I-606		(R)-7-((5-(3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 528,3 [M+H]+, время удерживания = 2,96 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 18,93	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57-8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,44-8,40 (dd, J = 7,7, 5,7 Гц, 1H), 7,99-7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54-7,51 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,40-7,37 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,95 (td, J = 8,8, 8,1, 3,3 Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,75-3,72 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,83-1,77 (dt, J = 17,2, 12,1 Гц, 3H), 1,62 (bs, 2H), 1,24 (s, 3H), 1,14-1,12 (d, J = 13,1, 6,7 Гц, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).	G AA103 BB63
I-607		(S)-7-((5-(3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 528,5 [M+H]+, время удерживания = 2,55 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 20,97	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57-8,55 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,44-8,40 (dd, J = 7,7, 5,7 Гц, 1H), 7,99-7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54-7,51 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,40-7,37 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 6,95 (td, J = 8,8, 8,1, 3,3 Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,75-3,72 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,62-3,59 (m, 1H), 2,38-2,33 (m, 2H), 2,16 (s, 1H), 1,83-1,77 (dt, J = 17,2, 12,1 Гц, 3H), 1,62 (bs, 2H), 1,24 (s,	G AA103 BB63

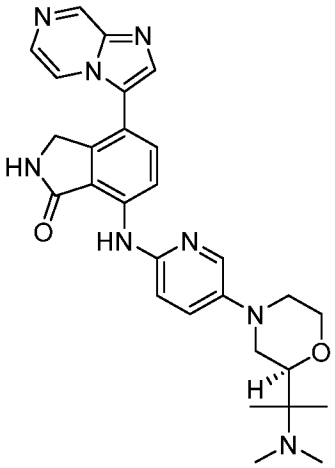
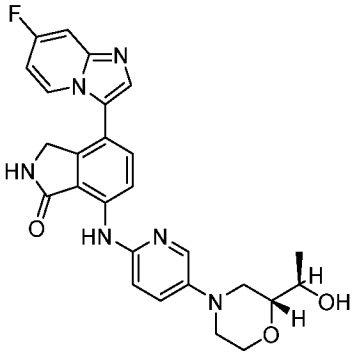
				3H), 1,14-1,12 (d, J = 13,1, 6,7 Гц, 2H), 0,94 (s, 3H), 0,87 (s, 3H).	
I-608		4-(7-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 492,8 [M+H]+, время удерживания = 2,85 мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76-8,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,54-8,52 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,43 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (q, J = 1,5 Гц, 1H), 7,86 – 7,73 (m, 2H), 7,09 (dd, J = 7,3, 1,8 Гц, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 3,81 (td, J = 11,4, 2,0 Гц, 2H), 3,77 – 3,65 (m, 3H), 2,00 (td, J = 12,8, 5,1 Гц, 2H), 1,67 – 1,55 (m, 2H).	ACp AA57 BB84
I-609		(R)-4-(7-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 478,8 [M+H]+, время удерживания = 2,81 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 11,12	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,74 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,53 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,97 (d, J = 23,3 Гц, 2H), 7,80 (dd, J = 8,4, 3,9 Гц, 2H), 7,19 – 6,96 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,00-4,04 (dq, J = 9,6, 5,7, 3,6 Гц, 2H), 3,89 – 3,70 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,17 (s, 1H).	ACp AA99 BB84

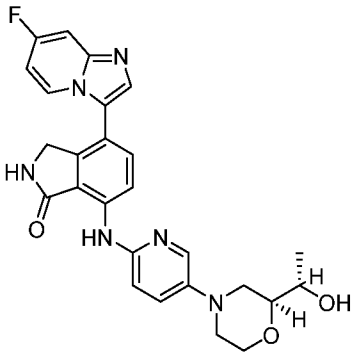
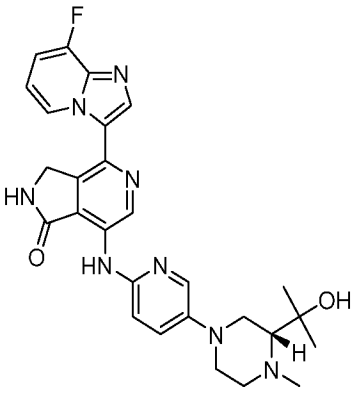
I-610		(S)-4-(7-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 478,2 [M+H]+, время удерживания = 3,21 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 11,71	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,76-8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,54-8,52 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 8,44-8,43 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 – 7,73 (m, 2H), 7,14-7,08 (s, 1H), 7,03-7,01 (s, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,00-4,04 (dq, J = 9,6, 5,7, 3,6 Гц, 2H), 3,89 – 3,70 (m, 2H), 2,27 (s, 2H), 2,17 (s, 1H).	ACp AA99 BB84
I-611		(R)-7-((5-(3-((диметиламино)метил)-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 530,8 [M+H]+, время удерживания = 2,57 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 17,47	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57-8,55 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,44-8,41 (d, J = 6,4Гц, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,81 (bs, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,54-7,52 (d, J = 9,6Гц, 1H), 7,44-7,42 (d, J = 8Гц, 1H), 6,97-6,95 (t, J = 9,2Гц, 2H), 4,38 (bs, 2H), 3,23 (bs, 3H), 3,04 (bs, 3H), 2,85-2,82 (m, 4H), 1,78 (bs, 3H), 1,57 (bs, 4H), 1,24 (bs, 2H).	G AA109 BB63

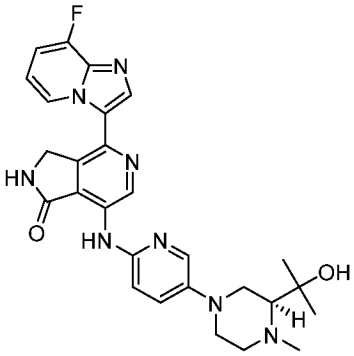
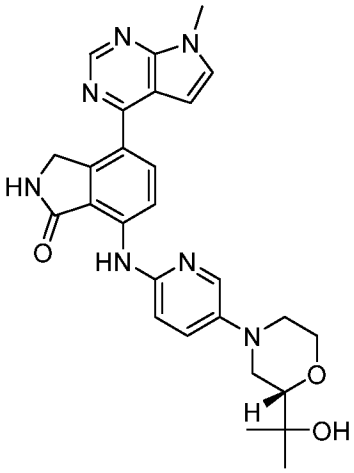
I-612		(S)-7-((5-(3-((диметиламино)метил)-3-метоксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 530,9 [M+H]+, время удерживания = 2,57 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X1: время удерживания= 20,29	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,57-8,55 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,44-8,41 (d, J = 6,4Гц, 1H), 8,00 (bs, 1H), 7,81 (bs, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,54-7,52 (d, J = 9,6Гц, 1H), 7,44-7,42 (d, J = 8Гц, 1H), 6,97-6,95 (t, J = 9,2Гц, 2H), 4,38 (bs, 2H), 3,23 (bs, 3H), 3,04 (bs, 3H), 2,85-2,82 (m, 4H), 1,78 (bs, 3H), 1,57 (bs, 4H), 1,24 (bs, 2H).	G AA109 BB63
I-613		(S)-7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,3 [M+H]+, время удерживания = 2,94 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 8,25	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,16 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,34 (bs, 3H), 2,23 (s, 6H).	G AA63 BB80

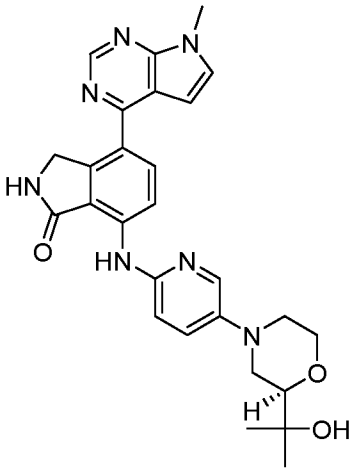
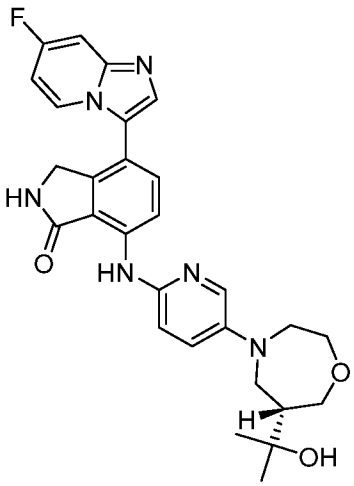
I-614		(R)-7-((5-(2-((диметиламино)метил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,2 [M+H]+, время удерживания = 2,93 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 11,07	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,16-8,14 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,01-8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47-7,44 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,84 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 2H), 3,54-3,44 (m, 2H), 2,72-2,68 (m, 2H), 2,41 (s, 2H), 2,34 (bs, 3H), 2,23 (s, 6H).	G AA63 BB80
I-615		(R)-7-((6-(1-метил-1,6-диазаспиро[3,4]октан-6-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 481,2 [M+H]+, время удерживания = 3,35 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 11,33	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,09 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,47– 7,43 (t, J = 8Гц, 1H), 7,38-7,37 (d, J = 4,8Гц, 1H), 6,85-6,84 (d, J = 2,8Гц 1H), 6,19-6,17 (d, J = 7,6Гц, 1H), 6,03-6,01 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,63-3,60 (d, J = 25,0 Гц, 2H), 3,47-3,44 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 3,24 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,22 (s, 4H), 2,09 (s, 3H).	Zp AA110 BB14

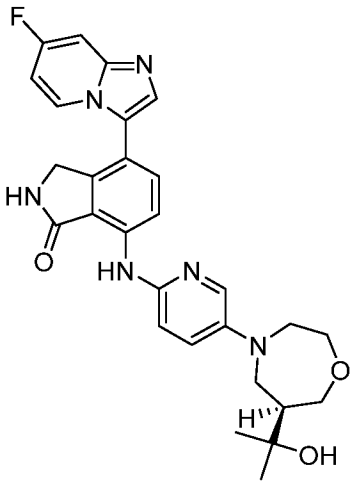
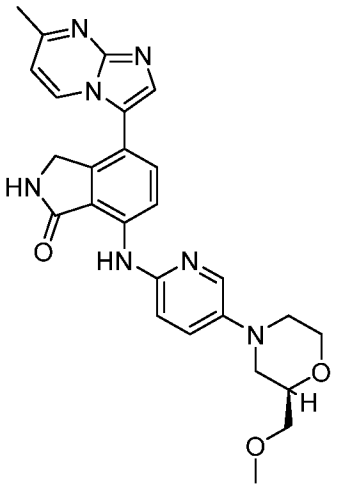
I-616		(S)-7-((6-(1-метил-1,6-диазаспиро[3,4]октан-6-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 481,2 [M+H]+, время удерживания = 3,35 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 13,73	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,09 (s, 1H), 9,59 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,47– 7,43 (t, J = 8Гц, 1H), 7,38-7,37 (d, J = 4,8Гц, 1H), 6,85-6,84 (d, J = 2,8Гц 1H), 6,19-6,17 (d, J = 7,6Гц, 1H), 6,03-6,01 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,63-3,60 (d, J = 25,0 Гц, 2H), 3,47-3,44 (d, J = 9,5 Гц, 2H), 3,24 (s, 1H), 3,10 (s, 1H), 2,22 (s, 4H), 2,09 (s, 3H).	Zp AA110 BB14
I-617		(S)-7-((5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 513,5 [M+H]+, время удерживания = 2,58 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 15,73	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47-8,46 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,93-7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,78-7,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46-7,43 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,03-4,01 (dd, J = 11,0, 3,2 Гц, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,58 (t, J = 13,1 Гц, 2H), 3,46 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,70-2,67 (t, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,01 (d, J = 18,6 Гц, 6H).	G AA93 BB61

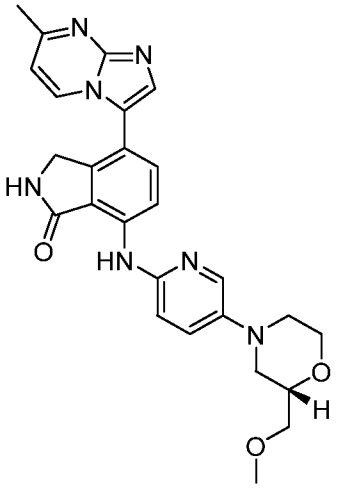
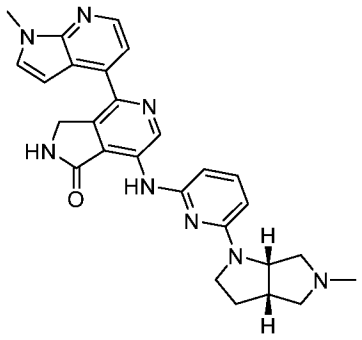
I-618		(R)-7-((5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 513,5 [M+H]+, время удерживания = 2,57 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 16,06	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47-8,46 (dd, J = 4,7, 1,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,02-8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,93-7,91 (d, J = 4,7 Гц, 1H), 7,78-7,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,46-7,43 (dd, J = 8,9, 3,1 Гц, 1H), 7,01-6,99 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,03-4,01 (dd, J = 11,0, 3,2 Гц, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,58 (t, J = 13,1 Гц, 2H), 3,46 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,70-2,67 (t, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,19 (s, 6H), 1,03-0,98 (d, J = 18,6 Гц, 6H).	G AA93 BB61
I-619		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-2-((R)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 489,9 [M+H]+, время удерживания = 2,65 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,35	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,45-8,41 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 8,01-8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55-7,54 (dd, J = 31,9, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 7,01-6,96 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,81 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,66 (td, J = 11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,57 (p, J = 6,2 Гц, 1H), 3,46 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,30 (ddd, J = 9,8, 6,7, 2,3 Гц, 1H), 2,69 (td, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,45 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Гц, 3H).	AEp AA111 BB63

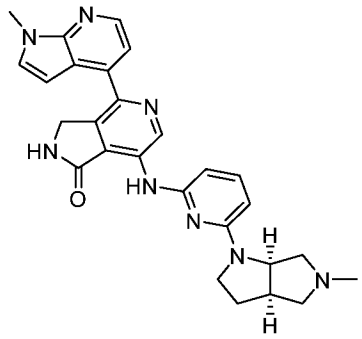
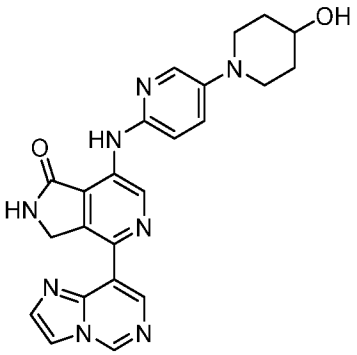
I-620		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-2-((S)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 489,1 [M+H]+, время удерживания = 2,65 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,11	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,45-8,41 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 8,01-8,00 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55-7,44 (ddd, J = 31,9, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 7,01-6,96 (t, J = 6,7 Гц, 2H), 4,81 (d, J = 5,4 Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,66 (td, J = 11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,57 (p, J = 6,2 Гц, 1H), 3,46 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,30 (ddd, J = 9,8, 6,7, 2,3 Гц, 1H), 2,69 (td, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 2,45 (d, J = 10,9 Гц, 1H), 1,16 (d, J = 6,2 Гц, 3H).	AEp AA111 BB63
I-621		(R)-4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 517,5 [M+H]+, время удерживания = 1,31 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 7,44	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 9,67-9,65 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,36 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,14 – 7,97 (m, 2H), 7,41-7,39 (t, J = 2,8Гц, 1H), 7,28-7,23 (t, J = 8Гц, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 8,4Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,42 2,98 (d, J = 12,4 Гц, 3H), 2,82-2,77 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 2,65-2,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).	Zp AA112 BB87

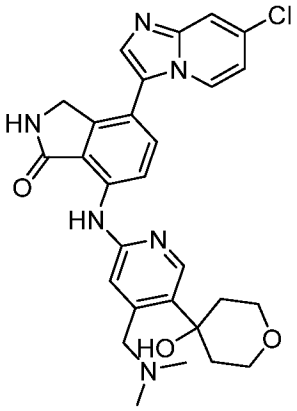
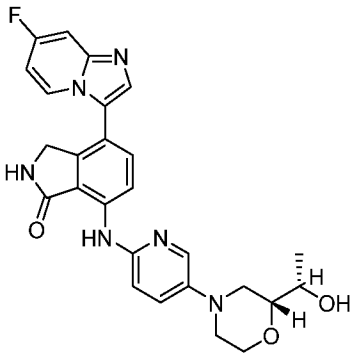
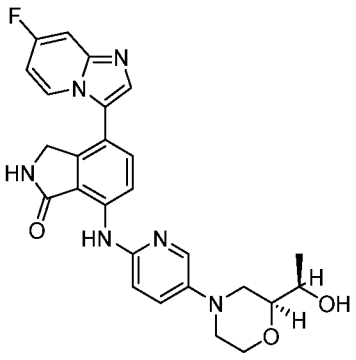
I-622		(S)-4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)-4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 517,02 [M+H]+, время удерживания = 1,29 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 12,14	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,70-9,68 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,42 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,12 – 8,02 (m, 2H), 7,45-7,42 (t, J = 2,8Гц, 1H), 7,35-7,31 (t, J = 8Гц, 1H), 7,04-7,06-7,04 (d, J = 8,4Гц, 2H), 4,74 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,42 2,98 (d, J = 12,4 Гц, 3H), 2,82-2,77 (t, J = 10,8 Гц, 1H), 2,65-2,63 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,41 – 2,32 (m, 2H), 1,19 (s, 6H).	Zp AA112 BB87
I-623		(S)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,2 [M+1]+, время удерживания = 3,36 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 7,32	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,15 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,62-8,59 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,05-8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,70-7,69 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,49-7,46 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,03-6,98 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,5, 2,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67-3,61 (dt, J = 14,8, 10,4 Гц, 2H), 3,50-3,47 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,68-2,65 (td, J = 11,8, 3,3 Гц, 1H), 2,51 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).	G AA48 BB86

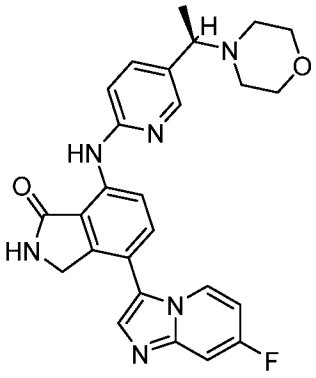
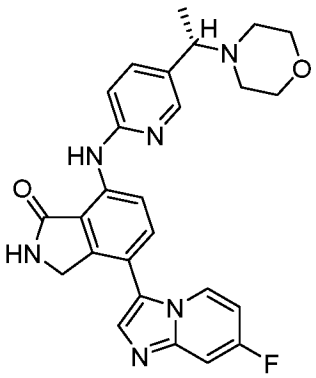
I-624		(R)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,2 [M+H]+, время удерживания = 3,99 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 99,23	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,14 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,60-8,58 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,29-8,27 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,05-8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,69-7,68 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,49-7,46 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,02 (dd, J = 11,5, 2,9 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,67-3,61 (dt, J = 14,8, 10,4 Гц, 2H), 3,50-3,47 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 2,68-2,65 (td, J = 11,8, 3,3 Гц, 1H), 2,51 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,19 (s, 3H), 1,13 (s, 3H).	G AA48 BB86
I-626		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 517,4 [M+H]+, время удерживания = 2,83 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 8,49	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,70 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,54 – 8,37 (m, 2H), 7,93 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,28 (dd, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,04 – 6,88 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 14,8, 5,0 Гц, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 3H), 3,55 – 3,47 (m, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 11,4, 5,9 Гц, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,14 (s, 6H).	G AA113 BB63

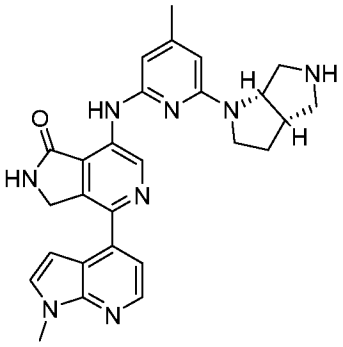
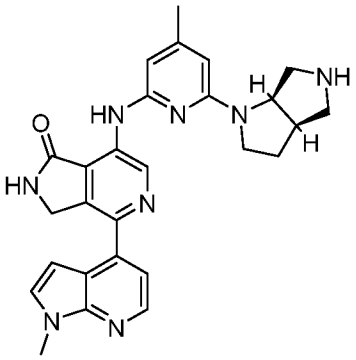
I-627		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 517,4 [M+H]+, время удерживания = 2,83 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 11,02	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,71 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,57 – 8,28 (m, 2H), 7,93 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,66 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,29 (dd, J = 9,0, 3,2 Гц, 1H), 7,07 – 6,88 (m, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 14,8, 5,0 Гц, 1H), 3,81 – 3,68 (m, 3H), 3,55 – 3,47 (m, 2H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 2,14 (dd, J = 11,4, 5,9 Гц, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,14 (s, 6H).	G AA113 BB63
I-628		(R)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 486,2 [M+H]+, время удерживания = 3,19 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 4,45	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,06 – 6,87 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,68 (td, J = 11,4, 2,6 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,49 – 3,39 (m, 3H), 3,31 (d, J = 1,0 Гц, 3H), 2,70 (td, J = 11,6, 3,3 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (d, J = 10,9 Гц, 1H).	G AA39 BB85

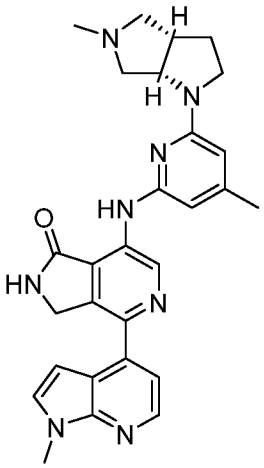
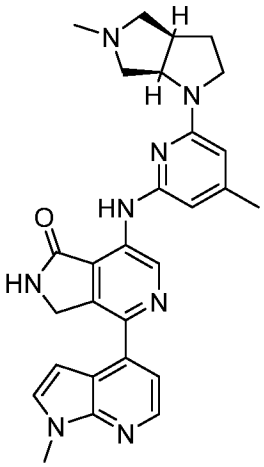
I-629		(S)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 486,2 [M+H]+, время удерживания = 3,19 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 4,25	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,58 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,02 – 3,92 (m, 1H), 3,76 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 3,68 (td, J = 11,2, 2,5 Гц, 1H), 3,52 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,45 (dt, J = 10,4, 4,7 Гц, 3H), 3,31 (s, 3H), 2,76 – 2,67 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,47 (d, J = 10,9 Гц, 1H).	G AA39 BB85
I-630		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-((3aS,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 481,2 [M+H]+, время удерживания = 3,41 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 5,89	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,37-8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,48-7,44 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,40-7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,91-6,90 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,22-6,20 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,08-6,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,78 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,58 (dd, J = 9,8, 6,4 Гц, 2H), 2,41 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,25 (s, 1H).	ADp AA114 BB14

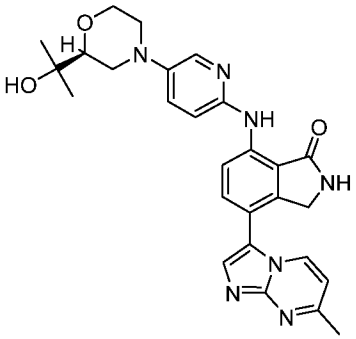
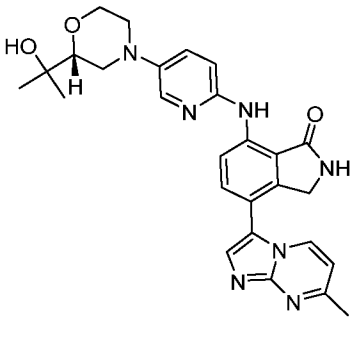
I-631		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-((3aR,6aR)-5-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 481,2 [M+H]+, время удерживания = 3,42 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,97	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,09 (s, 1H), 9,57 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,37-8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,48-7,44 (t, J = 7,9 Гц, 1H), 7,40-7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,91-6,90 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,22-6,20 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 6,08-6,06 (d, J = 8,2 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,96 (s, 1H), 2,78 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 2,58 (dd, J = 9,8, 6,4 Гц, 2H), 2,41 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 2,22 (s, 2H), 2,16 (s, 2H), 1,25 (s, 1H).	ADp AA114 BB14
I-632		7-((5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-c]пиримидин-8-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 443,7 [M+H]+, время удерживания = 2,33мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,86 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,04 (s, 1H), 8,21-8,19 (d, J = 8,2 Гц, 2H), 8,06-8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,48-7,46 (dd, J = 9,1, 3,1 Гц, 1H), 7,06-7,03 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 4,71 (d, J = 4,7 Гц, 3H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,51 (t, J = 5,1 Гц, 2H), 2,95 – 2,80 (m, 2H), 1,92 – 1,81 (m, 2H), 1,25 (d, J = 3,6 Гц, 2H).	AIp AA12 BB88

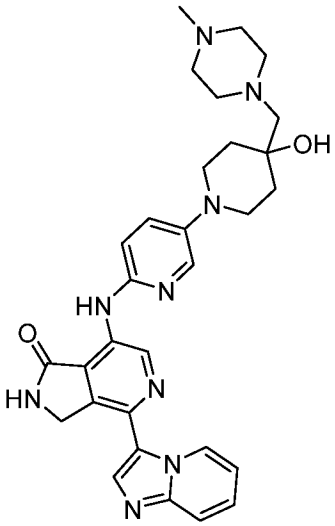
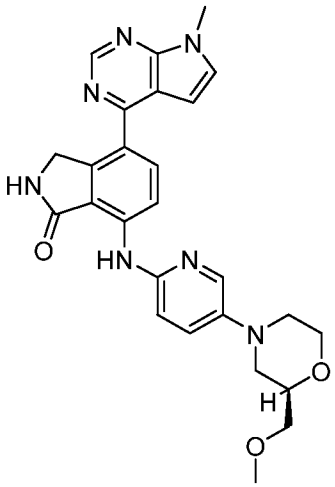
I-633		4-(7-хлоримидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((4-((диметиламино)метил)-5-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 533,2 [M+H]+, время удерживания = 2,99 мин	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,43-8,41 (d, J = 7,3 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,86-7,85 (d, J = 2Гц, 1H), 7,78-7,76 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 – 6,94 (m, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,89-3,84 (t, J = 11,2 Гц, 2H), 3,73 (s, 4H), 2,24 (s, 6H), 2,07-2,00 (m, 2H), 1,82-1,80 (d, J = 12,7 Гц, 2H), 1,12-1,08 (t, J = 6,8Гц, 1H).	Xp AA115 BB79
I-634		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-((R)-2-((S)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 489,2 [M+H]+, время удерживания = 3,06 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 14,37	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44-8,40 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,02-8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54-7,48 (ddd, J = 24,0, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 6,99-6,96 (t, J = 8,8Гц, 2H), 4,67-4,65 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,99-3,97 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,12-1,10 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	AEp AA111 BB63
I-635		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-((S)-2-((R)-1-гидроксиэтил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 489,2 [M+H]+, время удерживания = 3,01мин Хиральная ВЭЖХ	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44-8,40 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 8,02-8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54-7,48 (ddd, J = 24,0, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 6,99-6,96 (t, J = 8,8Гц, 2H), 4,67-4,65 (d, J =	AEp AA111 BB63

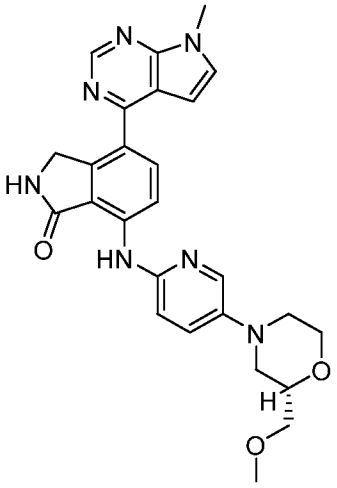
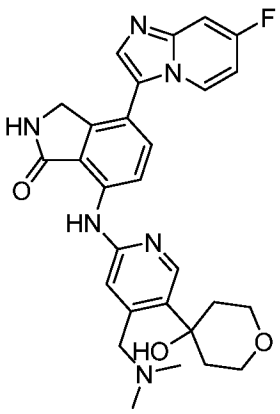
			Способ X6: время удержи вания= 16,47	5,1 Гц, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,99-3,97 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 3,67 – 3,62 (m, 2H), 3,50-3,42 (m, 3H), 2,69-2,60 (m, 2H), 1,12-1,10 (d, J = 6,4 Гц, 3H).	
I-639		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z =473,2 [M+H]+, время удержи вания = 2,71 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удержи вания= 6,82	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 – 8,43 (m, 1H), 8,22-8,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67-7,65 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,53 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,58-3,56 (t, J = 4,6 Гц,3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,40 (bs, 1H), 2,34-2,30 (m, 3H), 1,34-1,32 (dd, J = 6,8Гц, 3H).	Yp AA118 BB63
I-640		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(1-морфолиноэтил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 473,2 [M+H]+, время удержи вания = 2,69мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удержи вания= 6,65	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,47 – 8,43 (m, 1H), 8,22-8,21 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,67-7,65 (dd, J = 8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,56-7,53 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,05 – 6,99 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,58-3,56 (t, J = 4,6 Гц, 3H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,40 (bs, 1H), 2,34-2,30 (m, 3H), 1,34-1,32 (dd, J = 6,8Гц, 3H).	Yp AA118 BB63

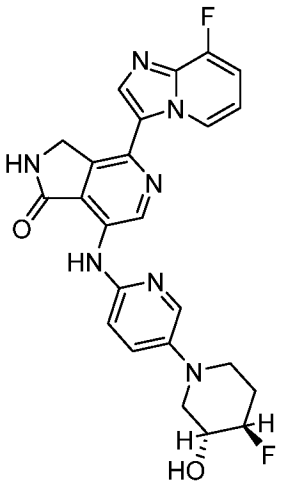
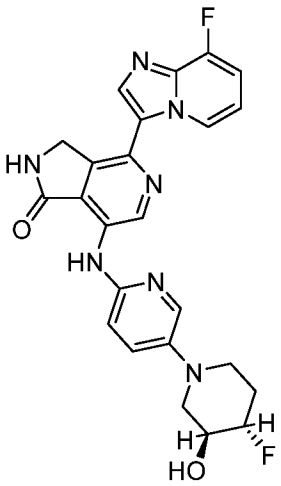
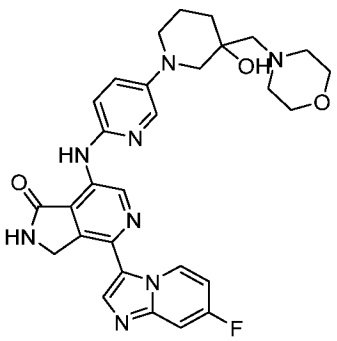
I-641		7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)-4-метилпиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 481,8 [M+H]+, время удерживания = 3,25мин Хиральная ВЭЖХ Способ X13: время удерживания= 7,59	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,38-7,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,87-6,86 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,49 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,00 (dd, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 2,95 – 2,77 (m, 3H), 2,70 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (dq, J = 14,1, 7,3 Гц, 1H), 1,83 (dq, J = 12,8, 6,6 Гц, 1H), 1,24 (bs, 1H).	Zp AA119 BB14
I-642		7-((6-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)-4-метилпиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 481,2 [M+H]+, время удерживания = 3,57мин Хиральная ВЭЖХ Способ X13: время удерживания= 9,73	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,38-7,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,87-6,86 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,66 – 3,56 (m, 1H), 3,49 (t, J = 8,2 Гц, 1H), 3,00 (dd, J = 11,8, 5,7 Гц, 1H), 2,95 – 2,77 (m, 3H), 2,70 (d, J = 9,1 Гц, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,11 (dq, J = 14,1, 7,3 Гц, 1H), 1,83 (dq, J = 12,8, 6,6 Гц, 1H), 1,24 (bs, 1H).	Zp AA119 BB14

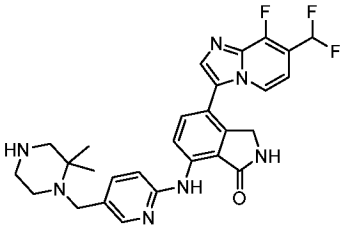
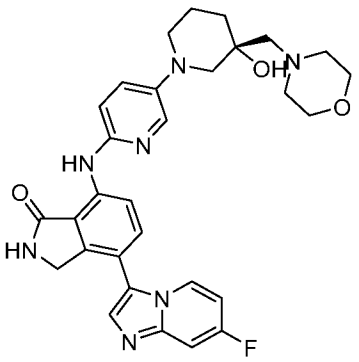
I-643		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((4-метил-6-((3aS,6aS)-5-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 495,2 [M+H]+, время удерживания = 3,60мин Хиральная ВЭЖХ Способ X13: время удерживания= 5,42	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,90-6,89 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,44 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (bs, 2H), 2,94 (bs, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,58 (dd, J = 9,3, 5,8 Гц, 2H), 2,40 (dd, J = 9,1, 6,9 Гц, 1H), 2,21 (d, J = 3,7 Гц, 6H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,92-1,88 (dq, J = 12,1, 6,1 Гц, 1H).	Zp и ADp AA119 BB14
I-644		4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((4-метил-6-((3aR,6aR)-5-метилгексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 495,2 [M+H]+, время удерживания = 3,60мин Хиральная ВЭЖХ Способ X13: время удерживания= 5,47	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,90-6,89 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,43 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (bs, 2H), 2,94 (bs, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,58 (dd, J = 9,3, 5,8 Гц, 2H), 2,40 (dd, J = 9,1, 6,9 Гц, 1H), 2,21 (d, J = 3,7 Гц, 6H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,92-1,88 (dq, J = 12,1, 6,1 Гц, 1H).	Zp и ADp AA119 BB14

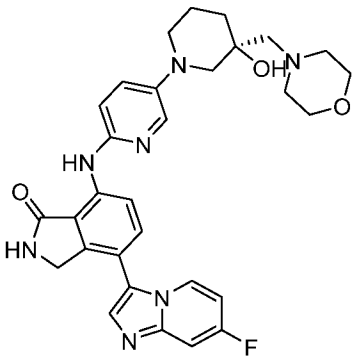
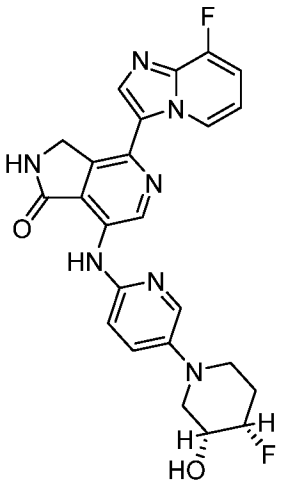
I-645		(S)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,2 [M+H]+, время удерживания = 3,21мин Хиральная ВЭЖХ Способ X8: время удерживания= 31,93	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,1, 3,2 Гц, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,01 (dd, J = 10,6, 3,4 Гц, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 2H), 3,47 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,33 (dd, J = 10,5, 2,3 Гц, 2H), 2,66 (td, J = 11,8, 3,5 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).	G AA48 BB85
I-646		(R)-7-((5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,2 [M+H]+, время удерживания = 3,22мин Хиральная ВЭЖХ Способ X8: время удерживания= 37,50	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,72 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 8,59 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 6,99 (dd, J = 8,1, 3,2 Гц, 2H), 4,51 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,01 (dd, J = 10,6, 3,4 Гц, 1H), 3,74 – 3,56 (m, 2H), 3,47 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,33 (dd, J = 10,5, 2,3 Гц, 2H), 2,66 (td, J = 11,8, 3,5 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,18 (s, 3H), 1,12 (s, 3H).	G AA48 BB85

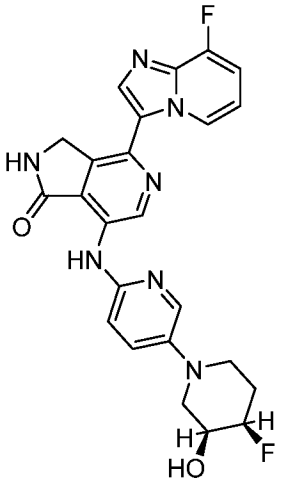
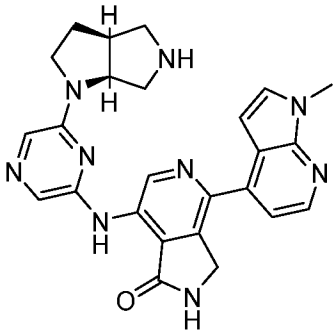
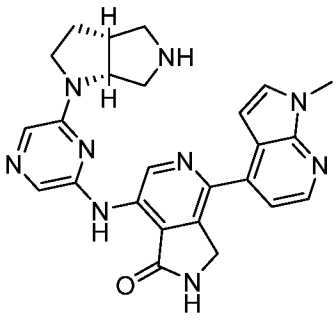
I-648		7-((5-(4-гидрокси-4-((4-метилпиперазин-1-ил)метил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 554,2 [M+H]+, время удерживания = 2,66мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,95 (d, J = 6,8 Гц, 2H), 9,50 (s, 1H), 9,34 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,87 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 – 7,39 (m, 2H), 7,09 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,05-4,03 (d, J = 6,8Гц, 2H), 3,35 (d, J = 11,2 Гц, 6H), 3,12 (d, J = 10,0 Гц, 4H), 2,80 (s, 4H), 2,68 – 2,58 (m, 2H), 1,70-1,69 (d, J = 9,8 Гц, 4H).	O AA55 BB26
I-649		(R)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 486,2 [M+H]+, время удерживания = 3,91мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 7,57	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,16 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,60 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,08 – 6,94 (m, 2H), 4,82 (s, 2H), 4,00 – 3,94 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,68 (td, J = 11,4, 2,5 Гц, 1H), 3,54 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,52 (bs, 3H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,72 (td, J = 11,6, 3,3 Гц, 1H).	G AA39 BB86

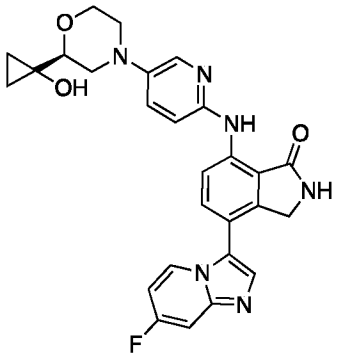
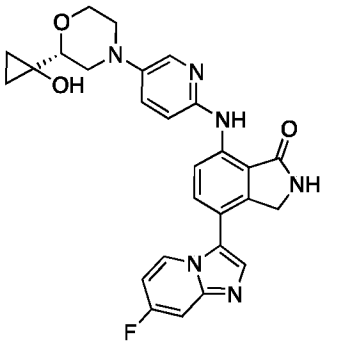
I-650		(S)-7-((5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метил-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 486,2 [M+H]+, время удерживания = 3,91мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 7,51	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,16 (s, 1H), 8,85 (s, 2H), 8,60 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,48 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,09 – 6,93 (m, 2H), 4,83 (s, 2H), 3,97 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 3,57 – 3,40 (m, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,71 (td, J = 11,7, 3,3 Гц, 1H), 2,47 (d, J = 11,0 Гц, 1H).	G AA39 BB86
I-651		7-((4-((диметиламино)метил)-5-(4-гидрокситетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 517,9 [M+H]+, время удерживания = 2,50мин	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,12 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,55 (dd, J = 10,2, 2,6 Гц, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 7,00 (td, J = 7,5, 2,6 Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,87 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 3,73 (d, J = 7,3 Гц, 4H), 2,24 (s, 6H), 2,04 (td, J = 12,2, 11,7, 4,6 Гц, 2H), 1,82 (d, J = 12,6 Гц, 2H).	Xp AA122 BB63

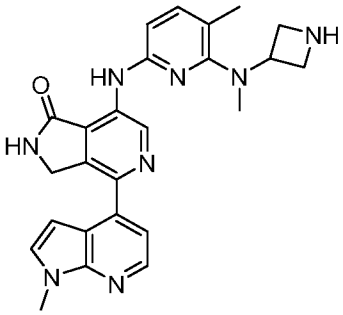
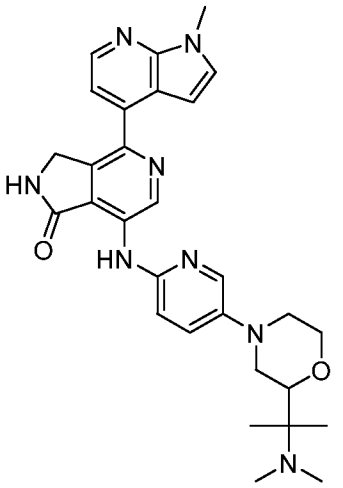
I-652		7-((5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 478,2 [M+H]+, время удерживания = 3,69мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 16,21	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,70 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 11,1, 7,6 Гц, 1H), 7,13 – 7,01 (m, 2H), 5,46 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,58 (t, J = 14,4 Гц, 1H), 2,85 (t, J = 11,6 Гц, 1H), 2,75 (d, J = 15,3 Гц, 1H), 2,67 (dd, J = 12,0, 9,2 Гц, 2H), 2,13 (s, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H).	Zp AA49 BB87
I-653		7-((5-((3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 478,2 [M+H]+, время удерживания = 3,68мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 14,71	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,70 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 8,8, 3,0 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 11,1, 7,6 Гц, 1H), 7,16 – 6,99 (m, 2H), 5,47 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,44 (d, J = 52,8 Гц, 1H), 3,69 (s, 1H), 3,56 (d, J = 14,9 Гц, 2H), 2,84 (t, J = 11,8 Гц, 1H), 2,67 (dd, J = 11,9, 9,2 Гц, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,76 (t, J = 11,3 Гц, 1H).	Zp AA49 BB87
I-654		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокси-3-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-	ЖХМС Способ J m/z = 559,2 [M+H]+, время удерживания = 2,99мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,95 (dd, J = 7,8, 6,1 Гц, 1H), 9,89 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,61 (dd, J = 9,9, 2,8 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,16 (td, J = 7,6, 2,8 Гц, 1H), 7,03 (d, J	O AA15 BB63

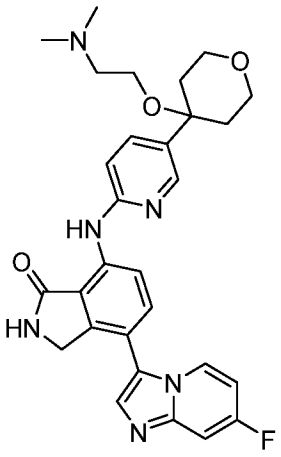
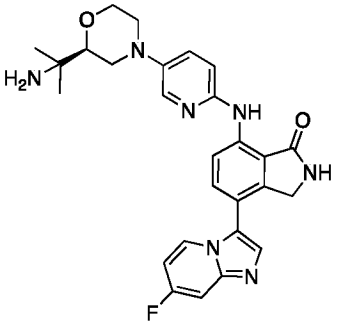
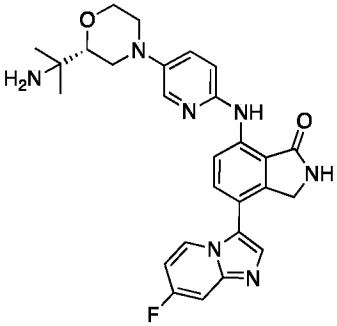
		2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он		= 8,9 Гц, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,42 (s, 1H), 3,60 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 3,21 – 3,13 (m, 3H), 2,96-2,92 (ddd, J = 11,8, 8,6, 3,3 Гц, 2H), 2,79 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 2,42 (s, 2H), 1,77 (td, J = 15,5, 14,8, 7,5 Гц, 2H), 1,65 – 1,54 (m, 2H), 1,48 – 1,40 (m, 1H).	
I-655		4-(7-(дифторметил)-8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((2,2-диметилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 536,2 [M+H]+, время удерживания = 3,52мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,37 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,21 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66 (dd, J = 8,5, 2,4 Гц, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,12 – 6,92 (m, 2H), 4,43 (s, 2H), 3,54 – 3,40 (m, 2H), 2,69 (s, 2H), 2,59 (s, 2H), 2,30 (s, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,12 (s, 6H).	ACp AA104 BB89
I-656		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокси-3-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 558,3 [M+H]+, время удерживания = 2,83мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,56	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 8,9, 2,9 Гц, 1H), 6,98 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 4,41 (d, J = 14,4 Гц, 3H), 3,60 (s, 4H), 3,16 (dd, J = 19,9, 12,1 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 9,4 Гц, 1H), 2,77 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,34 (s, 2H), 1,75 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,58 (s, 1H), 1,43 (s, 1H), 1,24 (s, 2H).	Yp AA123 BB63

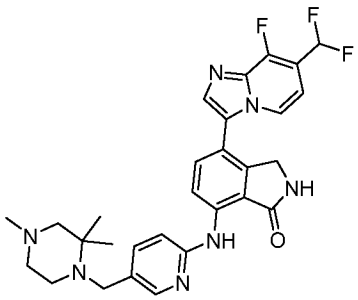
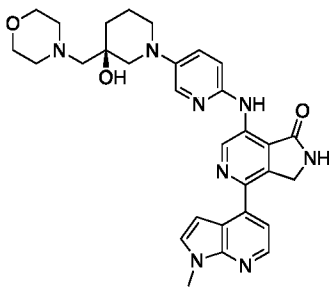
I-657		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-гидрокси-3-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 558,2 [M+H]+, время удерживания = 2,82мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 9,95	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,44 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 7,98 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,43 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,99 (td, J = 8,7, 8,1, 3,1 Гц, 2H), 4,41 (d, J = 13,9 Гц, 3H), 3,60 (t, J = 4,5 Гц, 3H), 3,33 (s, 2H), 3,16 (dd, J = 20,1, 12,1 Гц, 2H), 2,93 (t, J = 9,2 Гц, 1H), 2,77 (d, J = 11,5 Гц, 1H), 2,42 (s, 2H), 2,34 (s, 1H), 1,75 (d, J = 12,6 Гц, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,44 (d, J = 9,8 Гц, 1H), 1,24 (s, 2H).	Yp AA123 BB63
I-658		7-((5-((3R,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 478,7 [M+H]+, время удерживания = 3,18мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,70 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,44 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,50-7,47 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,36-7,31 (dd, J = 11,1, 7,6 Гц, 1H), 7,10-7,03 (td, J = 10,7, 9,1, 6,3 Гц, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,82 – 3,81 (d, J = 3,6Гц, 1H), 2,75 (bs, 1H), 1,24 (bs, 3H), 1,10 (s, 2H), 0,86 (s, 1H).	Zp AA54 BB87

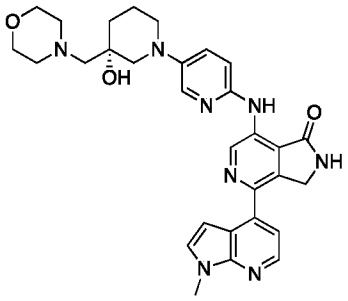
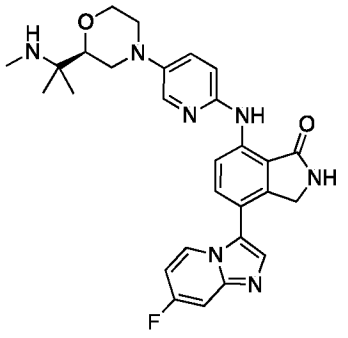
I-659		7-((5-((3S,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 478,2 [M+H]+, время удерживания = 3,62мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,70 (d, J = 7,0 Гц, 1H), 9,45 (s, 1H), 9,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,49 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,34 (dd, J = 11,1, 7,6 Гц, 1H), 7,16 – 6,98 (m, 2H), 5,23 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,77 (d, J = 14,2 Гц, 2H), 3,79 (d, J = 26,1 Гц, 1H), 3,29 (s, 1H), 2,06 (d, J = 11,4 Гц, 2H), 1,24 (s, 1H), 1,10 (s, 2H), 0,86 (s, 1H).	Zp AA54 BB87
I-660		7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пирролл-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 468,2 [M+H]+, время удерживания = 3,19мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,55	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,95 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 2H), 7,41 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,3 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,48 (bs, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,69 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 3,21 (s, 1H), 3,19 (d, J = 6,0 Гц, 2H), 3,16 – 3,05 (m, 2H), 2,88 (dd, J = 10,7, 3,1 Гц, 1H), 2,18-2,13 (dq, J = 14,6, 7,4 Гц, 1H), 1,94-1,90 (dt, J = 11,6, 6,2 Гц, 1H).	Zp AA124 BB14
I-661		7-((6-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пирролл-1(2H)-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-	ЖХМС Способ J m/z = 468,2 [M+H]+, время удерживания = 3,20мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,96 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,41 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,69 – 3,66 (m, 1H), 3,58 (d, J = 8,6	Zp AA124 BB14

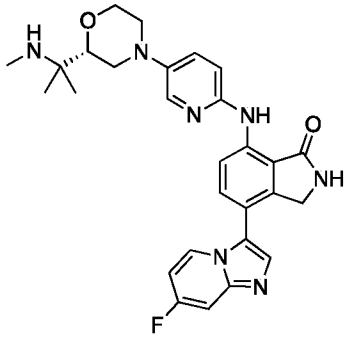
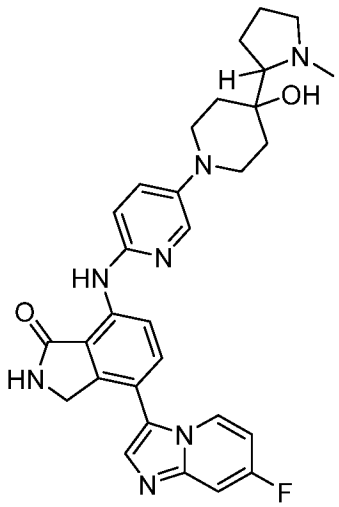
		пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ X9: время удерживания= 9,04	Гц, 1H), 3,18 (s, 1H), 3,09 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,02 (d, J = 11,5 Гц, 2H), 2,86 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 2,16 (dd, J = 12,9, 6,9 Гц, 1H).	
I-662		rel-(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(1-гидроксициклопропил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,2 [M+H]+, время удерживания = 3,23мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 6,77	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,80 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 8,57 (dd, J = 8,6, 4,1 Гц, 1H), 8,44 (q, J = 6,1, 5,4 Гц, 1H), 8,02 (t, J = 3,5 Гц, 1H), 7,83 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 4,1 Гц, 1H), 7,61 – 7,39 (m, 2H), 6,99 (dt, J = 7,4, 3,7 Гц, 2H), 5,45 (d, J = 4,1 Гц, 1H), 4,39 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 3,96 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,64 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,46 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,17 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 0,73 – 0,46 (m, 4H).	Yp AA125 BB63
I-663		rel-(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(1-гидроксициклопропил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,2 [M+H]+, время удерживания = 3,23мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 6,4	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,58 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 22,9, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 7,08 – 6,89 (m, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,39 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 3,96 (d, J = 11,1 Гц, 1H), 3,64 (d, J = 12,3 Гц, 2H), 3,46 (d, J = 12,2 Гц, 1H), 3,17 (d, J = 4,9 Гц, 2H), 2,72 – 2,62 (m, 2H), 0,73 – 0,46 (m, 4H).	Yp AA125 BB63

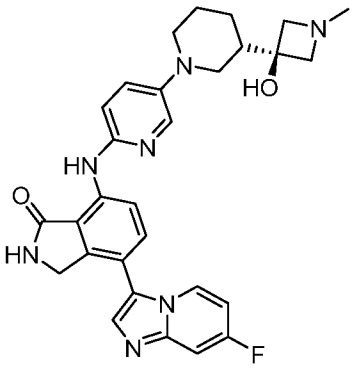
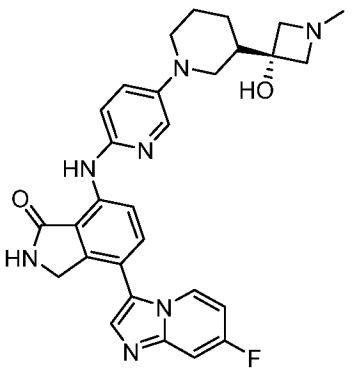
I-667		7-((6-(азетидин-3-ил(метил)амино)-5-метилпиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 455,2 [M+H]+, время удерживания = 2,82мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,55 (s, 1H), 8,38 – 8,30 (m, 2H), 8,25 (s, 1H), 7,55 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,72 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,30 (d, J = 12,5, 9,8 Гц, 1H), 3,95 (dd, J = 12,5, 7,9 Гц, 2H), 3,87 (s, 4H), 3,13 (s, 3H), 2,98 (t, J = 4,5 Гц, 2H), 2,15 (s, 3H).	O AA128 BB14
I-668		7-((5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 527,2 [M+H]+, время удерживания = 3,28мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,95 (s, 1H), 9,55 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,07 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,47 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,09 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 11,1, 3,2 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,59 (t, J = 9,7 Гц, 2H), 3,49 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 2,69 (td, J = 11,8, 3,5 Гц, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,24 (s, 1H), 1,02 (d, J = 19,3 Гц, 6H).	O AA93 BB14

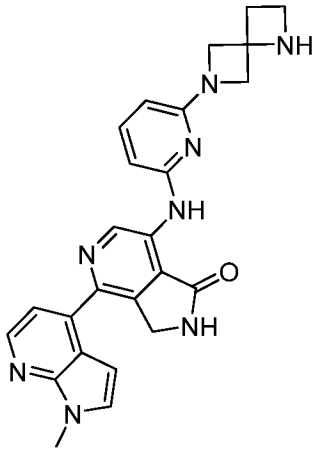
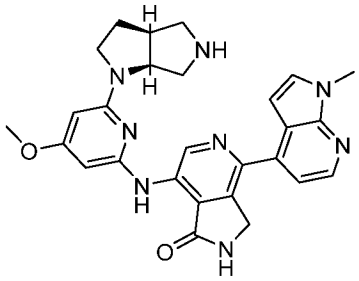
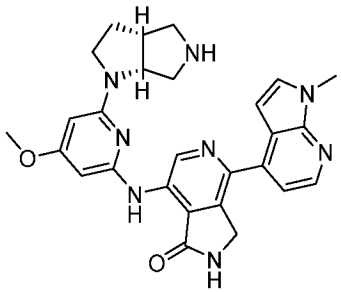
I-669		7-((5-(4-(2-(диметиламино)этокси)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 531,5 [M+H]+, время удерживания = 2,47мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,16 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,46 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,35 (d, J = 2,5 Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,7, 2,5 Гц, 2H), 7,55 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,14 – 6,90 (m, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,83 – 3,65 (m, 4H), 3,12 (t, J = 6,0 Гц, 2H), 2,41 (t, J = 5,9 Гц, 2H), 2,15 (s, 6H), 1,98 (dt, J = 8,9, 4,1 Гц, 4H).	Xp AA129 BB63
I-670		rel-(R)-7-((5-(2-(2-аминопропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 502,2 [M+H]+, время удерживания = 2,86мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,18	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (ddd, J = 15,4, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 7,04 – 6,87 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 11,1, 2,9 Гц, 1H), 3,72 – 3,57 (m, 2H), 3,47 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 10,5, 2,3 Гц, 2H), 2,65 (td, J = 11,7, 3,4 Гц, 1H), 1,56 (s, 2H), 1,06 (d, J = 6,5 Гц, 6H).	Yp AA130 BB63
I-671		rel-(R)-7-((5-(2-(2-аминопропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 498,2 [M+H]+, время удерживания = 2,87мин Хиральная ВЭЖХ Способ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (ddd, J = 15,3, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 7,06 – 6,90 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 10,9, 3,2 Гц, 1H), 3,65 (dt, J = 13,7, 10,1	Yp AA130 BB63

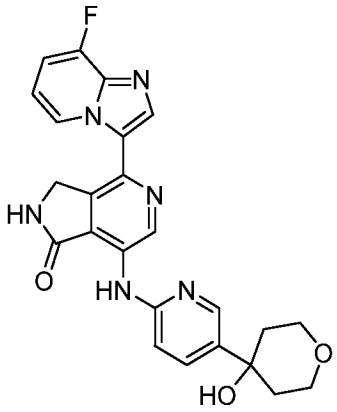
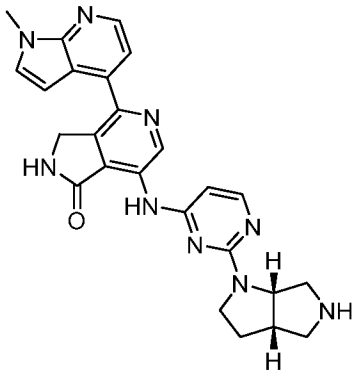
			X9: время удержания= 8,13	Гц, 2H), 3,47 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,25 (dd, J = 10,6, 2,3 Гц, 2H), 2,65 (td, J = 11,9, 3,6 Гц, 1H), 1,62 (s, 2H), 1,06 (d, J = 6,4 Гц, 6H).	
I-672		4-(7-(дифторметил)-8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((2,2,4-триметилпиперазин-1-ил)метил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 550,2 [M+H]+, время удержания = 3,72мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,76-8,74 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,37-8,36 (d, J = 7,2 Гц, 1H), 8,20 (d, J = 2,3 Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,66-7,63 (dd, J = 8,4, 2,3 Гц, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,09 – 7,06 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,09-6,99 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 2,36 (d, J = 5,3 Гц, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,39 (s, 2H), 1,24 (d, J = 10,7 Гц, 3H), 1,13 (s, 6H).	ACp & ADp AA104 BB89
I-673		rel-(R)-7-((5-(3-гидрокси-3-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 555,3 [M+H]+, время удержания = 3,21мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удержания= 14,37	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,1 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 3,18 (dd, J = 24,2, 9,0 Гц, 3H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,80 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,42 (d, J = 2,4 Гц, 3H), 1,76 (d, J = 11,2 Гц, 2H), 1,57 (d, J = 9,2 Гц, 1H), 1,44 (t, J = 9,3 Гц, 1H), 1,24 (s, 3H).	Zp AA132 BB14

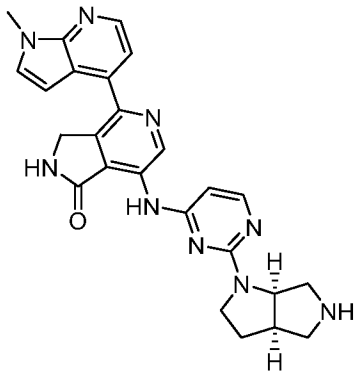
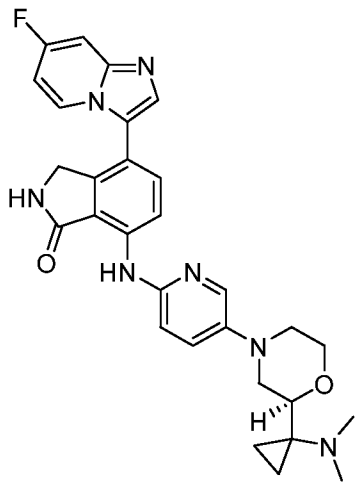
I-674		rel-(R)-7-((5-(3-гидрокси-3-(морфолинометил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 555,3 [M+H]+, время удерживания = 3,21мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 17,55	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,51 (s, 1H), 9,18 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,04 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,46 (dd, J = 8,9, 3,0 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,06 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 6,92 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (t, J = 4,6 Гц, 4H), 3,19 (dd, J = 20,4, 11,8 Гц, 2H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,80 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,77 (s, 2H), 1,57 (s, 1H), 1,45 (d, J = 9,6 Гц, 1H), 1,25 (s, 3H).	Zp AA132 BB14
I-675		rel-(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-(метиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,9 [M+H]+, время удерживания = 2,46мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 12,13	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,01 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,43 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 8,05 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (ddd, J = 20,0, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 6,99 (dd, J = 8,2, 5,0 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,02 (dd, J = 11,0, 3,2 Гц, 1H), 3,66 (td, J = 11,5, 2,7 Гц, 2H), 3,56 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 2,66 (td, J = 11,6, 3,4 Гц, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,04 (d, J = 11,3 Гц, 6H).	Yp AA133 BB63

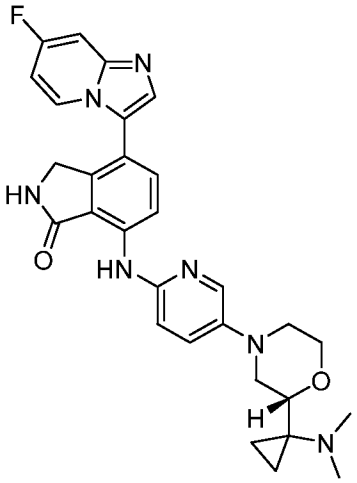
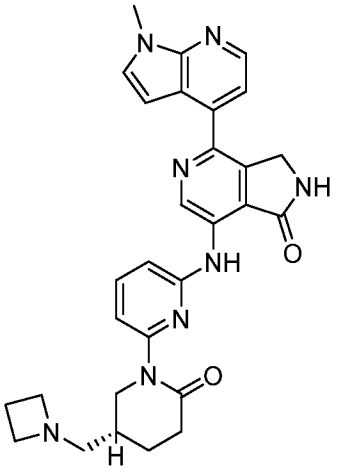
I-676		rel-(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-(метиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,9 [M+H]+, время удерживания = 2,46мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 11,71	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (s, 1H), 9,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,06 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,52 (ddd, J = 16,7, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 6,99 (dd, J = 8,2, 5,2 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,03 (dd, J = 11,3, 3,1 Гц, 1H), 3,68 (td, J = 11,6, 2,7 Гц, 1H), 3,56 (d, J = 11,7 Гц, 1H), 3,47 (dd, J = 11,1, 5,3 Гц, 2H), 2,67 (td, J = 11,8, 3,6 Гц, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,07 (d, J = 8,0 Гц, 6H).	Yp AA133 BB63
I-677		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокси-4-(1-метилпирролидин-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 542,9 [M+H]+, время удерживания = 1,25мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,83 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,56 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,02 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,1 Гц, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 4,38 (s, 2H), 2,96 (dtt, J = 12,2, 6,6, 3,0 Гц, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,33 – 2,28 (m, 3H), 1,75 (td, J = 8,7, 4,4 Гц, 3H), 1,70 – 1,60 (m, 3H), 1,59 – 1,48 (m, 3H).	Xp AA134 BB63

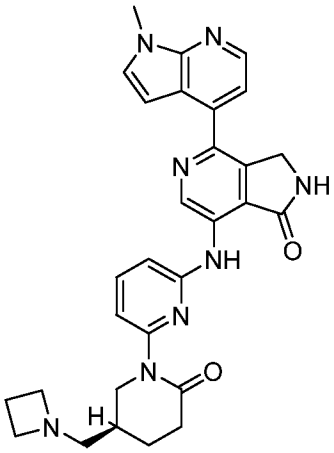
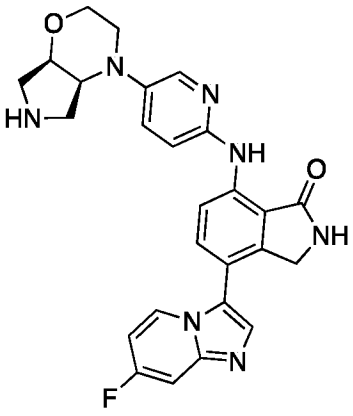
I-678		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 528,2 [M+H]+, время удерживания = 1,24мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 11,31	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,00 (d, J = 3,1 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,04 – 6,90 (m, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,62 (d, J = 12,0 Гц, 2H), 3,47 (dd, J = 27,8, 7,3 Гц, 4H), 2,88 (dd, J = 15,8, 7,4 Гц, 2H), 2,59 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,28 (s, 1H), 1,81 (td, J = 16,2, 12,0, 7,0 Гц, 3H), 1,58 (d, J = 13,0 Гц, 1H), 1,37 – 1,23 (m, 2H).	Yp AA135 BB63
I-679		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(3-(3-гидрокси-1-метилазетидин-3-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 528,6 [M+H]+, время удерживания = 1,22мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 12,86	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,57 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,01 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 7,45 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 6,98 (ddd, J = 10,8, 6,7, 3,0 Гц, 2H), 5,26 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,62 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 3,54 (d, J = 7,6 Гц, 1H), 3,47 (s, 1H), 3,18 (s, 2H), 2,92 (dd, J = 16,0, 7,5 Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,82 (dt, J = 21,0, 10,5 Гц, 3H), 1,25 (s, 1H),	Yp AA136 BB63

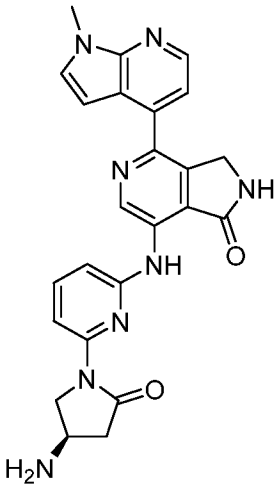
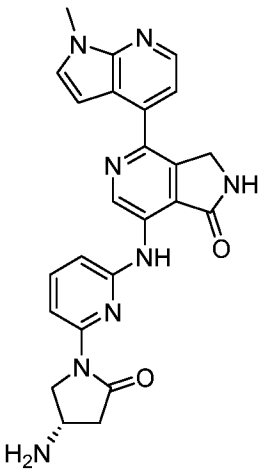
I-680		7-((6-(1,6-диазаспиро[3,3]гептан-6-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 453,2 [M+H]+, время удерживания = 3,54мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,96 (s, 1H), 9,56 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,38 – 8,24 (m, 2H), 7,63 – 7,47 (m, 2H), 7,38 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,37 (d, J = 7,8 Гц, 2H), 4,71 (s, 2H), 4,48 (d, J = 10,0 Гц, 2H), 3,91 (t, J = 7,0 Гц, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,83 (d, J = 10,3 Гц, 2H), 2,59 (t, J = 7,0 Гц, 2H).	O AA137 BB14
I-681		7-((6-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)-4-метоксипиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 497,2 [M+H]+, время удерживания = 3,57мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 6,05	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (s, 1H), 9,52 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,42 – 8,24 (m, 2H), 7,58 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,39 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 10,2, 6,6 Гц, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,21 (dd, J = 12,1, 5,9 Гц, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,89 (dd, J = 11,0, 3,6 Гц, 2H), 2,13 (dq, J = 14,2, 7,4 Гц, 1H), 1,89 (dq, J = 12,6, 6,5 Гц, 1H).	Zp AA138 BB14
I-682		7-((6-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)-4-метоксипиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-	ЖХМС Способ J m/z = 497,2 [M+H]+, время удерживания = 3,56мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3:	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (d, J = 2,9 Гц, 1H), 9,53 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,44 – 8,21 (m, 2H), 7,58 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,38 (dd, J = 5,2, 2,9 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 5,92 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 5,62 (d, J = 1,7 Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (dd, J = 10,2, 6,6 Гц, 2H), 3,49	Zp AA138 BB14

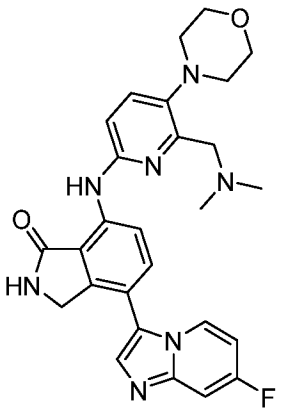
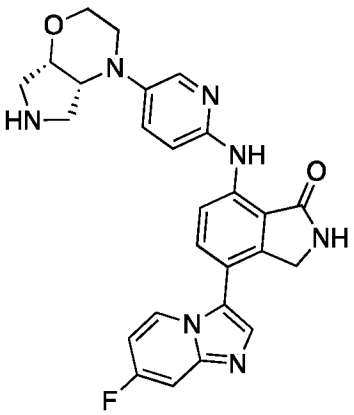
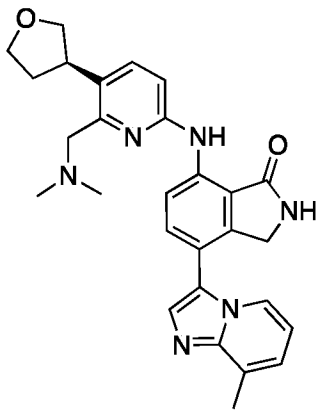
		c]пиридин-1-он	время удерживания= 5,99	(s, 1H), 3,21 (dd, J = 12,1, 5,9 Гц, 1H), 3,16 – 3,05 (m, 2H), 3,01 (s, 2H), 2,89 (dd, J = 11,0, 3,6 Гц, 2H), 2,13 (dq, J = 14,2, 7,4 Гц, 1H), 1,89 (dq, J = 12,6, 6,5 Гц, 1H).	
I-683		4-(8-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 461,2 [M+H]+, время удерживания = 3,55мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 9,66 (s, 2H), 9,36 (s, 1H), 8,54 – 8,39 (m, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 – 7,73 (m, 1H), 7,35 (dd, J = 11,1, 7,6 Гц, 1H), 7,09 (t, J = 8,4 Гц, 2H), 5,20 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,98 – 3,69 (m, 6H), 1,62 (d, J = 13,1 Гц, 1H), 1,23 (s, 1H).	O AA57 BB87
I-684		7-((2-((3aS,6aS)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 468,2 [M+H]+, время удерживания = 2,84мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 13,77	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,43 – 8,22 (m, 2H), 8,12 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,32 (d, J = 5,5 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,20 (s, 2H), 3,11 – 3,08 (m, 1H), 3,00 (dq, J = 8,1, 4,7, 4,2 Гц, 1H), 2,91 (s, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,89 (s, 1H).	Zp AA139 BB14

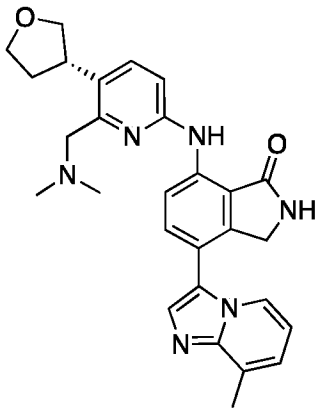
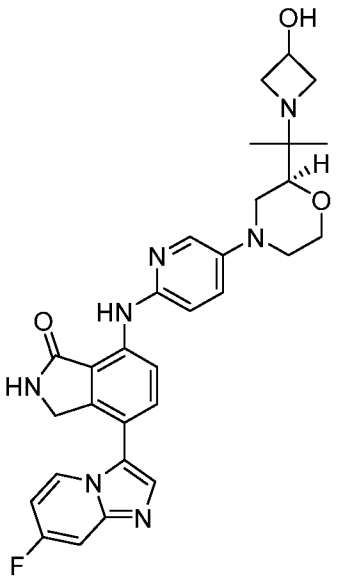
I-685		7-((2-((3aR,6aR)-гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил)пиримидин-4-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 468,2 [M+H]+, время удерживания = 2,84мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,89	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,33 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,41 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,86 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 6,33 (d, J = 5,6 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,52 (s, 1H), 3,22 (d, J = 13,9 Гц, 2H), 3,16 (d, J = 19,5 Гц, 3H), 2,97 (d, J = 32,7 Гц, 3H), 2,00 (d, J = 85,8 Гц, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,89 (s, 1H).	Zp AA139 BB14
I-686		(R)-7-((5-(2-(1-(диметиламино)циклопропил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 528,2 [M+H]+, время удерживания = 2,99мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 7,30	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,50 – 8,36 (m, 1H), 8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 21,0, 9,5, 2,9 Гц, 2H), 6,99 (dd, J = 9,4, 5,5 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 11,1, 3,2 Гц, 1H), 3,79 (d, J = 10,5 Гц, 1H), 3,73 – 3,60 (m, 1H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 2,62 (td, J = 11,6, 3,4 Гц, 2H), 2,33 (s, 6H), 0,71 (d, J = 6,9 Гц, 2H), 0,53 (s, 2H).	Yp AA140 BB63

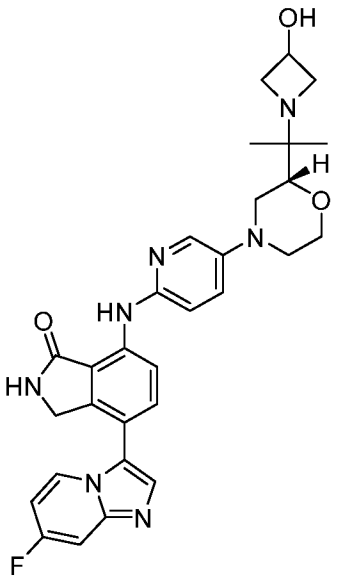
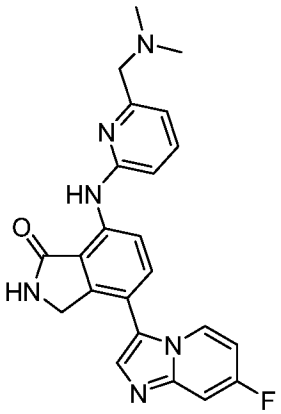
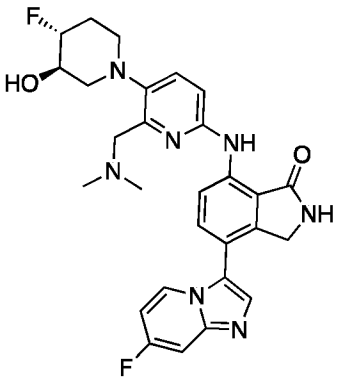
I-687		(S)-7-((5-(2-(1-(диметиламино)циклопропил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 528,2 [M+H]+, время удерживания = 2,98мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 7,45	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,88 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,59 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,03 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,51 (ddd, J = 20,8, 9,5, 2,8 Гц, 2H), 7,05 – 6,91 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,94 (dd, J = 11,1, 3,1 Гц, 1H), 3,79 (dd, J = 10,5, 2,4 Гц, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 2H), 3,49 – 3,37 (m, 2H), 2,62 (td, J = 11,7, 3,3 Гц, 1H), 2,33 (s, 6H), 0,80 – 0,66 (m, 2H), 0,53 (d, J = 3,0 Гц, 2H).	Yp AA140 BB63
I-688		(R)-7-((6-(5-(азетидин-1-илметил)-2-оксопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 523,2 [M+H]+, время удерживания = 3,13мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,90	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,12 (dd, J = 12,5, 4,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 12,4, 9,7 Гц, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,51 (s, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,92 (dp, J = 17,6, 5,8, 5,0 Гц, 3H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,24 (s, 1H).	Zp AA141 BB14

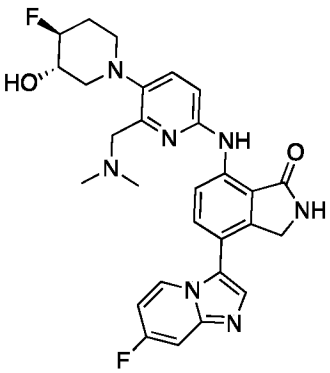
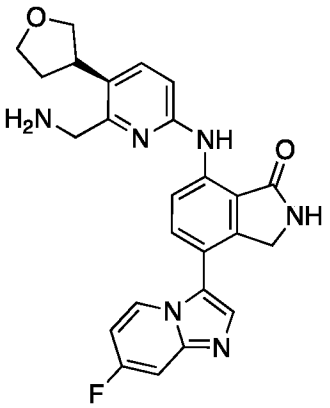
I-689		(S)-7-((6-(5-(азетидин-1-илметил)-2-оксопиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 523,2 [M+H]+, время удерживания = 3,13мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,63	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,91 (s, 1H), 9,81 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,42 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,33 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 7,02 – 6,85 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,12 (dd, J = 12,5, 4,6 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,63 (dd, J = 12,4, 9,7 Гц, 1H), 3,19 (s, 4H), 2,51 (s, 2H), 2,00 (s, 1H), 1,92 (dp, J = 17,6, 5,8, 5,0 Гц, 3H), 1,65 – 1,49 (m, 2H), 1,24 (s, 1H).	Zp AA141 BB14
I-690		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((4aS,7aR)-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4(4aH)-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 486,2 [M+H]+, время удерживания = 2,87мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 8,87	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,81 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,54 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,43 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,99 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,54 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,44 (dd, J = 9,1, 3,0 Гц, 1H), 6,98 (dd, J = 8,3, 5,8 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,99 (dt, J = 16,1, 10,0 Гц, 3H), 3,68 – 3,58 (m, 1H), 3,28 (d, J = 11,9 Гц, 1H), 3,14 (dd, J = 12,3, 4,3 Гц, 1H), 3,03 – 2,92 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 10,3, 6,9 Гц, 1H), 2,76 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 2,61 (t, J = 9,9 Гц, 1H), 1,24 (s, 1H).	Yp AA142 BB63

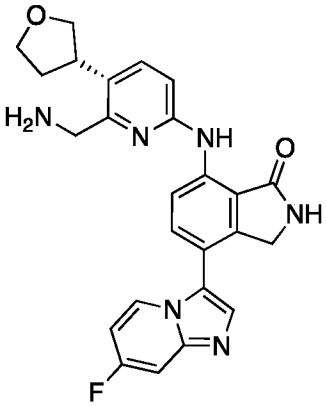
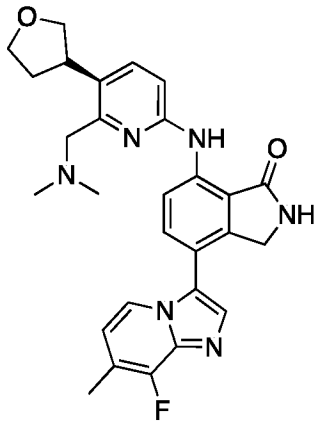
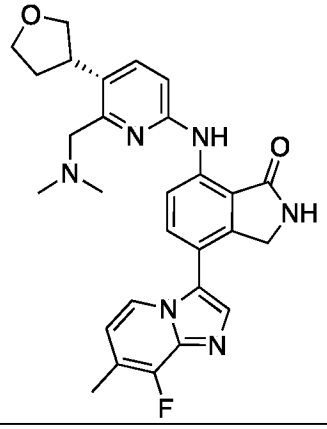
I-691		(R)-7-((6-(4-амино-2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 455,2 [M+H]+, время удерживания = 3,23мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 10,17	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,37 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,91 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,82 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 3,9 Гц, 2H), 4,24 (dd, J = 10,7, 6,1 Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,73 (tt, J = 6,5, 3,3 Гц, 1H), 2,86 (dd, J = 16,8, 6,9 Гц, 1H), 2,31 (dd, J = 16,8, 3,6 Гц, 1H), 1,24 (s, 3H).	Zp AA143 BB14
I-692		(S)-7-((6-(4-амино-2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 455,2 [M+H]+, время удерживания = 3,23мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 10,06	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,93 (s, 1H), 9,79 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,90 (d, J = 8,1 Гц, 1H), 7,74 (t, J = 8,0 Гц, 1H), 7,60 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 7,40 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 6,88 (d, J = 3,5 Гц, 1H), 6,81 (d, J = 7,9 Гц, 1H), 4,70 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 4,22 (dd, J = 10,7, 6,0 Гц, 1H), 3,94 – 3,81 (m, 3H), 3,70 (dt, J = 8,9, 4,2 Гц, 1H), 2,89 – 2,80 (m, 1H), 2,29 (dd, J = 16,6, 3,9 Гц, 1H), 1,24 (s, 3H).	Zp AA143 BB14

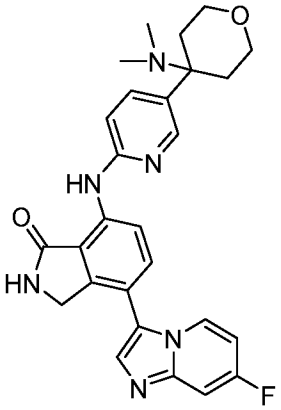
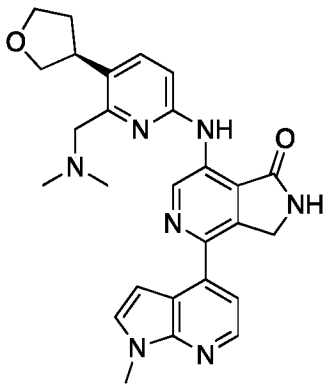
I-693		7-((6-((диметиламино)метил)-5-морфолинопиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 502,2 [M+H]+, время удерживания = 2,84мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,45 (t, J = 6,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,63 – 7,44 (m, 2H), 6,98 (dt, J = 13,9, 5,6 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,76 (t, J = 4,4 Гц, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,98 (t, J = 4,2 Гц, 3H), 2,32 (s, 6H), 1,24 (s, 1H).	Xp AA144 BB63
I-694		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-((4aR,7aS)-гексагидропирроло[3,4-b][1,4]оксазин-4(4aH)-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 486,7 [M+H]+, время удерживания = 2,40мин Хиральная ВЭЖХ Способ X3: время удерживания= 10,32	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,84 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,55 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,02 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,62 – 7,37 (m, 2H), 7,00 (q, J = 8,1, 7,4 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,24 (s, 1H), 4,12 (d, J = 19,3 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 11,4 Гц, 1H), 3,00 (q, J = 13,6, 12,4 Гц, 4H), 2,80 (t, J = 9,8 Гц, 1H), 1,25 (s, 2H).	Yp AA142 BB63
I-695		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 483,2 [M+H]+, время удерживания = 2,96мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания=	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,26 (d, J = 6,9 Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 19,8, 8,5 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 6,86 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,98 (dt, J = 13,1, 7,8 Гц, 2H), 3,82 (q, J = 7,8 Гц, 2H), 3,65 (d, J = 12,0 Гц, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,91 (dt, J = 12,0, 7,6 Гц,	Sp AA145 BB37

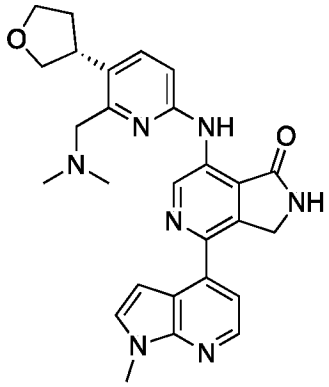
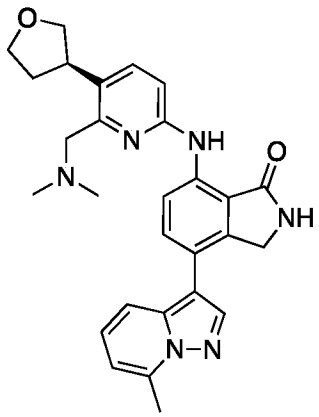
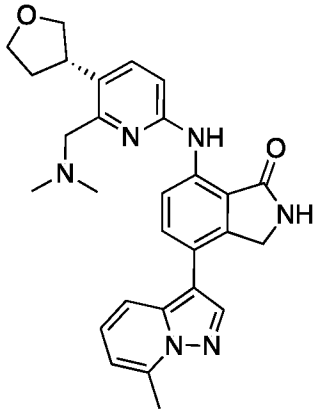
			6,83	1H).	
I-696		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 483,2 [M+H]+, время удерживания = 2,97мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,56	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (d, J = 3,6 Гц, 1H), 8,94 – 8,71 (m, 2H), 8,25 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,91 – 7,78 (m, 1H), 7,70 (ddd, J = 19,6, 9,5, 4,1 Гц, 2H), 7,13 (d, J = 6,6 Гц, 1H), 7,01 – 6,74 (m, 2H), 4,40 (d, J = 3,6 Гц, 2H), 3,98 (ddt, J = 13,1, 8,3, 4,8 Гц, 2H), 3,82 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 3,60 – 3,43 (m, 3H), 2,55 (d, J = 3,8 Гц, 3H), 2,31 – 2,17 (m, 6H), 1,90 (dd, J = 13,5, 7,7 Гц, 1H), 1,24 (s, 1H).	Sp AA145 BB37
I-697		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 558,2 [M+H]+, время удерживания = 2,93мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 10,45	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,89 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,43 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,59 – 7,37 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 8,0, 5,1 Гц, 2H), 5,21 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 4,00 (d, J = 11,3 Гц, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,57 – 3,40 (m, 3H), 2,98 (s, 2H), 2,66 (s, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 0,95 (d, J = 33,4 Гц, 6H).	Yp AA146 BB63

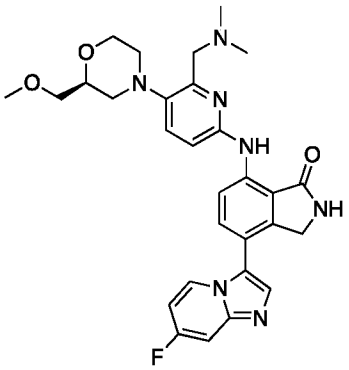
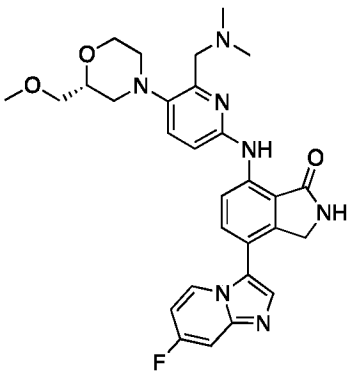
I-698		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-(2-(3-гидроксиазетидин-1-ил)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 558,2 [M+H]+, время удерживания = 2,94мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 11,32	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,69 (s, 1H), 9,62 (s, 1H), 9,40 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 9,24 (dd, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 8,83 (d, J = 3,0 Гц, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,35 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 1H), 8,27 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,80 (dq, J = 7,5, 3,0 Гц, 2H), 6,02 (s, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,95 (dq, J = 10,4, 5,8, 5,2 Гц, 2H), 4,80 (d, J = 10,7 Гц, 1H), 4,43 (dd, J = 12,4, 9,8 Гц, 1H), 4,34 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 4,25 (d, J = 11,8 Гц, 1H), 3,99 (d, J = 5,3 Гц, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,06 (s, 1H), 1,25 (s, 1H), 1,76 (d, J = 28,7 Гц, 6H).	Yp AA146 BB63
I-699		7-((6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 417,0 [M+H]+, время удерживания = 2,57мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,13 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,49-8,46 (t, J = 6Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76-7,67 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 8,56-7,53 (m, 1H), 7,00-6,96 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 2H), 6,89-6,87 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,27 (s, 6H).	ACp AA147 BB63
I-700		7-((6-((диметиламино)метил)-5-((3R,4R)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-	ЖХМС Способ J m/z = 534,2 [M+H]+, время удерживания = 2,84мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,76-8,74 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,55-7,53 (d, J = 8,8Гц, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 5,43 (bs, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,59 (bs, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,26 (bs, 2H), 2,32 (s,	Sp AA148 BB63

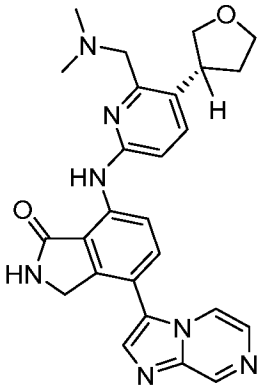
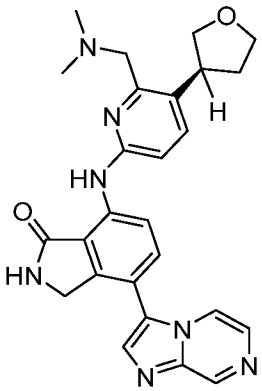
		ил)изоиндолин-1-он	Способ X6: время удерживания= 11,31	6H), 2,13 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,24 (s, 1H),	
I-701		7-((6-((диметиламино)метил)-5-((3S,4S)-4-фтор-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 534,3[M+H]+, время удерживания = 2,83мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 11,31	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,55-7,53 (d, J = 8,8Гц, 2H), 6,94-6,94 (m, 2H), 5,43 (bs, 1H), 4,39 (s, 3H), 3,59 (bs, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,26 (bs, 2H), 2,32 (s, 6H), 2,13 (s, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,24 (s, 1H),	Sp AA148 BB63
I-702		(S)-7-((6-(аминометил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 459,2[M+H]+, время удерживания = 2,65мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,64	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,61-8,59 (d, J = 8,4Гц, 2H), 8,42-8,39 (t, J = 6,4Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,73-7,67 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,56-7,53 (d, J = 9,6Гц, 1H), 7,01-6,99 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,81 (bs, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,89 (bs, 2H).	Sp AA149 BB63

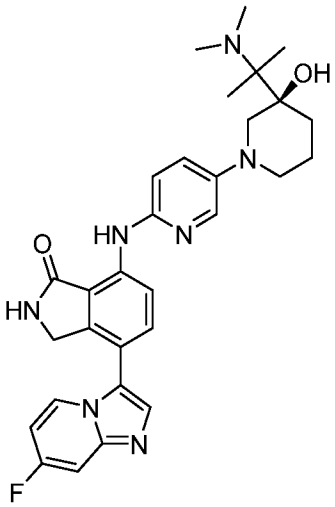
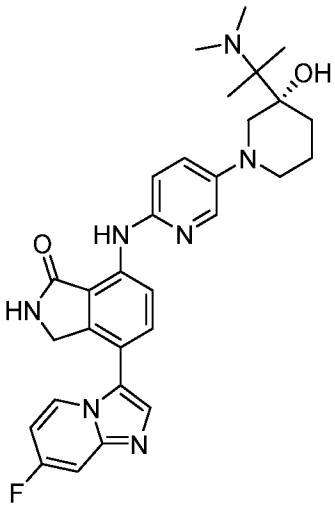
I-703		(R)-7-((6-(аминометил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 459,2[M+H]+, время удерживания = 2,64мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 8,62	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, J = 8,4Гц, 2H), 8,44-8,40 (t, J = 6,4Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,74-7,68 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,57-7,54 (d, J = 9,6Гц, 1H), 7,04-7,00 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,14 (s, 2H), 4,01-3,95 (m, 2H), 3,81 (bs, 1H), 3,57 (s, 2H), 1,89 (bs, 2H).	Sp AAA149 BB63
I-704		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,2[M+H]+, время удерживания = 3,15мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 14,65	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,77-8,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,18-8,16 (d, J = 6,8Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,72-7,68 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 6,96-6,94 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,85-6,81 (t, J = 6,8Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,82-3,81 (d, J = 7,6Гц, 2H), 3,64 (bs, 1H), 3,55-3,53 (t, J = 7,2Гц, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,90 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H).	Sp AA145 BB80
I-705		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-фтор-7-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,2[M+H]+, время удерживания = 2,99мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,19-8,18 (d, J = 6,8Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72-7,68 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 6,96-6,94 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,85-6,84 (t, J = 6,8Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,00-3,98 (m, 1H), 3,82-3,81 (d, J = 7,6Гц, 2H), 3,64	Sp AA145 BB80

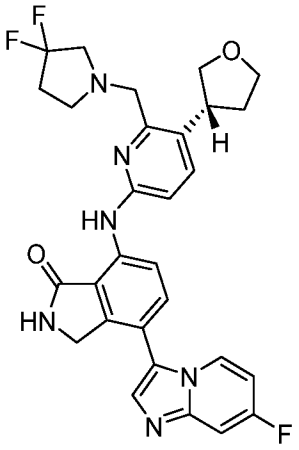
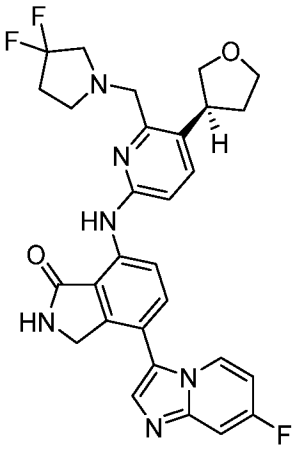
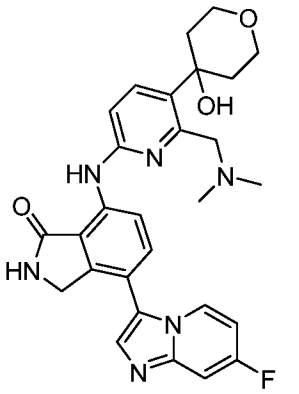
			Способ X6: время удерживания= 13,43	(bs, 1H), 3,55-3,53 (t, J = 7,2Гц, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,90 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H).	
I-706		7-((5-(4-(диметиламино)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 488,2[M+H]+, время удерживания = 2,58мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,78-8,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,42 (t, J = 6,8Гц, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 7,2Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 10Гц, 1H), 7,05-7,03 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,00-6,97 (t, J = 7,2Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (bs, 2H), 2,19 (bs, 2H), 2,06 (bs, 2H), 1,98 (s, 6H), 1,24 (s, 2H).	Xp AA150 BB63
I-707		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 484,2[M+H]+, время удерживания = 3,09 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X14: время удерживания= 10,12	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,2Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,05-7,03 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,88-6,87 (d, J = 3,2Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,55-3,51 (t, J = 7,2Гц, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).	Up AA145 BB14

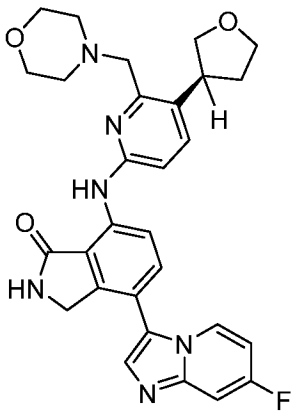
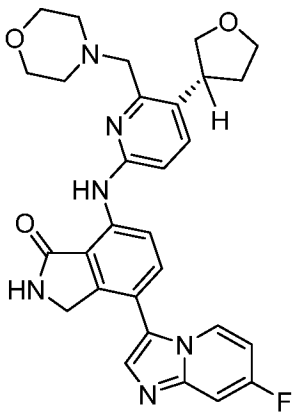
I-708		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 484,2[M+H]+, время удерживания = 3,09мин Хиральная ВЭЖХ Способ X14: время удерживания= 10,02	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,11 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,2Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,05-7,03 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,88-6,87 (d, J = 3,2Гц, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,55-3,51 (t, J = 7,2Гц, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).	Up AA145 BB14
I-709		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 483,2[M+H]+, время удерживания = 3,66мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,05	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,98 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, J = 6,8Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,70-7,66 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,29-7,25 (d, J = 7,2Гц, 1H), 6,92-6,91 (d, J = 6,4Гц, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), .83-3,78 (m, 2H), 3,63 (s, 1H), 3,53-3,50 (t, J = 7,6Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).	Sp AA145 BB90
I-710		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 483,2[M+H]+, время удерживания = 3,65мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, J = 6,8Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,70-7,66 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,29-7,25 (d, J = 7,2Гц, 1H), 6,92-6,91 (d, J = 6,4Гц, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,01-3,93 (m, 2H), .83-3,78 (m, 2H), 3,63	Sp AA145 BB90

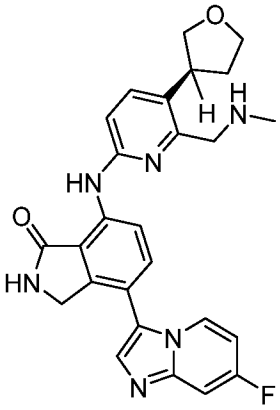
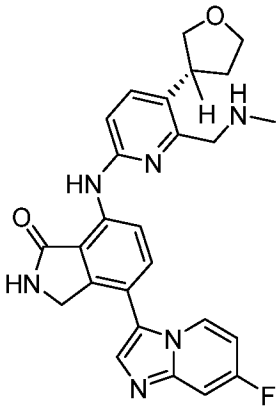
			Способ X4: время удерживания= 9,03	(s, 1H), 3,53-3,50 (t, J = 7,6Гц, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).	
I-711		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 546,2[M+H]+, время удерживания = 2,84мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,19	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,72-8,71 (d, J = 6,8Гц, 1H), 8,45-8,44 (d, J = 5,6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,0Гц, 2H), 7,58-7,52 (t, J = 11,6Гц, 1H), 6,98 (bs, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,72-3,67 (t, J = 9,2Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,15 (d, J = 7,6Гц, 1H), 3,09-3,06 (d, J = 11,2Гц, 1H), 2,80-2,78 (t, J = 10Гц, 1H), 2,67 (bs, 2H), 2,37 (s, 6H).	Sp AA151 BB63
I-712		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 546,2[M+H]+, время удерживания = 2,83мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,31	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,72-8,71 (d, J = 6,8Гц, 1H), 8,45-8,42 (d, J = 5,6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,0Гц, 2H), 7,55-7,52 (t, J = 11,6Гц, 1H), 6,98 (bs, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,72-3,67 (t, J = 9,2Гц, 2H), 3,64 (s, 1H), 3,40 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,15 (d, J = 7,6Гц, 1H), 3,09-3,06 (d, J = 11,2Гц, 1H), 2,80-2,78 (t, J = 10Гц, 1H), 2,67 (bs, 2H), 2,35 (s, 6H).	Sp AA151 BB63

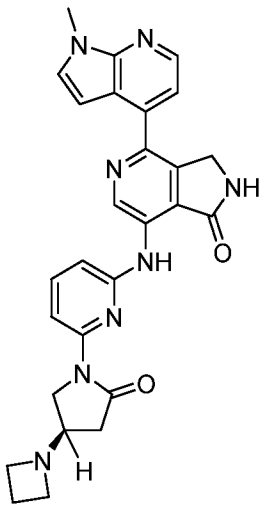
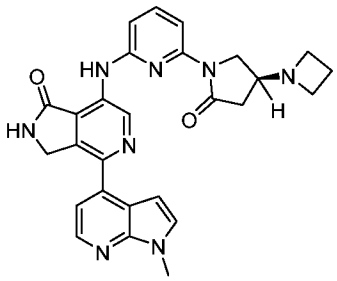
I-713		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 470,2[M+H]+, время удерживания = 2,94мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 17,33	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,82-8,79 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,50-7,49 (dd, J = 1,6Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,92-8,91 (d, J = 4,4Гц, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,68-766 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,96-6,94 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,63 (bs, 1H), 3,54-3,50 (t, J = 8Гц, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, 1H).	Sp AA145 BB61
I-714		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 470,2[M+H]+, время удерживания = 2,94 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 15,28	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 9,15 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,82-8,79 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,50-7,49 (dd, J = 1,6Гц, 1H), 8,13 (s, 1H), 8,92-8,91 (d, J = 4,4Гц, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,96-6,94 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,86-3,78 (m, 2H), 3,63 (bs, 1H), 3,54-3,50 (t, J = 8Гц, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,93-1,85 (m, 1H).	Sp AA145 BB61

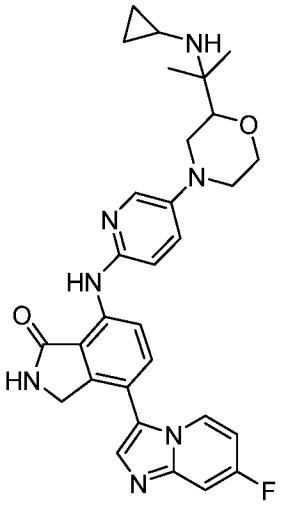
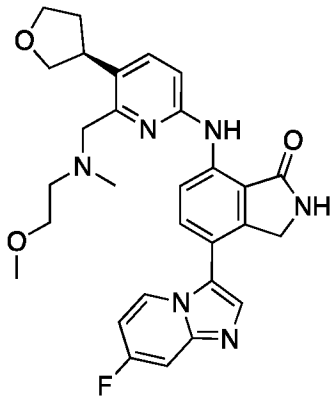
I-715		(S)-7-((5-(3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 544,3[M+H]+, время удерживания = 2,83мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 10,85	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,58-8,55 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,43-8,40 (t, J = 6Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,54-7,52 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 7,44-7,42 (d, J = 8Гц, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,00 (bs, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,69 (bs, 1H), 1,56 (bs, 1H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,05 (s, 6H).	Yp AA152 BB63
I-716		(R)-7-((5-(3-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-3-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 544,3[M+H]+, время удерживания = 2,81мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 11,41	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,85 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58-8,56 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,43-8,40 (t, J = 6Гц, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,54-7,52 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 7,44-7,42 (d, J = 8Гц, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,95 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,00 (bs, 1H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,33 (s, 6H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,69 (bs, 1H), 1,56 (bs, 1H), 1,52-1,46 (m, 1H), 1,05 (s, 6H).	Yp AA152 BB63

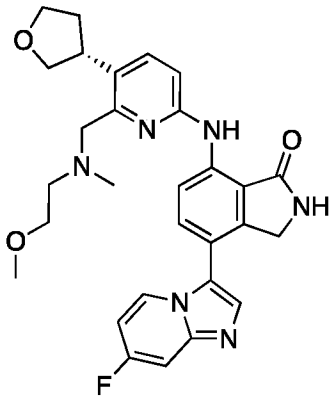
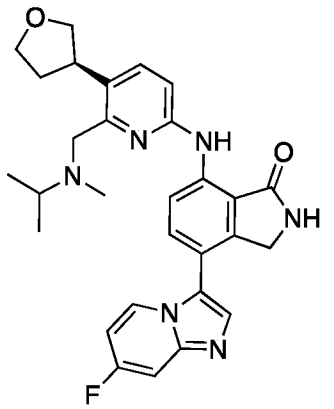
I-717		(R)-7-((6-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 549,2[M+H]+, время удерживания = 3,03мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,32	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82-8,79 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,44 (t, J = 5,6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,68 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,55-7,52 (d, J = 10Гц, 1H), 6,98-6,94 (t, J = 7,6Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98-3,89 (m, 3H), 3,77-3,71 (m, 3H), 3,57-3,53 (t, J = 7,6Гц, 1H), 2,96-2,94 (d, J = 8,4Гц, 2H), 2,78-2,77 (d, J = 5,6Гц, 2H), 2,28-2,25 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 1H).	Sp AA153 BB63
I-718		(S)-7-((6-((3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 549,2[M+H]+, время удерживания = 3,00 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 5,73	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82-8,79 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,44 (t, J = 5,6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,68 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,55-7,52 (d, J = 10Гц, 1H), 6,98-6,94 (t, J = 7,6Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,98-3,89 (m, 3H), 3,77-3,71 (m, 3H), 3,57-3,53 (t, J = 7,6Гц, 1H), 2,96-2,94 (d, J = 8,4Гц, 2H), 2,78-2,77 (d, J = 5,6Гц, 2H), 2,28-2,25 (m, 3H), 1,91-1,87 (m, 1H).	Sp AA153 BB63
I-719		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-гидрокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-	ЖХМС Способ J m/z = 517,2[M+H]+, время удерживания = 2,65мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,76-8,74 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,49-8,45 (t, J = 6,8Гц, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,77-7,73 (t, J = 8Гц, 2H), 7,55-7,53 (d, J = 10Гц, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 8,4Гц, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,83 (s, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,25 (s, 6H),	Xp AA154 BB63

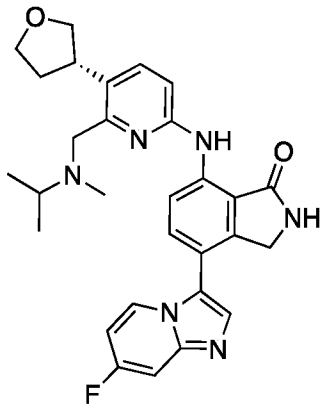
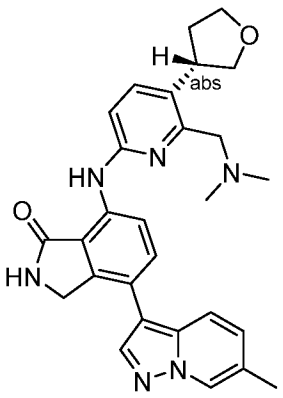
		ил)изоиндолин-1-он		1,98-1,95 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 2H).	
I-720		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(морфолинометил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,2[M+H]+, время удерживания = 2,71мин Хиральная ВЭЖХ Способ X16: время удерживания= 8,42	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, J = 8Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,99-6,94 (t, J = 8,4Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,83-3,77 (m, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,58 (s, 6H), 2,44 (bs, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,93 (bs, 1H).	Sp AA155 BB63
I-721		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(морфолинометил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,2[M+H]+, время удерживания = 2,70мин Хиральная ВЭЖХ Способ X16: время удерживания= 8,57	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, J = 8Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,99-6,94 (t, J = 8,4Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,98 (bs, 1H), 3,83-3,80 (m, 3H), 3,65 (s, 1H), 3,58 (s, 6H), 2,44 (bs, 3H), 2,34 (s, 1H), 1,91 (bs, 1H).	Sp AA155 BB63

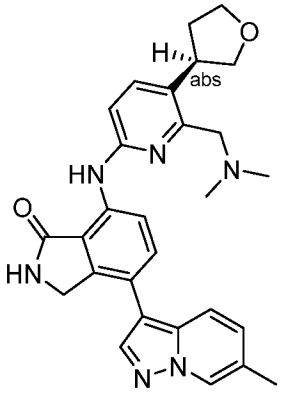
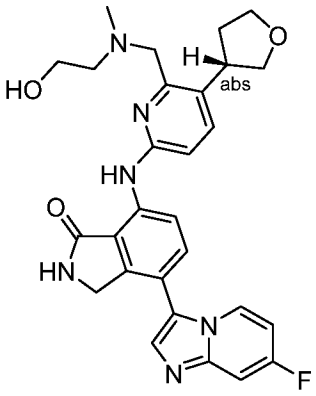
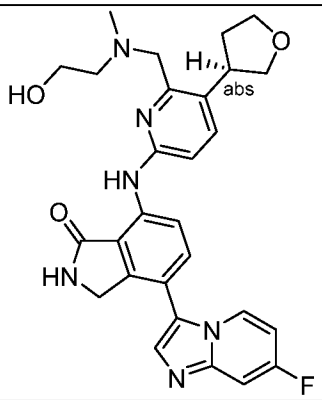
I-722		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((метиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 473,2[M+H]+, время удерживания = 2,65мин Хиральная ВЭЖХ Способ X16: время удерживания= 6,36	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,72-8,70 (d, J = 8Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,66-7,64 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,94-6,92 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,67 (d, J = 6,8Гц, 1H),3,56 (bs, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (bs, 1H), 1,90 (s, 1H).	Sp AA157 BB63
I-723		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((метиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 473,2 [M+H]+, время удерживания = 2,67мин Хиральная ВЭЖХ Способ X16: время удерживания= 6,34	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,66-7,64 (d, J = 8Гц, 1H), 7,56-7,53 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,95-6,93 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,71-3,67 (d, J = 6,8Гц, 1H),3,56 (bs, 1H), 3,35 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (bs, 1H), 1,90 (s, 1H).	Sp AA157 BB63

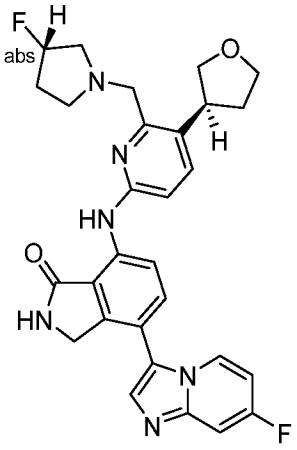
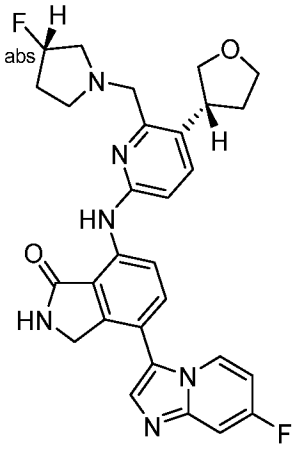
I-724		(R)-7-((6-(4-(азетидин-1-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 495,2 [M+H]+, время удержания = 3,03 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X16: время удержания= 6,77	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 9,74 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,37-8,35 (d, J = 4,4Гц, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,76-7,72 (t, J = 8Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 2,4Гц, 1H), 7,40-7,39 (d, J = 4,4Гц, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,84-6,82 (d, J = 7,6Гц, 1H), 4,72-4,70 (d, J = 7,6Гц, 2H), 4,06-4,02 (m, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,17-3,16 (d, J = 5,2Гц, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,23 (s, 1H), 1,96-1,92 (t, J = 6,4Гц, 2H).	Zp AA158 BB14
I-725		(S)-7-((6-(4-(азетидин-1-ил)-2-оксопирролидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 495,2 [M+H]+, время удержания = 3,03 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X16: время удержания= 6,77	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 9,73 (s, 1H), 9,25 (s, 1H), 8,37-8,35 (d, J = 4,4Гц, 1H), 7,82-7,80 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,76-7,72 (t, J = 8Гц, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 2,4Гц, 1H), 7,40-7,39 (d, J = 4,4Гц, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,84-6,82 (d, J = 7,6Гц, 1H), 4,72-4,70 (d, J = 7,6Гц, 2H), 4,05-4,01 (m, 1H), 3,87 (s, 4H), 3,17-3,16 (d, J = 5,2Гц, 4H), 3,08 (s, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,19 (s, 1H), 1,96-1,92 (t, J = 6,4Гц, 2H).	Zp AA158 BB14

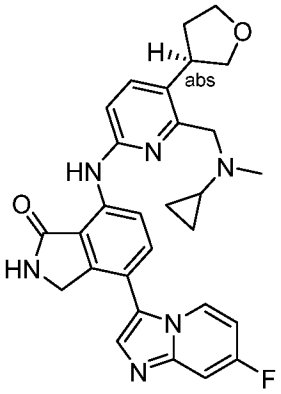
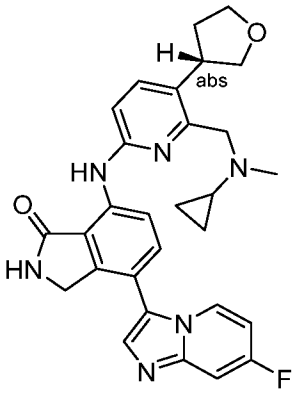
I-726		7-((5-(2-(2-(циклопропиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,2 [M+H]+, время удерживания = 2,83мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,87 (s, 1H), 9,80 (s, 1H), 8,60-8,58 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,44-8,41 (t, J = 6,8Гц, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70-7,68 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,55-7,48 (dd, J = 10Гц, 2H), 7,00-6,98 (d, J = 6,8Гц, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,04-4,01 (d, J = 10,4Гц, 1H), 3,69-3,64 (t, J = 11,2Гц, 1H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,38 (s, 4H), 2,12 (bs, 1H), 1,24 (s, 1H), 1,12-1,11 (d, J = 4,4Гц, 6H), 0,42-0,41 (d, J = 4,8Гц, 2H), 0,23 (s, 2H).	Xp AA159 BB63
I-727		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,2 [M+H]+, время удерживания = 2,81 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 12,24	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, J = 6,4Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8Гц, 1H), 7,67-7,65 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 9,2Гц, 1H), 6,98-6,93 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,58 (bs, 2H), 2,28 (bs, 1H), 2,21 (s, 2H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,23 (s, 2H).	Sp AA160 BB63

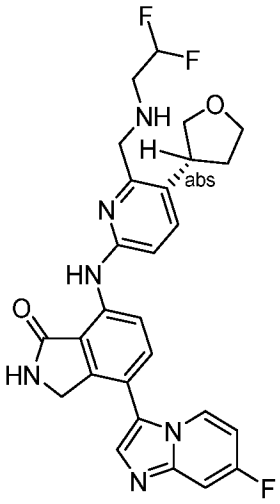
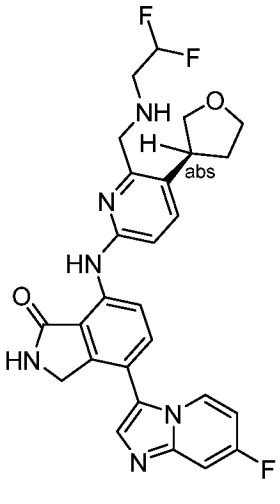
I-728		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-(((2-метоксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,2 [M+H]+, время удерживания = 2,81 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 11,71	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, J = 6,4Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8Гц, 1H), 7,67-7,66 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 9,2Гц, 1H), 6,97-6,95 (m, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,00-3,98 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,45 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,58 (bs, 2H), 2,28 (bs, 1H), 2,21 (s, 2H), 1,90-1,88 (m, 1H), 1,23 (s, 2H).	Sp AA160 BB63
I-729		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-((изопропил(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,2 [M+H]+, время удерживания = 2,86мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 7,65	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, J = 8Гц, 1H), 7,66-7,64 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 9,2Гц, 1H), 6,99-6,96 (t, J = 5,6Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,54-3,50 (t, J = 7,2Гц, 1H), 2,89-2,85 (t, J = 6,4Гц, 1H), 2,29-2,26 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,91-1,86 (dq, 1H), 1,04-1,02 (d, J = 6,4Гц, 6H).	Sp AA161 BB63

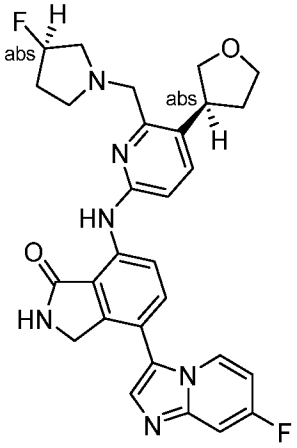
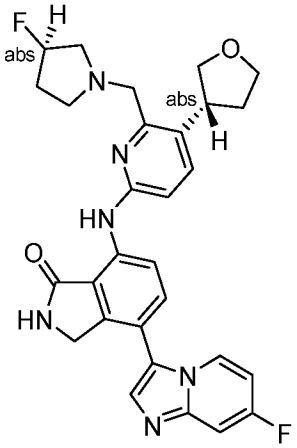
I-730		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-((изопропил(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,2 [M+H]+, время удерживания = 2,86мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 7,74	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,03 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, J = 8Гц, 1H), 7,66-7,64 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 9,2Гц, 1H), 6,99-6,96 (t, J = 5,6Гц, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,76-3,67 (m, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,54-3,50 (t, J = 7,2Гц, 1H), 2,89-2,86 (t, J = 6,4Гц, 1H), 2,28-2,26 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,93-1,86 (dq, 1H), 1,04-1,03 (d, J = 6,4Гц, 6H).	Sp AA161 BB63
I-731		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(6-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 483,2 [M+H]+, время удерживания = 3,63 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X13: время удерживания= 10,32	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,80-7,77 (d, J = 9,2Гц, 1H), 7,70-7,63 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,19-7,17 (d, J = 9,2Гц, 1H), 6,91-6,89 (t, J = 8,4Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,00-3,95 (dq, 2H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,53-3,51 (t, J = 8,8Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,91-.86 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).	Sp AA145 BB91

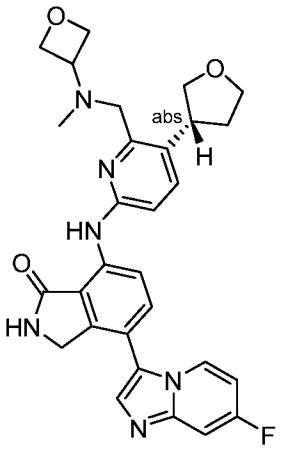
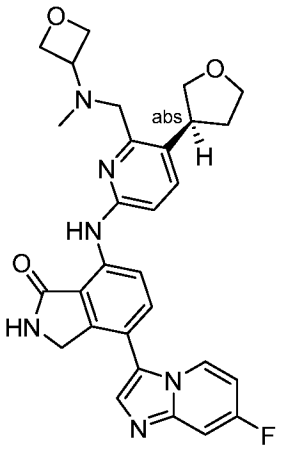
I-732		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(6-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 483,2 [M+H]+, время удерживания = 3,63 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X13: время удерживания= 12,43	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,98 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,80-7,77 (d, J = 9,2Гц, 1H), 7,70-7,63 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,19-7,17 (d, J = 9,2Гц, 1H), 6,91-6,89 (t, J = 8,4Гц, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,00-3,95 (dq, 2H), 3,83-3,78 (m, 2H), 3,62 (bs, 1H), 3,53-3,51 (t, J = 8,8Гц, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,21 (s, 6H), 1,91-.86 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).	Sp AA145 BB91
I-733		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 517,2 [M+H]+, время удерживания = 3,68 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,86	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 6,99-6,97 (d, J = 4,4Гц, 1H), 6,96 (s, 1H), 4,35 (s, 3H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,51 (bs, 4H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).	Sp AA162 BB63
I-734		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((2-гидроксиэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-	ЖХМС Способ J m/z = 517,2 [M+H]+, время удерживания = 2,67 мин Хиральная	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,67-7,65 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,54-7,51 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 6,99-6,97 (d, J = 4,4Гц, 1H), 6,93	Sp AA162 BB63

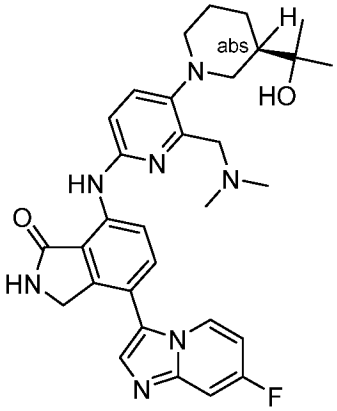
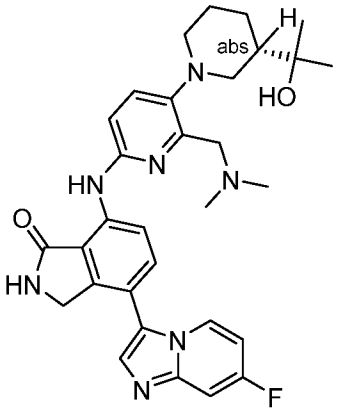
		ил)амино)изоиндолин-1-он	ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,99	(s, 1H), 4,39 (s, 3H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,62 (s, 1H), 3,51 (bs, 4H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).	
I-735		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,2 [M+H]+, время удерживания = 2,77 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 16,45	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82-8,80 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,43 (t, J = 6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,65 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,55-7,52 (d, J = 10Гц, 1H), 6,99-6,95 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,90 (m, 3H), 3,79-3,71 (s, 3H), 3,53-3,50 (t, J = 7,2Гц, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 192-1,89 (dq, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,23 (s, 1H).	Sp AA163 BB63
I-736		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,2 [M+H]+, время удерживания = 2,77 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 17,48	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82-8,80 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,43 (t, J = 6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,65 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,55-7,52 (d, J = 10Гц, 1H), 6,99-6,93 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,90 (m, 3H), 3,79-3,71 (s, 3H), 3,53-3,50 (t, J = 7,2Гц, 1H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,38-2,30 (m, 2H), 192-1,89 (dq, 1H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,23 (s, 1H).	Sp AA163 BB63

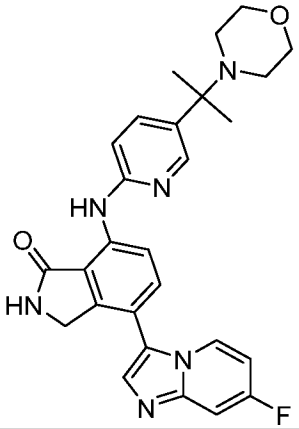
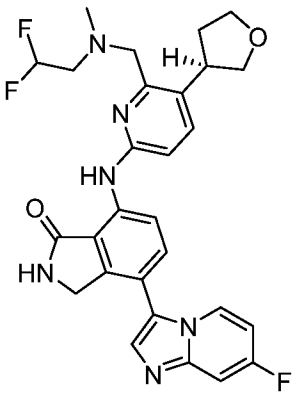
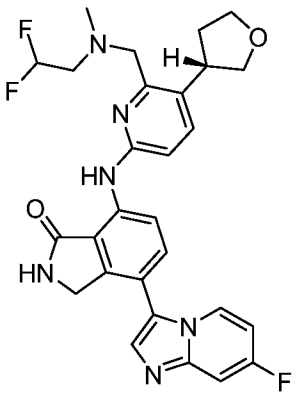
I-737		(R)-7-((6-((циклопропил(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 513,2 [M+H]+, время удерживания = 2,84 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 7,87	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82-8,80 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,64-7,62 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 4H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,71-3,67 (t, J = 7,6Гц, 1H), 4,51-4,42 (dq, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 0,44-0,42 (d, J = 6,4Гц, 2H), 0,32-0,30 (m, 2H).	Sp AA164 BB63
I-738		(S)-7-((6-((циклопропил(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 513,2 [M+H]+, время удерживания = 2,83 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 8,04	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82-8,80 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,64-7,62 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 7,6Гц, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,97-3,90 (m, 4H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,71-3,67 (t, J = 7,6Гц, 1H), 4,51-4,42 (dq, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,90-1,83 (m, 2H), 0,44-0,42 (d, J = 6,4Гц, 2H), 0,32-0,30 (m, 2H).	Sp AA164 BB63

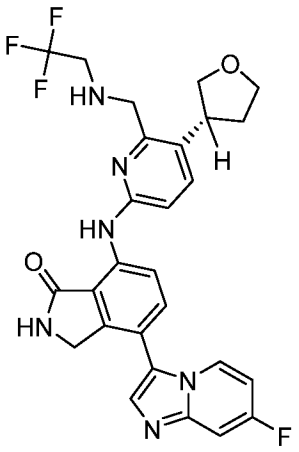
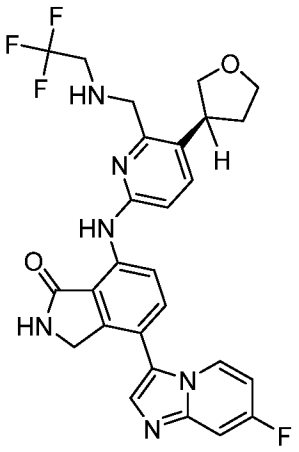
I-739		(R)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 523,2 [M+H]+, время удерживания = 2,73 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 12,59	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,71-8,69 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,44-8,42 (t, J = 6Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72-7,65 (dd, J = 8,8Гц, 2H), 7,57-7,56 (d, J = 2,4Гц, 1H), 7,02-7,00 (t, J = 2,4Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 4H), 3,84-3,79 (dq, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,58-3,54 (t, J = 8Гц, 1H), 2,99-2,98 (d, J = 3,6Гц, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,94-1,85 (t, J = 6Гц, 1H), 1,24 (s, 2H).	ADp AA165 BB63
I-740		(S)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 523,2 [M+H]+, время удерживания = 2,73 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 12,63	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,64-8,62 (d, J = 8Гц, 1H), 8,44-8,40 (t, J = 6Гц, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,71-7,67 (dd, J = 8,8Гц, 2H), 7,57-7,56 (d, J = 2,4Гц, 1H), 7,03-7,00 (t, J = 2,4Гц, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,84-3,79 (dq, 1H), 3,67-3,63 (m, 1H), 3,58-3,54 (t, J = 8Гц, 1H), 2,99-2,98 (d, J = 3,6Гц, 2H), 2,35-2,26 (m, 1H), 1,94-1,85 (t, J = 6Гц, 1H), 1,24 (s, 2H).	ADp AA165 BB63

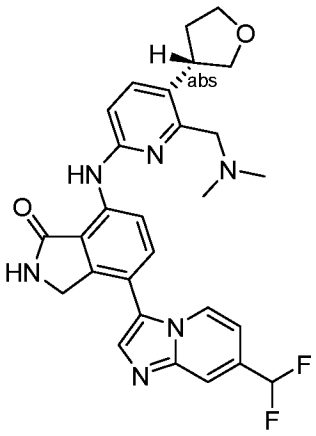
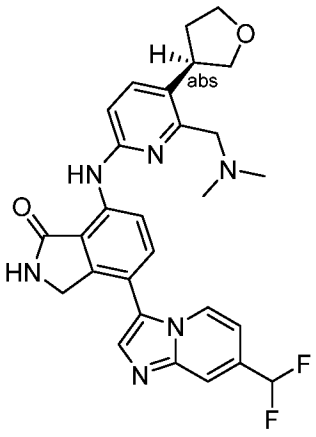
I-741		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,2 [M+H]+, время удерживания = 2,80 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 7,84	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82-8,80 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,43 (t, J = 6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,65 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,55-7,53 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,78-3,72 (m, 3H), 3,55-3,51 (t, J = 8Гц, 1H), 2,88-2,81 (dq, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,24 (s, 1H).	Sp AA166 BB63
I-742		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((R)-3-фторпирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,2 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 7,96	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,83-8,81 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 6Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74-7,66 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,56-7,53 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 5,28 (bs, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,78-3,72 (m, 3H), 3,55-3,51 (t, J = 8Гц, 1H), 2,88-2,81 (dq, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,42-2,34 (m, 2H), 1,93-1,90 (m, 2H), 1,24 (s, 1H).	Sp AA166 BB63

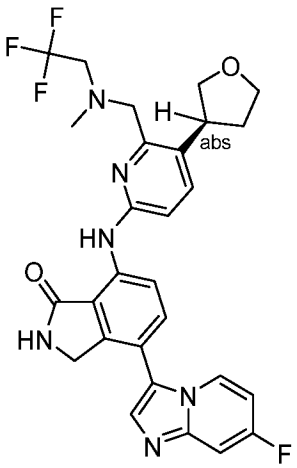
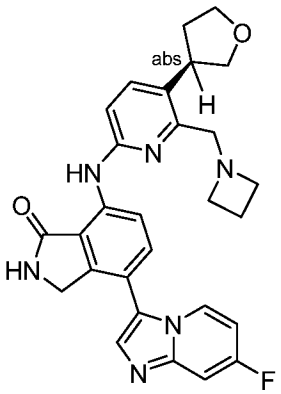
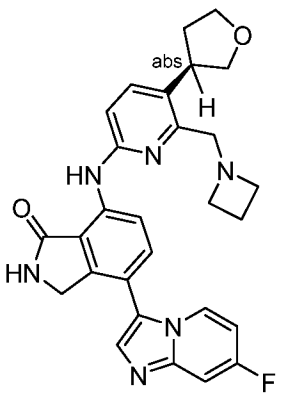
I-743		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,2 [M+H]+, время удерживания = 2,72 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X11: время удерживания= 18,81	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77-8,76 (d, J = 3,6Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,73 (dd, J = 3,6Гц, 1H), 7,69-7,66 (dd, J = 3,6Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 9,6Гц, 1H), 6,97-6,95 (t, J = 3,2Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,35-4,34 (d, J = 3,2Гц, 2H), 4,05-4,03 (t, J = 4Гц, 1H), 3,99-3,97 (t, J = 4Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,58-3,52 (t, J = 6,8Гц, 3H), 3,35-3,34 (d, J = 3,6Гц, 1H), 2,35-2,33 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,93-1,91 (m, 2H).	Sp AA167 BB63
I-744		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((метил(оксетан-3-ил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,2 [M+H]+, время удерживания = 2,73 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X11: время удерживания= 13,49	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, J = 3,6Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,73 (dd, J = 3,6Гц, 1H), 7,68-7,66 (dd, J = 3,6Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 9,6Гц, 1H), 6,97-6,95 (t, J = 3,2Гц, 1H), 6,94 (s, 1H), 4,47 (bs, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,35-4,34 (d, J = 3,2Гц, 2H), 4,05-4,03 (t, J = 4Гц, 1H), 3,99-3,97 (t, J = 4Гц, 1H), 3,64 (s, 1H), 3,58-3,52 (t, J = 6,8Гц, 3H), 3,35-3,34 (d, J = 3,6Гц, 1H), 2,35-2,33 (s, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,93-1,91 (m, 2H).	Sp AA167 BB63

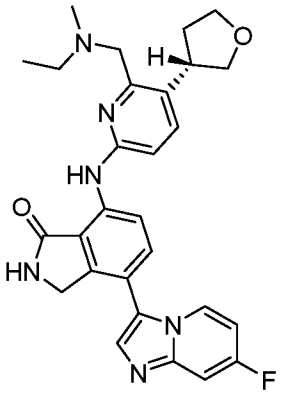
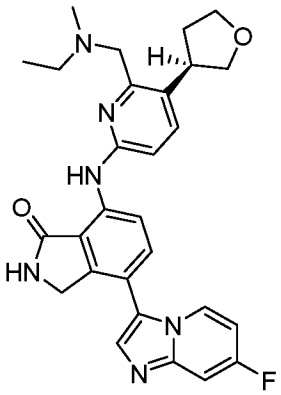
I-745		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 558,3 [M+H]+, время удерживания = 3,16 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 11,05	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,01 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, J = 3,6Гц, 1H), 8,45-8,42 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,72-7,70 (dd, J = 8Гц, 1H), 7,59-7,54 (dd, J = 6,8Гц, 2H), 7,01-6,98 (t, J = 6,4Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,19 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,39 (bs, 6H), 1,88-1,86 (d, J = 10,4Гц, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,62 (bs, 2H), 1,10-1,08 (d, J = 7,2Гц 6H), 0,07-0,06 (d, J = 3,6Гц, 3H).	Sp AA168 BB63
I-746		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(3-(2-гидроксипропан-2-ил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 558,3 [M+H]+, время удерживания = 3,15 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 11,29	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,02 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, J = 3,6Гц, 1H), 8,44-8,40 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72-7,65 (dd, J = 8Гц, 1H), 7,57-7,54 (dd, J = 6,8Гц, 2H), 7,02-6,99 (t, J = 6,4Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,22 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,39 (bs, 6H), 1,88-1,86 (d, J = 10,4Гц, 1H), 1,80 (s, 1H), 1,62 (bs, 2H), 1,10-1,08 (d, J = 7,2Гц 6H), 0,07-0,06 (d, J = 3,6Гц, 3H).	Sp AA168 BB63

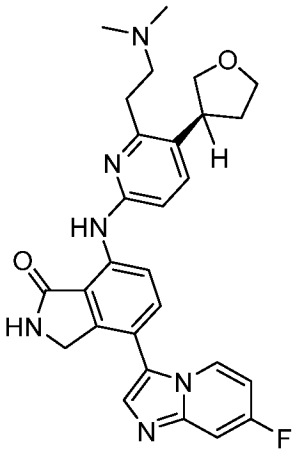
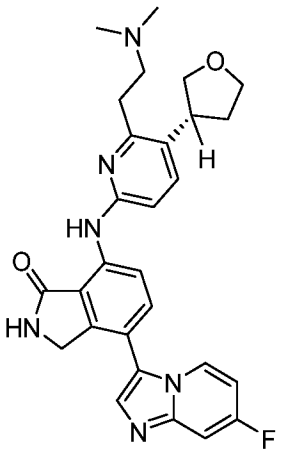
I-747		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(2-морфолинопропан-2-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 487,2 [M+H]+, время удерживания = 2,93мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,75-8,73 (d, J = 8Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25-8,23 (d, J = 6,4Гц 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83-7,73 (dd, J = 8Гц, 2H), 7,24-7,19 (t, J =8Гц, 1H), 6,99-6,97 (d, J =8Гц, 1H), 6,91 (bs, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,56 (bs, 4H), 2,39 (bs, 4H), 1,33 (s, 6H).	ACp AA169 BB63
I-748		(R)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 537,2 [M+H]+, время удерживания = 2,96 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 11,37	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77-8,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,4Гц 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,67 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,55-7,52 (d, J =10Гц, 1H), 6,99-6,95 (t, J =7,2Гц, 2H), 6,12 (bs, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,97 (dq, 2H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,54-3,50 (t, J =7,2Гц, 1H), 2,87-2,86 (td, J =3,6Гц, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).	ADp AA170 BB63
I-749		(S)-7-((6-(((2,2-дифторэтил)(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 537,2 [M+H]+, время удерживания = 2,96 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания=	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77-8,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,4Гц 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,67 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,55-7,52 (d, J =10Гц, 1H), 6,99-6,95 (t, J =7,2Гц, 2H), 6,12 (bs, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,97 (dq, 2H), 3,83-3,75 (m, 4H), 3,54-3,50 (t, J =7,2Гц, 1H), 2,87-2,86 (td, J =3,6Гц, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,92-1,83 (m, 1H), 1,23 (s, 1H).	ADp AA170 BB63

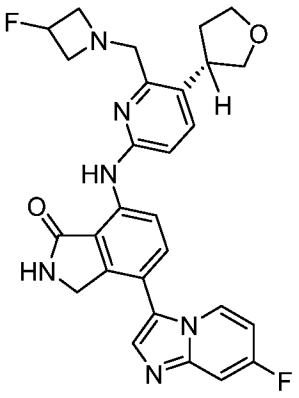
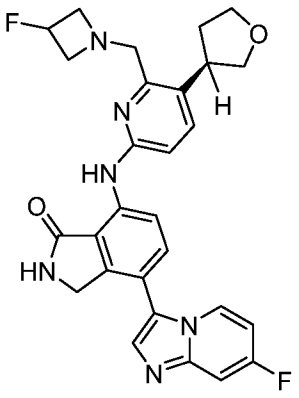
			10,85		
I-750		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(тетрагидрофуран-3-ил)-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 541,2 [M+H]+, время удерживания = 3,29 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 10,97	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,43-8,42 (d, J = 1,6Гц 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,65 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,56-7,53 (dd, J =2,4Гц, 1H), 7,02-6,98 (dt, J =2,8Гц, 1H), 6,94 (bs, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,02-3,97 (m, 3H), 3,84-3,78 (dq, 1H), 3,68-3,64 (t, J =7,2Гц, 1H), 3,58-3,55 (t, J =7,6Гц, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,93-2,90 (t, J=6,4Гц, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,94-1,85 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).	ADp AA171 BB63
I-751		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((5-(тетрагидрофуран-3-ил)-6-(((2,2,2-трифторэтил)амино)метил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 541,2 [M+H]+, время удерживания = 3,30 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 10,89	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,70-8,68 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,44-8,41 (d, J = 1,6Гц 1H), 7,84 (s, 1H), 7,71-7,65 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,56-7,54 (dd, J =2,4Гц, 1H), 7,02-6,98 (dt, J =2,8Гц, 1H), 6,94 (bs, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02-3,97 (m, 3H), 3,84-3,78 (dq, 1H), 3,68-3,64 (t, J =7,2Гц, 1H), 3,58-3,55 (t, J =7,6Гц, 1H), 3,44-3,39 (m, 2H), 2,93-2,90 (t, J=6,4Гц, 1H), 2,34-2,26 (m, 1H), 1,92-1,87 (m, 1H), 1,24 (s, 1H).	ADp AA171 BB63

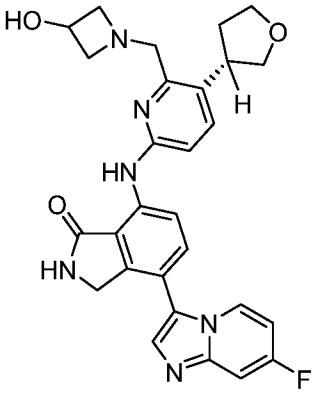
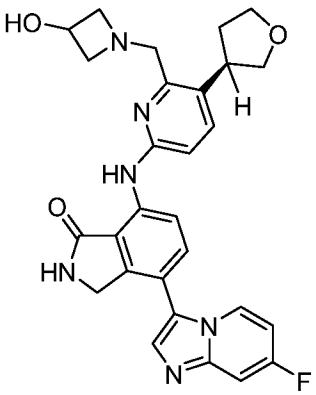
I-752		(S)-4-(7-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 519,2 [M+H]+, время удерживания = 3,04 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 10,70	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,81-8,79 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,55-8,53 (d, J = 7,2Гц 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J =8,8Гц, 1H), 7,69-7,66 (d, J =8,8Гц, 1H), 7,09-7,07 (d, J =6,4Гц, 1H), 6,97-6,95 (d, J=8,8Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,84-3,79 (dq, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,55-3,51 (t, J=7,6Гц, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,24 (s, 2H).	Sp AA145 BB84
I-753		(R)-4-(7-(дифторметил)имидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 519,2 [M+H]+, время удерживания = 3,06 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 10,27	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,77-8,75 (d, J = 7,6Гц, 1H), 8,54-8,52 (d, J = 7,2Гц 1H), 8,00 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J =8,8Гц, 1H), 7,69-7,66 (d, J =8,8Гц, 1H), 7,09-7,07 (d, J =6,4Гц, 1H), 6,97-6,95 (d, J=8,8Гц, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,84-3,79 (dq, 3H), 3,63 (s, 1H), 3,55-3,51 (t, J=7,6Гц, 3H), 2,22 (s, 6H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,24 (s, 2H).	Sp AA145 BB84

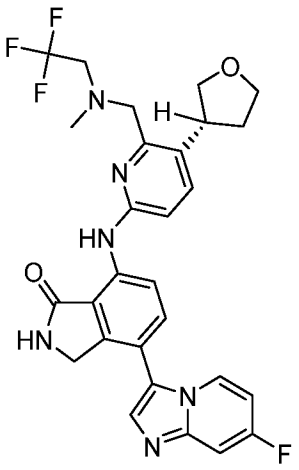
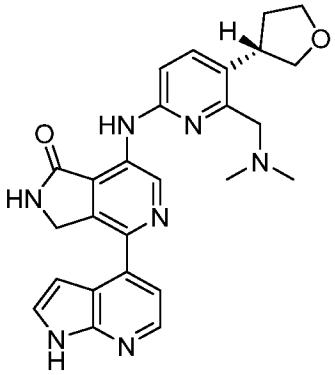
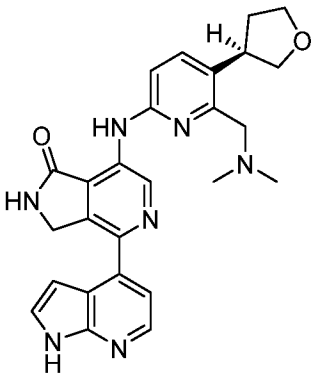
I-754		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 555,2 [M+H]+, время удерживания = 4,03мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,77-8,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,45-8,43 (t, J = 5,6Гц 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74-7,68 (dd, J=8,8Гц, 2H), 7,56-7,55 (d, J =2Гц, 1H), 6,99-6,97 (t, J =2,4Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,00-3,90 (m, 2H), 3,87-3,81 (dq, 2H), 3,78-3,72 (s, 2H), 3,55-3,52 (t, J =8Гц, 1H), 2,42 (s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 2H), 1,93-1,89 (m, 1H).	ADp AA171 BB63
I-755		(R)-7-((6-(азетидин-1-илметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 499,7 [M+H]+, время удерживания = 1,23 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X5: время удерживания= 11,52	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,85-8,83 (m, 2H), 8,48-8,44 (t, J = 6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,64-7,62 (d, J =8,8Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J =2,4Гц, 1H), 6,99-6,98 (td, J =2,8Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,96-3,93 (dq, 2H), 3,77-3,72 (m, 3H), 3,55-3,52 (t, J = 8Гц, 2H), 3,24-3,18 (m, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,03-2,00 (t, J=6,4Гц, 3H), 1,24 (s, 1H).	Sp AA173 BB63
I-756		(R)-7-((6-(азетидин-1-илметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 499,2 [M+H]+, время удерживания = 2,78 мин Хиральная ВЭЖХ Способ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,85-8,83 (m, 2H), 8,48-8,44 (t, J = 6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,64-7,62 (d, J =8,8Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J =2,4Гц, 1H), 6,99-6,98 (td, J =2,8Гц, 1H), 6,90 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,96-3,93 (dq, 2H), 3,77-3,72 (m, 3H), 3,55-3,52 (t, J =	Sp AA173 BB63

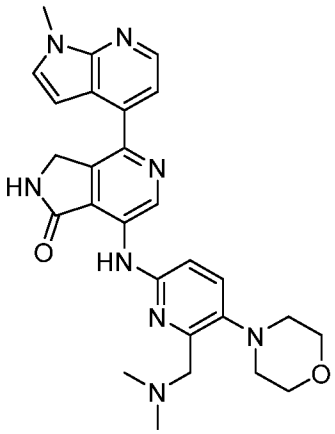
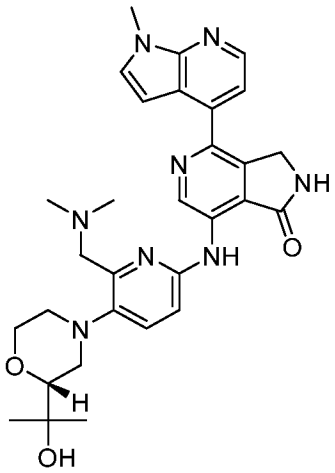
			X5: время удержания= 13,55	8Гц, 2H), 3,24-3,18 (m, 3H), 2,32-2,28 (m, 1H), 2,03-2,00 (t, J=6,4Гц, 3H), 1,24 (s, 1H).	
I-757		(S)-7-((6-((этил(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,6 [M+H]+, время удерживания = 2,86 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 7,97	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, J = 6Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,67-7,65 (d, J =8,8Гц, 1H), 7,54-7,51 (dd, J =2,4Гц, 1H), 6,99-6,97 (t, J =2,4Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,85-3,77 (dq, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,54-3,50 (t, J = 7,6Гц, 2H), 2,33-2,30 (s, 2H), 1,91-1,86 (dq, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,05-1,02 (t, J = 6,4Гц, 3H).	Sp AA174 BB63
I-758		(R)-7-((6-((этил(метил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,6 [M+H]+, время удерживания = 2,86 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 8,18	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, J = 6Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, J=8,4Гц, 1H), 7,67-7,65 (d, J =8,8Гц, 1H), 7,54-7,51 (dd, J =2,4Гц, 1H), 6,99-6,97 (t, J =2,4Гц, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,85-3,77 (dq, 3H), 3,60 (s, 1H), 3,57 (s, 1H), 3,54-3,50 (t, J = 7,6Гц, 2H), 2,33-2,30 (s, 2H), 1,91-1,86 (dq, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,05-1,02 (t, J = 6,4Гц, 3H).	Sp AA174 BB63

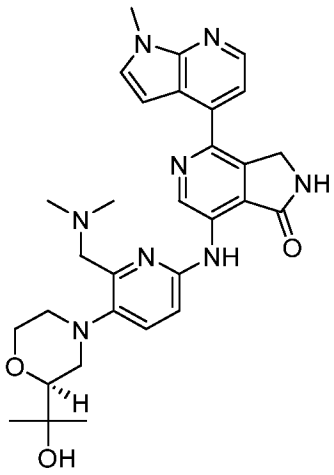
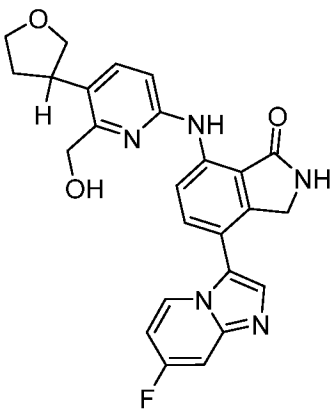
I-759		(S)-7-((6-(2-(диметиламино)этил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,6 [M+H]+, время удерживания = 2,87 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,20	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,44 (t, J = 7,6, 5,7 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,64 – 7,49 (m, 1H), 7,0-6,9(m, J = 7,6, 1H), 6,86-6,84 (d, J = 8,5 Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,85-379 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 3,57-3,56 (d, J = 6,3 Гц, 2H), 2,97 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,68-2,64 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,90-1,83 (m, 1H).	Sp AA175 BB63
I-760		(R)-7-((6-(2-(диметиламино)этил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,6 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,33	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 8,45-8,42 (d, J = 7,7, Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74-7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1H), 7,61 – 7,58 (d, 2H), 7,54-7,51 (d, J = 7,5, Гц, 1H), 7,0-6,95 (m, 1H),6,86-6,84(d, J=8Гц, 1H) 4,39 (s, 2H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,85-3,79 (m, 1H), 3,61 – 3,50 (m, 2H), 2,98-2,94 (dd, J = 9,1, 6,3 Гц, 2H), 2,68-2,64 (t, J = 8,7, 6,7 Гц, 1H), 2,35 (d, J =4,6 Гц, 2H), 2,24 (s, 6H), 1,92-1,85 (m, J = 14,7, 1H).	Sp AA175 BB63

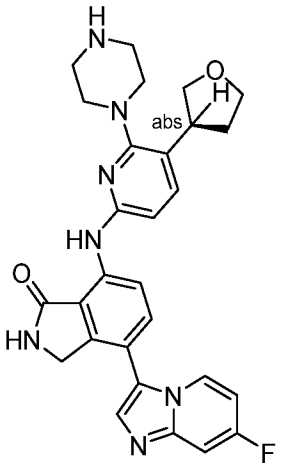
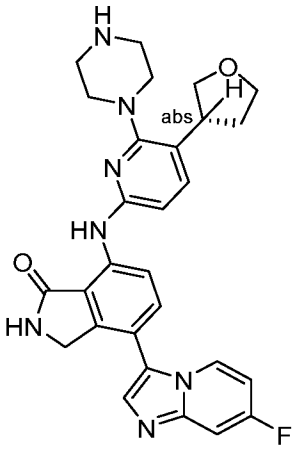
I-761		(S)-7-((6-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,6 [M+H]+, время удерживания = 2,81 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 7,72	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,84 – 8,81 (t, J=12Гц, 2H), 8,47-8,44 (t, J=12Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55-7,56 (d, J =4 Гц, 1H), 7,53-7,52 (d, J =4 Гц, 1H), 7,01 – 6,92 (m, 3H), 5,28 – 5,27 (d, 1H),5,14-5,13(d, J=4Гц, 1H) 4,40 (s, 1H), 4,00 (t, J = 7,7 Гц, 2H), 4,02 – 3,87 (m, 2H), 3,85 (d, J = 16,0 Гц, 1H), 3,84 – 3,61 (m, 3H), 3,57 (dt, J = 21,0, 7,5 Гц, 1H), 3,31 (s, 6H), 3,24 (s, 1H), 2,29 (s, 1H), 1,92 – 1,88 (m, 1H)1,24 (S, 1H).	Sp AA176 BB63
I-762		(R)-7-((6-((3-фторазетидин-1-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,7 [M+H]+, время удерживания = 2,84 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 7,62	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,84 – 8,80 (t, J=16Гц, 2H), 8,47-8,43 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,55 – 7,54 (d, J=4Гц 1H), 7,52-751(d, J=4Гц 1H), 6,98 – 6,97 (d, J=4Гц, 2H), 5,27-5,25 (t, J=8Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 4,04 – 3,75 (m, 4H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 3,63 (s, 1H), 3,58 – 3,49 (m, 1H), 3,30 (d, J = 10,0 Гц, 1H), 3,23 (s, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,36 (d, J = 13,6 Гц, 1H), 1,24 (d, J =4,0 Гц, 1H).	Sp AA176 BB63

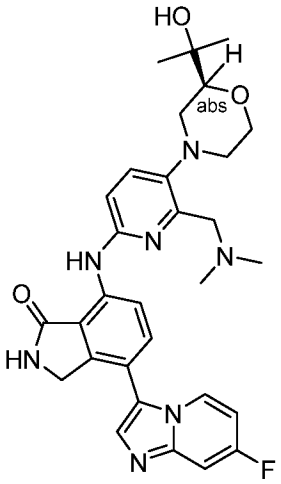
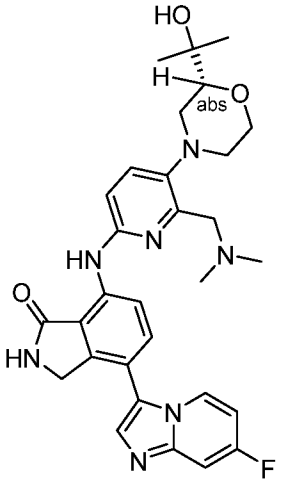
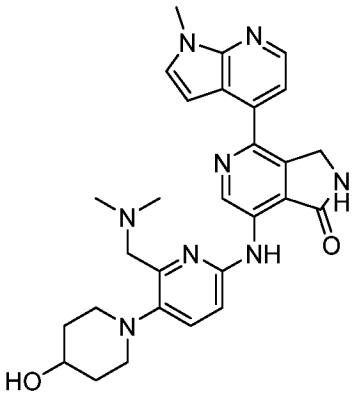
I-763		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 514,5 [M+H]+, время удерживания = 2,79 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,55	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,84 – 8,81 (t, J=12Гц, 2H), 8,47 – 8,44 (t, J=12Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64-7,61 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55-7,52 (t, J =12Гц, 2H), 7,03 – 6,88 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 2H), 3,86 – 3,76 (m, 2H), 3,71 (q, J = 6,6, 5,5 Гц, 2H), 3,51 (m, 7,1 Гц, 2H), 3,31 (s, 1H), 2,93-2,90 (t, J = 6,6 Гц, 2H), 2,29-2,25(t, J=16Гц, 2H) 1,93 – 1,86 (m, 2H), 1,24 (s, 1H), 0,85 (s, 1H)	Sp AA177 BB63
I-764		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((3-гидроксиазетидин-1-ил)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 514,6 [M+H]+, время удерживания = 2,80 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,12	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,84 – 8,82 (d, J=8Гц, 2H), 8,47 – 8,44 (t, J=8Гц 2H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,64-7,61 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 10,1, 2,7 Гц, 2H), 6,99-6,96 (Q ,J=16Гц 1H), 6,92-6,90(d, J=8Гц, 1H) 5,30 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 2H), 3,86 – 3,76 (m, 2H), 3,71 (q, J = 6,5, 5,3 Гц, 2H), 3,51 (dt, J = 18,2, 6,8 Гц, 2H), 2,93-2,90 (t, J = 6,6 Гц, 1H), 2,30-2,29 (dt, J = 8,0Гц, 1H), 1,91-1,86 (m, 1H), 1,24 (s, 4H), 0,89-085 (dq, J =16Гц, 2H)	Sp AA177 BB63

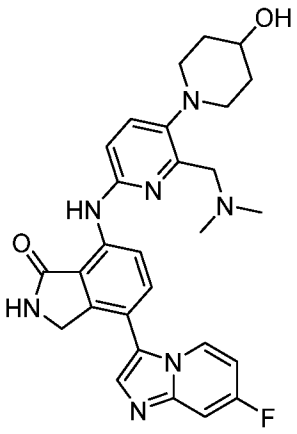
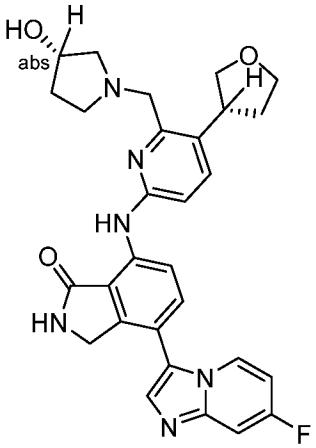
I-765		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((метил(2,2,2-трифторэтил)амино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 555,2 [M+H]+, время удерживания = 4,03 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,81	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,08 (S, 1 H), 8,87 (s, 1 H), 8,77-8,75 (d, J=8,4Гц, 1H), 8,47-8,43 (t, J=6,4Гц, 1H), 7,84 (s,1H), 7,71-7,70 (d, J=2,8Гц, 2H), 7,56-7,53 (m, 1H), 6,99-6,97 (m, 2H), 4,50 (s, 2H), 3,98-3,92 (m, 4H), 3,81-3,69 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,86-1,80 (m, 1H), 1,91(m, 1H)1,24 (bs, 1H).	ADp AA171 BB63
I-766		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 470,0 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 11,10	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) 10,12 (s, 1H), 9,69 (s, 2H), 9,222(S, 1H), 8,31-8,30 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 7,53 (S, 1H), 7,36-7,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,05-7,03 (d, J = 8,3 Гц, 1H), 6,87 (d, J = 3,4 Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,99 (q, J = 9,2, 8,6 Гц, 2H), 3,82 (q, J = 8,0 Гц, 2H), 3,67 (d, J = 12,3 Гц, 1H), 3,58 (s, 1H), 3,54 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,91 (s, 1H).	Up AA145 BB16
I-767		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-	ЖХМС Способ J m/z = 470,0 [M+H]+, время удерживания = 2,90 мин Хиральная ВЭЖХ	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,75 (s, 1H), 10,12 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,32-8,30 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54-7,52 (t, J = 3,0 Гц, 1H), 7,36-7,35 (d, J = 5,0 Гц, 1H), 7,06-7,04 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 6,87-6,86 (dd, J = 3,4, 1,9 Гц, 1H), 4,72 (s, 2H),	Up AA145 BB16

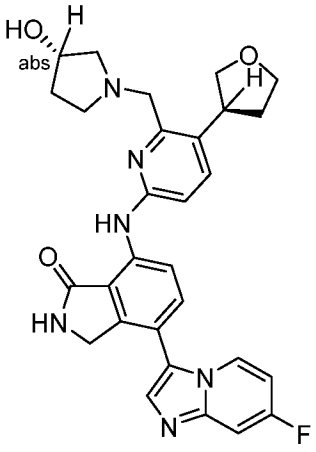
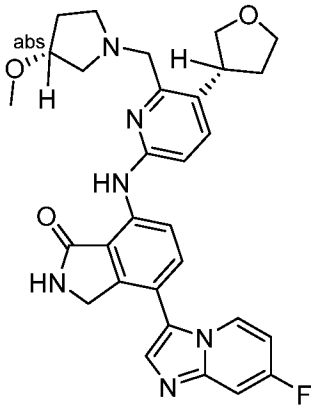
		c]пиридин-1-он	Способ X6: время удерживания= 11,24	4,05 – 3,93 (m, 2H), 3,83 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,31 (d, J = 10,3 Гц, 1H), 2,46 (s, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,25 (s, 6H), 1,91 (dd, J = 12,4, 7,6 Гц, 1H).	
I-768		7-((6-((диметиламино)метил)-5-морфолинопиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 499,2 [M+H]+, время удерживания = 3,14мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (S, 1H), 9,68(S, 1H), 9,21(S, 1H), 8,36-8,35(d, J=4Гц, 1H), 7,63-7,51(m, 2H), 7,39-7,38(d, J=4Гц, 1H), 7,08-7,06(d, J=8Гц, 1H), 6,88-6,87(d, J=4Гц, 1h), 4,71(S, 1H), 3,82(S, 3H), 3,77(S, 6H), 2,96(S, 5H), 2,41(S, 6H)	Up AA144 BB14
I-769		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 557,2 [M+H]+, время удерживания = 3,21 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X17: время удерживания= 6,42	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,08 (S, 1H), 9,68(S, 1H), 9,21(S, 1H), 8,36-8,35(d,J =8Гц, 1H), 7,64-7,58(m, 2h), 7,39-7,38(d, J= 4Гц, 1H), 7,08-7,06 (d, J=8Гц, 1H), 4,71(S, 1H), 4,39(S, 1H), 3,98-3,95(d, J=12Гц, 2H), 3,88(s, 3H), 3,74-3,69(t, J=15Гц, 2H), 3,41-3,38(m, 2H),3,29-3,24(m, 2H), 3,11-3,08(d, J=12Гц, 2h), 2,77-2,72(t, J=15Гц, 1H), 2,65-2,59(t, J=18Гц, 1H), 2,39(S, 6H), 1,18-1,08(m, 8H), 0,86(S, 2H)	Up AA178 BB14

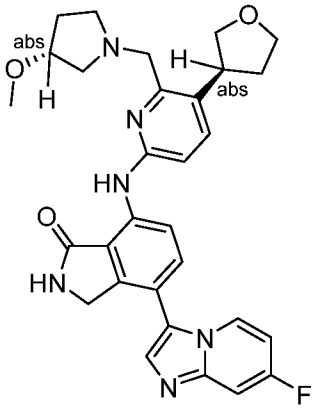
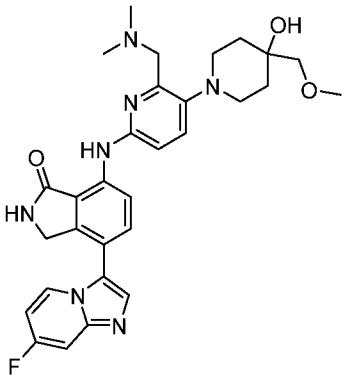
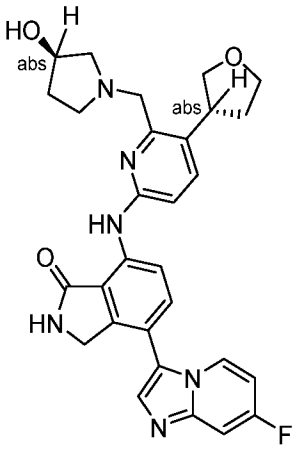
I-770		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 557,2 [M+H]+, время удерживания = 3,22 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X17: время удерживания= 6,48	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (S, 1H), 9,69(S, 1H), 9,22(S, 1H), 8,37-8,35(d, J =8Гц 1H), 7,66-7,58(m, 2h), 7,39-7,38(d, J= 4Гц, 1H), 7,10-7,08 (d, J=8Гц, 1H), 6,88-6,87(d, J=8Гц,1H), 4,71(S, 1H), 4,40(S, 1H), 3,98-3,95(d, J=12Гц, 2H), 3,88(s, 3H), 3,74-3,69(t, J=15Гц, 2H), 3,41-3,38(m, 2H),3,29-3,24(m, 2H), 3,11-3,08(d, J=12Гц, 2h), 2,77-2,72(t, J=15Гц, 1H), 2,65-2,59(t, J=18Гц, 1H), 2,34(S, 6H), 1,15-1,08(m, 8H).	Up AA178 BB14
I-771		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(гидроксиметил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 460,0 [M+H]+, время удерживания = 3,00мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,79-8,77 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,48-8,44 (t, J = 7,7, 5,6 Гц, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75-7,73 (dd, J = 24,7, 8,5 Гц, 2H), 7,56-7,52 (dd, J = 10,0, 2,8 Гц, 1H), 6,99 (td, J = 8,7, 8,1, 3,8 Гц, 2H), 5,23 (S, 1H), 4,70 – 4,63 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,05 – 3,93 (m, 2H), 3,77 (dq, J = 38,3, 7,5 Гц, 1H), 3,61 – 3,51 (m, 2H), 2,31 (ddq, J = 12,5, 8,0, 4,7 Гц, 1H), 1,92 (dq, J = 12,4, 7,7 Гц, 1H).	V AA180 BB63

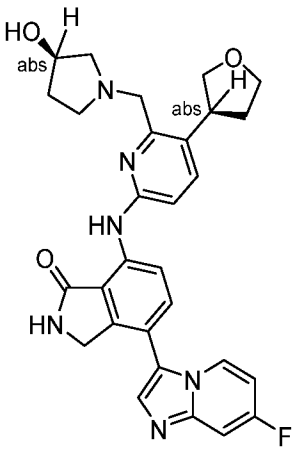
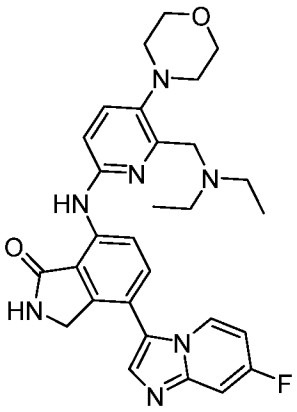
I-772		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(пиперазин-1-ил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 514,1 [M+H]+, время удерживания = 2,86 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X8: время удерживания= 14,94	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05(S, 1H), 8,86(S, 1H), 8,70-8,63(dd, 1H), 8,45(S, 1H), 7,84(S, 1H), 7,74-7,72(d, J=8Гц, 1H), 7,62-7,60(d, J=8Гц, 1H), 7,55-7,53(d, J=8Гц, 1H), 6,99(S, 1H), 6,69-6,67(d, J=8,3Гц,2H), 4,40(s, 2H), 4,06-4,02(t, J=12,3Гц, 2H), 3,82-3,80(d, J=8,5Гц, 2H), 3,62-3,60(d, |J=7,8ГЦр, 2H), 3,51-3,49(d, J=12,3Гц, 2H), 3,10(s, 3H), 2,99(S, 3H), 2,36-2,34(d, J=8,6Гц, 1H), 1,87-1,86(d, J=4,3Гц,1H)	Sp AA181 BB63
I-773		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(пиперазин-1-ил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 514,2 [M+H]+, время удерживания = 2,90 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X8: время удерживания= 14,65	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05(S, 1H), 8,86(S, 1H), 8,69-8,67(dd, 1H), 8,45(S, 1H), 7,83(S, 1H), 7,74-7,72(d, J=8Гц, 1H), 7,62-7,60(d, J=8Гц, 1H), 7,55-7,53(d, J=8Гц, 1H), 6,99(S, 1H), 6,69-6,67(d, J=8,3Гц,2H), 4,39(s, 2H), 4,06-4,02(t, J=12,3Гц, 2H), 3,82-3,80(d, J=8,5Гц, 2H), 3,62-3,60(d, |J=7,8ГЦр, 2H), 3,51-3,49(d, J=12,3Гц, 2H), 3,10(s, 3H), 2,99(S, 3H), 2,36-2,34(d, J=8,6Гц, 1H), 1,87-1,85(d, J=8,1Гц,1H)	Sp AA181 BB63

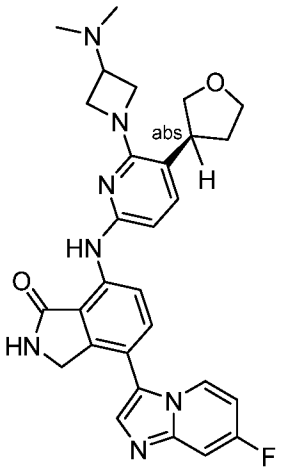
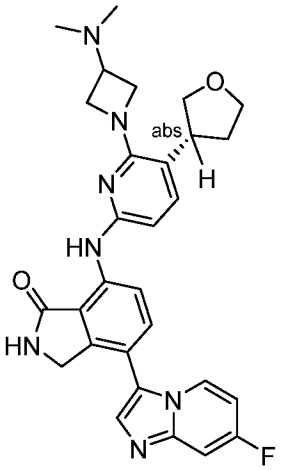
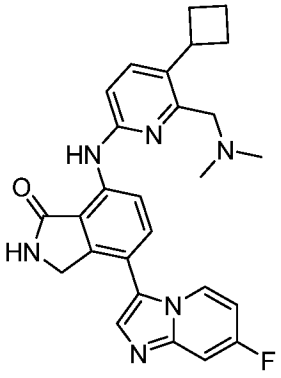
I-774		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 560,2 [M+H]+, время удерживания = 2,93 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,29	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04(S, 1H), 8,84(S, 1H), 8,73-8,72(d, J=4,3Гц, 1H), 8,46-8,42(t, J=16Гц, 1H), 7,83(S, 1H), 7,72-7,70(d, J=8,2Гц, 1H), 7,62-7,59(d, |J=12Гц, 1H), 7,53-7,52(d, J=4,3Гц, 2H), 6,99-6,97(t, J=8,3Гц, 2H), 4,39(S, 3H), 3,98-3,95(d, J=12,5Гц, 2H), 3,73-3,68(m, 2H),3,25(s, 1H), 2,77-2,72(m, 1H), 2,61-2,59(d, J=12Гц, 1H), 2,38(S, 6H), 1,24(S, 2H), 1,14-1,03(dd, 6H),	,Sp AA178 BB63
I-775		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(2-(2-гидроксипропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 560,2 [M+H]+, время удерживания = 2,96 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,27	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,04(S, 1H), 8,84(S, 1H), 8,75-8,73(d, J=4,3Гц, 1H), 8,46-8,43(t, J=12,3Гц, 1H), 7,83(S, 1H), 7,72-7,70(d, J=8,2Гц, 1H), 7,62-7,59(d, |J=12Гц, 1H), 7,53-7,52(d, J=4,3Гц, 2H), 6,98-6,96(t, J=8,3Гц, 2H), 4,39(S, 3H), 3,98-3,95(d, J=12,5Гц, 2H), 3,73-3,68(m, 2H),3,25(s, 1H), 2,77-2,72(m, 1H), 2,61-2,59(d, J=12Гц, 1H), 2,38(S, 6H), 1,24(S, 2H), 1,14-1,03(d, 6H)	Sp AA178 BB63
I-776		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-	ЖХМС Способ J m/z = 512,8 [M+H]+, время удерживания = 3,17мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,10(s, 1H), 9,65(S, 1H), 9,20(S, 1H), 8,36-8,33(d, J=12, 1H), 7,59-7,58(d, J=4,6Гц, 1H), 7,39-7,38(d, J=4,2Гц, 1H), 7,02-6,99(d, J=12,8Гц, 1H), 6,88-6,87(d, J=4,6Гц, 1H), 4,71(S, 3H), 4,13-4,12(d, J=4,6Гц, 1H), 3,88(S, 3H), 3,59(s,	Sp AA182 BB14

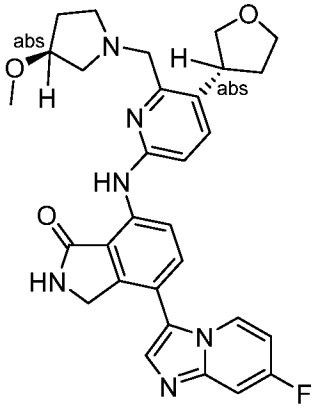
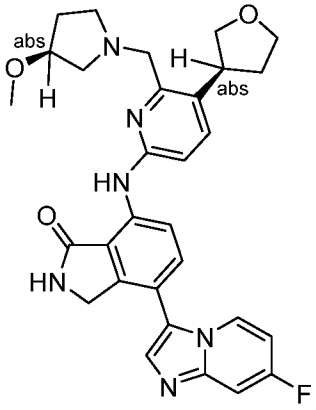
		дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он		3Н), 3,18(s, 6Н), 2,76-2,71(t, J= 18,3Гц, 2Н), 2,34(s, 6Н), 1,89-1,86(d, J= 12Гц, 2Н), 1,60-1,58(d, J=8Гц, 2Н)	
I-777		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,2 [M+H]+, время удерживания = 2,71мин	^{1}Н ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,99 (s, 1Н), 8,82 (s, 1Н), 8,74-8,72 (d, J=8Гц, 1Н), 8,45-8,42 (t, J=6Гц, 1Н), 8,18 (s, 1Н), 7,82 (s, 1Н), 7,70-7,68 (d, J=8,8Гц, 1Н), 7,54-7,51 (d, J=8,4Гц, 2Н), 6,99-6,97 (t, J=5,2Гц, 1Н), 4,38 (s, 2Н), 3,56 (bs, 3Н), 2,68-2,67 (m, 3Н), 2,33 (s, 6Н), 1,85 (s, 2Н), 1,58-1,56 (m, 3Н), 1,24 (s, 1Н)	Xp AA182 BB63
I-778		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,0 [M+H]+, время удерживания = 2,91 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 14,76	1Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1Н), 8,83 – 8,80 (d, J=4Гц 2Н), 8,46-8,43 (t, J = 6,7 Гц, 1Н), 7,83 (s, 1Н), 7,69 (dd, J = 33,0, 8,5 Гц, 1Н), 7,54-7,51 (dd, J = 10,1, 2,6 Гц, 2Н), 7,02 – 6,89 (m, 2Н), 4,65 (d, J = 4,2 Гц, 1Н), 4,39 (s, 1Н), 4,19 (tt, J = 7,7, 3,8 Гц, 2Н), 4,05 – 3,87 (m, 1Н), 3,89 – 3,71 (m, 2Н), 3,67 (d, J = 12,1 Гц, 1Н), 3,60 – 3,48 (m, 2Н), 3,31 (s, 1Н), 2,76 (dd, J = 9,7, 6,3 Гц, 2Н), 2,65 (t, J = 7,9 Гц, 1Н), 2,50 – 2,42 (m, 2Н), 2,40 – 2,22 (m, 1Н), 2,05 – 1,82 (m, 1Н), 1,54 (s, 1Н).	Vp AA185 BB63

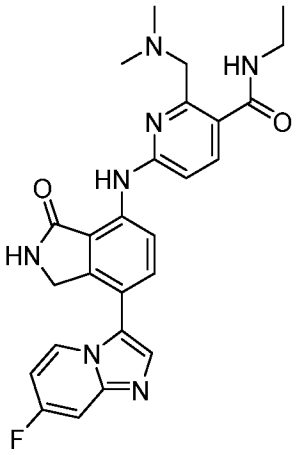
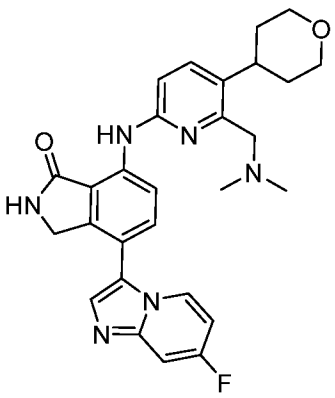
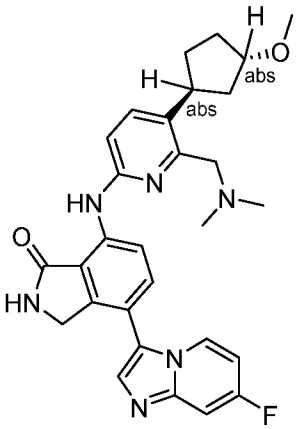
I-779		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,1 [M+H]+, время удерживания = 2,75 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,56	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,83 – 8,80 (d, J=12Гц, 2H), 8,47-8,43 (t, J =12Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,71 (d, J = 12 Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,53 (dd, J = 10,0, 2,7 Гц, 1H), 7,02 – 6,89 (m, 2H), 4,67 (d, J = 4,2 Гц, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,04 – 3,90 (m, 2H), 3,83 – 3,68 (m, 2H), 3,60 – 3,48 (m, 2H), 3,34 (s, 2H), 2,73 (dd, J = 9,6, 6,2 Гц, 1H), 2,62 (q, J = 7,7 Гц, 1H), 2,48 (s, 1H), 2,39 (dd, J = 9,6, 3,8 Гц, 1H), 2,28 (dd, J = 12,6, 8,4, 4,9 Гц, 2H), 2,05 – 1,83 (m, 1H), 1,56 – 1,44 (m, 1H)	Vp AA183 BB63
I-780		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,1 [M+H]+, время удерживания = 3,01 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,81	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,83(S, 2H), 8,47-8,43 (t, J=16Гц, 1H), 7,74-7,65 (dd, 3H), 7,55-7,52 (d, 2H), 6,99-6,92 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,12-3,62 (m, 8H), 3,55-3,51(t, J=12,6Гц, 1H), 3,19-3,17(d, J=8Гц, 3H), 2,77-2,73(q, 1H), 2,34-2,27(m, 1H), 2,01-1,87(m, 2H), 1,65(S, 1H)	Sp AA184 BB63

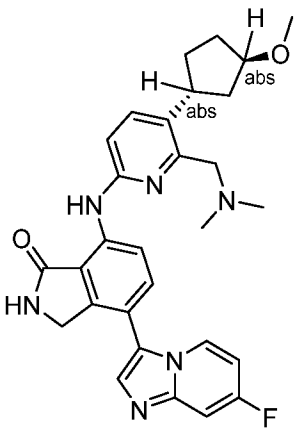
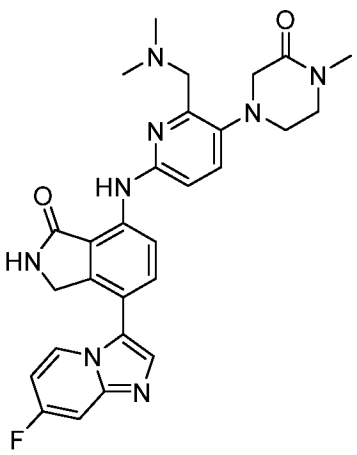
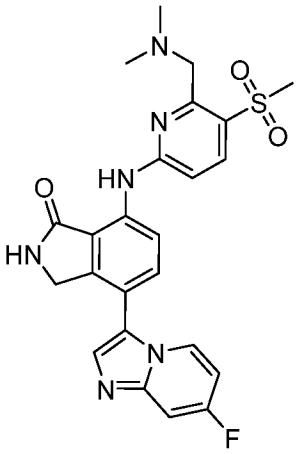
I-781		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-(((R)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,0 [M+H]+, время удерживания = 3,00 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 12,43	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,83(S, 2H), 8,45 (S, 1H), 7,74-7,65 (dd, 3H), 7,55-7,52 (d, 2H), 6,98-6,92 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,12-3,62 (m, 8H), 3,55-3,51(t, J=12,6Гц, 1H), 3,19-3,17(d, J=8Гц, 3H), 2,77-2,73(q, 1H), 2,34-2,27(m, 1H), 2,01-1,87(m, 2H), 1,65(S, 1H)	Sp AA184 BB63
I-782		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-гидрокси-4-(метоксиметил)пиперидин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 560,2 [M+H]+, время удерживания = 2,83мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,99 (S, 1H), 8,81(s, 2H), 8,75-8,73 (d, J=8Гц, 2H), 8,45-8,42(t, 1H), 7,82(s, 1H), 7,71-7,69(d, J=8Гц, 1H), 7,56-7,52(t, J= 16,3Гц, 2H), 6,96-6,91(m, 2H), 4,38(s, 2H), 3,54(s, 2H), 3,19-3,17(d, J=8Гц, 2H), 2,97-2,96(d, J=4,6Гц, 3H), 2,32(s, 6H), 1,81-1,74(m, 2H), 1,55-1,52(d, J=12,3Гц, 2H)	Sp AA185 BB63
I-783		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,1 [M+H]+, время удерживания = 2,91 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,05 (s, 1H), 8,83-8,81 (d, J = 8,9 Гц, 2H), 8,46-8,43 (t, J = 7,6, 5,8 Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,74-7,63 (dd, J = 8,5 Гц, 1H), 7,54-7,51 (dd, J = 4 Гц, 1H), 6,99-6,91 (m, 2H), 4,66 (d, J = 4,2 Гц, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,68 (m, 4H), 3,53 (t, J = 7,4 Гц, 1H), 3,31 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,63 (d, J = 7,8	Sp AA199 BB63

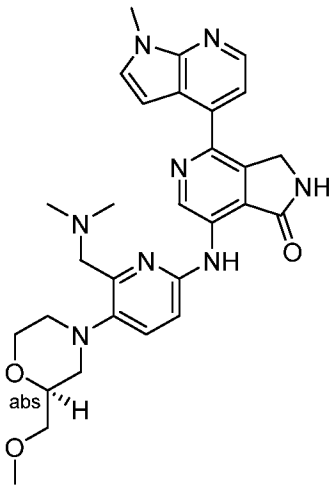
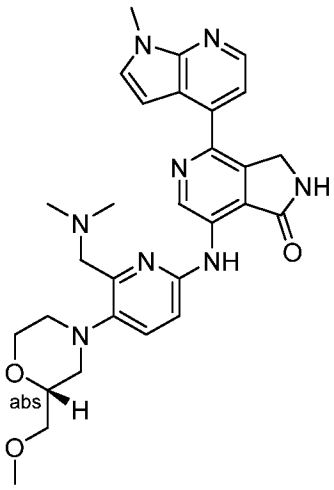
			удержи вания= 14,64	Гц, 1H), 2,39 (d, J = 7,7 Гц, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,04 – 1,83 (m, 1H), 1,54 (s, 1H), 1,24 (s, 1H)	
I-784		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,2 [M+H]+, время удержи вания = 2,44 мин Хираль ная ВЭЖХ Способ X6: время удержи вания= 14,89	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,84 (d, J = 4,9 Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 6,8 Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,65 (dd, J = 8,5 Гц, 2H), 7,55-7,52 (d, J =12Гц, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,40 (s, 3H), 4,22 (s, 1H), 4,1-3,6 (m, 8H), 3,91 – 3,52 (m, 1H), 2,9-2,6 (s, 3H), 2,42 (s, 2H), 2,00 (s, 3H), 1,56 (s, 2H), 1,25 (s, 1H), 0,87 (s, 1H).	Sp AA199 BB63
I-785		7-((6-((диэтиламино)метил)-5-морфолинопиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 530,2 [M+H]+, время удержи вания = 3,19ми н	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,12 (s, 1H), 9,12(s, 1H), 8,92(s, 1H), 8,68-8,65(q, J= 12Гц, 1H), 8,42-8,40(d, J =8,3Jz, 2H), 8,09-8,07(t,J= 8,2Гц, 1H), 7,84-7,76(dd, 2H), 7,58-7,54 (q, J=12Гц, 1H), 7,29-7,27(d, J=8Гц, 1H), 4,51-4,50(d, J=4Гц, 2H), 4,40(s, 2H), 3,78(S, 4H), 3,33-3,30(t, J=12,6Гц, 4H), 1,34-1,30(t, J=16,3Гц, 6H)	Sp AA186 BB63

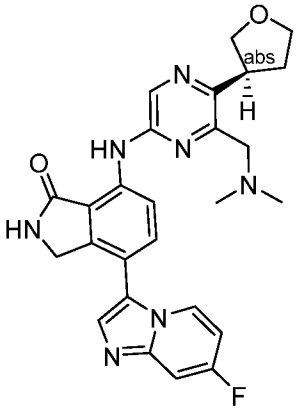
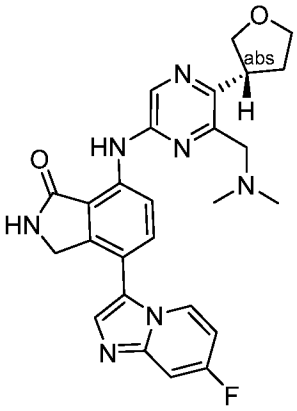
I-786		(S)-7-((6-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 528,2 [M+H]+, время удерживания = 1,27 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,61	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, J=8,4Гц, 1H), 8,44-8,41 (t, J=6,8Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, J=8,4Гц 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,43-7,41 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,36-6,34 (d, J=8Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 4H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,57-3,53 (t, J=6,8Гц, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,90-1,83 (s, 1H)	Sp AA187 BB63
I-787		(R)-7-((6-(3-(диметиламино)азетидин-1-ил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 528,2 [M+H]+, время удерживания = 1,28 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,20	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, J=8,4Гц, 1H), 8,44-8,41 (t, J=6,8Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,73-7,71 (d, J=8,4Гц 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,43-7,41 (d, J=8,4Гц, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,36-6,34 (d, J=8Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,19-4,16 (m, 2H), 3,97-3,92 (m, 4H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,57-3,53 (t, J=6,8Гц, 2H), 2,16 (s, 6H), 1,90-1,83 (s, 1H)	Sp AA187 BB63
I-788		7-((5-циклобутил-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 471,0 [M+H]+, время удерживания = 3,15мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,54 – 8,51 (t, J=12Гц 2H), 8,39-8,37 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 2H), 7,33 – 7,13 (m, 1H), 4,45 – 4,41 (m, 4H), 2,95-2,94 (d, J = 4,1 Гц, 6H), 2,47 (s, 3H), 2,40 – 2,28 (m, 2H), 2,18 –	Xp AA188 BB63

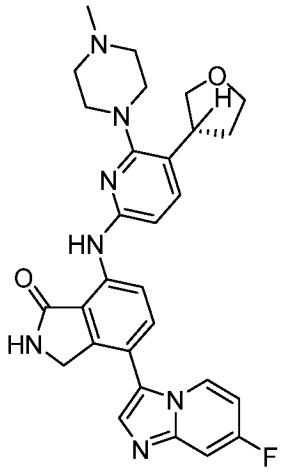
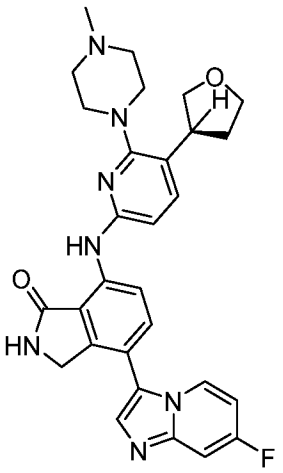
				1,96 (m, 2H), 1,86 (q, J = 10,3, 9,5 Гц, 1H)	
I-789		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,2 [M+H]+, время удерживания = 2,84 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 9,97	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,07 (s, 1H), 8,85-8,81 (m, 2H), 8,47-8,44 (q, J =12 Гц, 1H), 7,84 (S, 1H), 7,74-7,65 (dd, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 3,93 – 3,69 (m, 3H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 3,15 (s, 1H), 2,75 (dd, J = 10,1, 6,3 Гц, 2H), 2,66 – 2,52 (m, 2H), 2,48 (d, J = 8,9 Гц, 1H), 2,06 – 1,83 (m, 3H), 1,71 – 1,61 (m, 1H)	Sp AA189 BB63
I-790		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-3-метоксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 544,2 [M+H]+, время удерживания = 2,87 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 10,81	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,06 (s, 1H), 8,85 – 8,81 (t,J=12Гц, 2H), 8,47-8,44 (t, J =12Гц, 1H), 7,74-7,65 (dd, J = 8,5 Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 10,0, 2,6 Гц, 1H), 7,00 – 6,92 (m, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,05 – 3,92 (m, 2H), 3,90 (d, J = 6,5 Гц, 2H), 3,90 – 3,65 (m, 2H), 3,53 (dd, J = 8,2, 6,8 Гц, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,77 (dd, J = 10,1, 6,2 Гц, 2H), 2,70 – 2,54 (m, 1H), 2,48 (dd, J = 11,5, 5,2 Гц, 1H), 2,04 – 1,84 (m, 2H), 1,25 (s, 1H)	Sp AA189 BB63

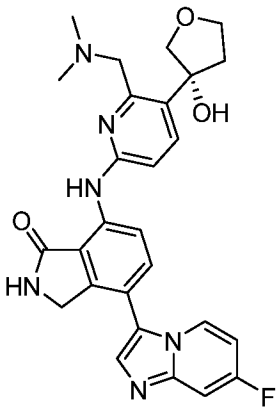
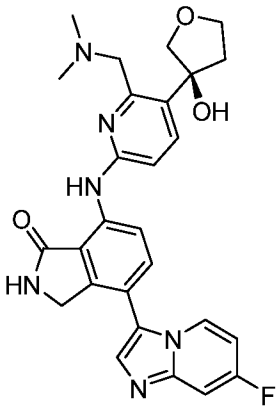
I-791		2-((диметиламино)метил)-N-этил-6-((7-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)никотинамид	ЖХМС Способ J m/z = 488,2 [M+H]+, время удерживания = 2,40мин	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 10,34 (s, 1H), 9,94(s, 1H), 8,93(s, 1H), 8,84-8,82(d, J= 8Гц, 2H), 8,50-8,47(q, J=12,9Гц,1H), 8,00-7,97(d, J=12Гц, 1H), 7,86(s, 1H), 7,81-7,79(d, 1H), 7,56-7,53(dd, 1H), 7,04-6,97(m, 2H), 4,43,(s, 1H), 3,68(s, 1H), 3,43-3,36(m, 3H), 2,3(s, 6H), 1,20-1,17(t, J=12Гц, 4H)	Xp AA190 BB63
I-792		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,6 [M+H]+, время удерживания = 2,84мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,03 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, J = 8Гц, 1H), 7,47-7,44 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8Гц, 1H), 7,55-7,52 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 6,96-6,94 (t, J = 2Гц, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,99-3,96 (dq, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,47-3,42 (t, J = 10,4Гц, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,20 (bs, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,70-1,65 (m, 3H).	Xp AA191 BB63
I-793		7-((6-((диметиламино)метил)-5-((1S,3S)-3-метоксициклопентил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,2 [M+H]+, время удерживания = 2,76 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удержи	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,02 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,73-8,71 (d, J = 7,2Гц, 1H), 7,45-7,42 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,69 (t, J = 8,4Гц, 2H), 7,54-7,52 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 6,98-6,96 (t, J = 8Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,89 (bs, 1H), 3,66 (bs, 2H), 3,44-3,42 (d, J = 8,8Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,96-1,91 (dq, 1H), 1,83 (bs, 1H), 1,70 (bs, 1H), 1,63 (bs, 1H),	Yp AA192 BB63

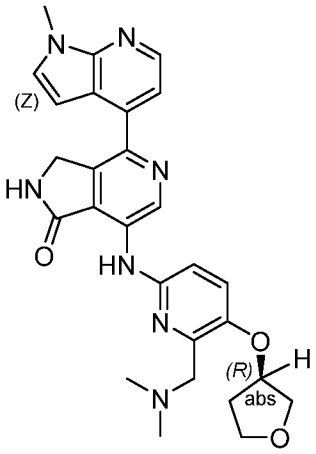
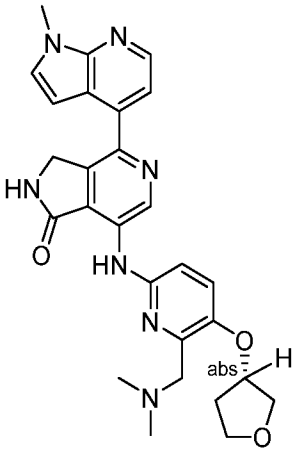
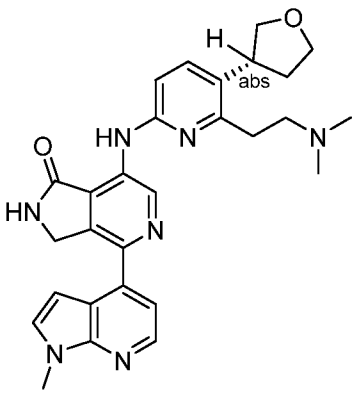
			вания= 7,75	1,49-1,46 (dq, 1H), 1,23 (s, 1H).	
I-794		7-((6-((диметиламино)метил)-5-((1R,3R)-3-метоксициклопентил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,2 [M+H]+, время удерживания = 2,73 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 7,85	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,03 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,73-8,71 (d, J = 7,2Гц, 1H), 7,46-7,42 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73-7,69 (t, J = 8,4Гц, 2H), 7,54-7,52 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 8Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,89 (bs, 1H), 3,66 (bs, 2H), 3,44-3,42 (d, J = 8,8Гц, 1H), 3,24 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,96-1,91 (dq, 1H), 1,83 (bs, 1H), 1,70 (bs, 1H), 1,63 (bs, 1H), 1,49-1,46 (dq, 1H), 1,24 (s, 1H).	Yp AA192 BB63
I-795		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-метил-3-оксопиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 529,0 [M+H]+, время удерживания = 2,63мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,77-8,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,45-8,42 (t, J = 5,6Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72-7,70 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,59-7,51 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 6,98-6,96 (t, J = 8Гц, 2H), 4,38 (s, 2H), 3,60 (bs, 2H), 3,54 (bs, 2H), 3,41 (bs, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 1,23 (s, 2H).	Xp AA193 BB63
I-796		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(метилсульфонил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ H m/z = 495,0 [M+H]+, время удерживания = 2,81мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,01 (s, 1H), 8,84-8,82 (d, J = 8Гц, 1H), 8,51-8,48 (t, J = 6Гц, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,12-8,10 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,85-7,83 (d, J = 8,4Гц,1H), 7,57-7,53 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 7,15-7,13 (d, J = 8,8Гц 1H), 7,02-6,99 (t, J = 7,6Гц, 1H), 4,45 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 2,27 (s, 6H).	Xp AA194 BB63

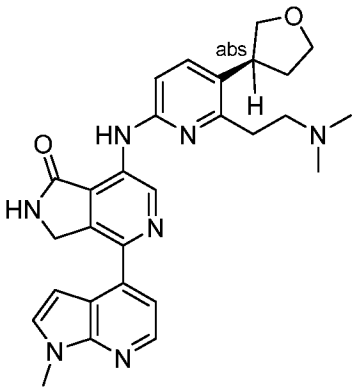
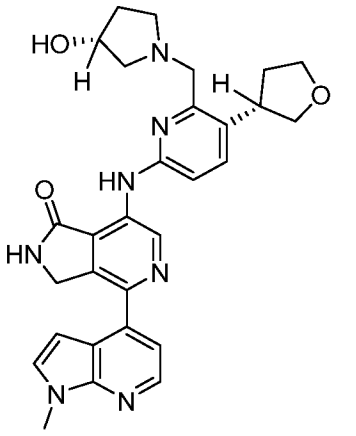
I-797		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,2 [M+H]+, время удерживания = 3,22 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 6,70	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (s, 1H), 9,67 (s,1H), 9,20 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, J = 5,2Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,6Гц, 1H), 7,38-7,37 (d, J = 4,8Гц,1H), 7,04-7,02 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,87-6,86 (d, J = 3,2Гц 1H), 4,70 (s, 2H), 3,92-3,80 (dq, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,73-3,71 (t, J = 3,2Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23-3,21 (d, J = 8Гц, 1H), 3,12-3,09 (d, J = 11,6Гц, 1H), 2,79-2,76 (t, J = 1,6Гц, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,11-1,07 (t, J = 7,2Гц, 1H).	Sp AA151 BB14
I-798		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(2-(метоксиметил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,2 [M+H]+, время удерживания = 3,22 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 6,99	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,03 (s, 1H), 9,69 (s,1H), 9,22 (s, 1H), 8,36-8,35 (d, J = 5,2Гц, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,59-7,58 (d, J = 3,6Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J = 4,8Гц,1H), 7,04-7,02 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,87-6,86 (d, J = 3,2Гц 1H), 4,71 (s, 2H), 3,92-3,80 (dq, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,73-3,71 (t, J = 3,2Гц, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,44-3,39 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23-3,21 (d, J = 8Гц, 1H), 3,12-3,09 (d, J = 11,6Гц, 1H), 2,79-2,76 (t, J = 1,6Гц, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,34 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,11-1,07 (t, J = 7,2Гц, 1H).	Sp AA151 BB14

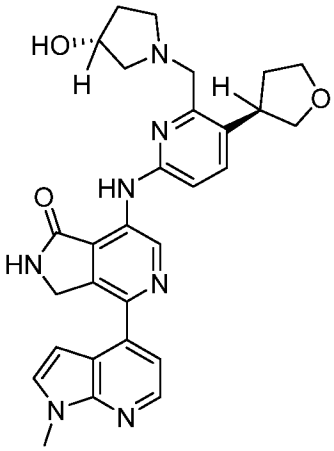
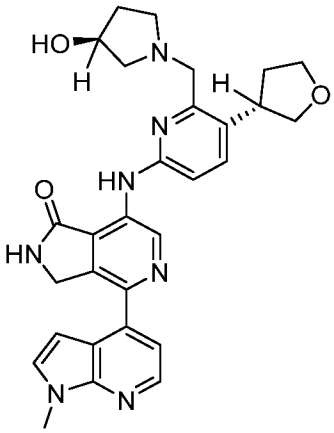
I-799		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 488,0 [M+H]+, время удерживания = 2,59 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 8,58	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,25 (s, 1H), 8,93 (s,1H), 8,72-8,70 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,49-8,46 (t, J = 6,4Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 10Гц 1H), 6,99-6,96 (t, J = 4,8Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,09-4,05 (t, J = 8Гц, 1H), 3,96-36,87 (m, 2H), 3,85-3,82 (t, J = 7,2Гц, 1H), 3,67-3,62 (dq, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,11-1,07 (t, J = 6,8Гц 1H).	Sp AA195 BB63
I-800		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиразин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 488,0 [M+H]+, время удерживания = 2,58 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 8,52	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,25 (s, 1H), 8,93 (s,1H), 8,72-8,69 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,49-8,46 (t, J = 6,4Гц, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,55-7,53 (d, J = 10Гц 1H), 6,99-6,96 (t, J = 4,8Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,12-4,07 (t, J = 8Гц, 1H), 3,96-36,87 (m, 2H), 3,85-3,82 (t, J = 7,2Гц, 1H), 3,67-3,62 (dq, 2H), 3,60 (s, 1H), 2,22 (s, 6H), 1,23 (s, 1H), 1,11-1,07 (t, J = 6,8Гц 1H).	Sp AA195 BB63

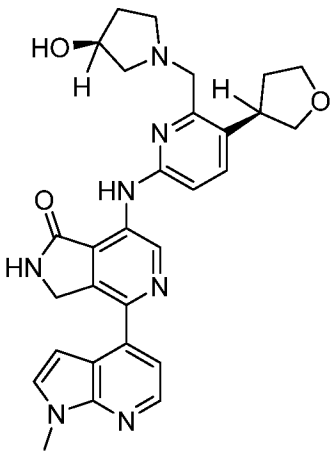
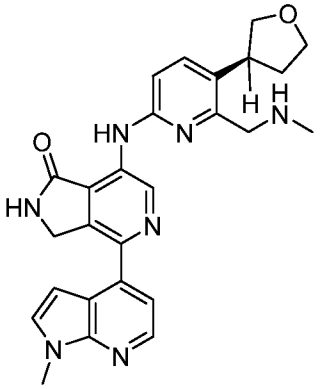
I-801		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 528,1 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 11,83	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (s,1H), 8,72-8,70 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 8,8Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,61-7,59 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,54-7,51 (d, J = 2,0Гц 1H), 6,97-6,95 (t, J = 4,8Гц 1H), 6,67-6,65 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,83-3,77 (dq, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,52-3,48 (t, J =7,6Гц, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,12-3,05 (m, 4H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 1,11-1,07 (t, J = 7,2Гц, 1H).	Sp AA196 BB63
I-802		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(4-метилпиперазин-1-ил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 528,2 [M+H]+, время удерживания = 2,87 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 6,02	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (s,1H), 8,71-8,69 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 8,8Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,76-7,74 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,61-7,59 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 2,0Гц 1H), 6,99-6,96 (t, J = 4,8Гц 1H), 6,68-6,66 (d, J = 8,4Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,05-3,97 (m, 2H), 3,83-3,77 (dq, 1H), 3,63-3,56 (m, 1H), 3,52-3,48 (t, J =7,6Гц, 1H), 3,39 (s, 1H), 3,12-3,05 (m, 4H), 2,36-2,30 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 1,89-1,80 (m, 1H), 1,23 (s, 2H), 1,11-1,07 (t, J = 7,2Гц, 1H).	Sp AA196 BB63

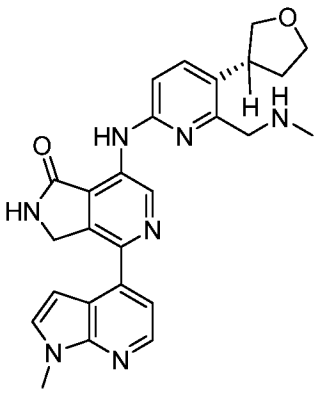
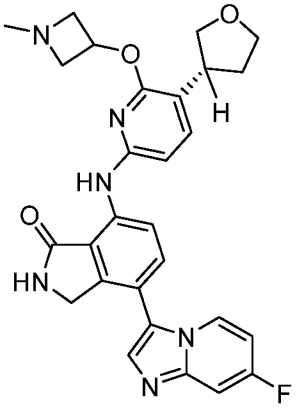
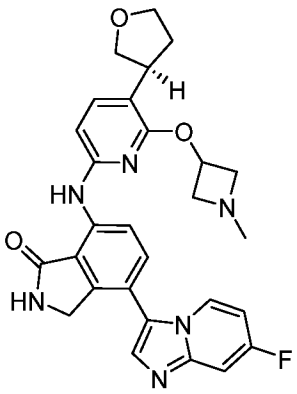
I-803		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 503,0 [M+H]+, время удерживания = 2,59 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 11,01	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,145 (s, 1H), 8,898 (s,1H), 8,760 (d, J = 8,4 Гц, 1H), 8,475 (t, J = 6Гц, 1H), 7,850 (s, 1H), 7,754 (dd, J = 8,8Гц, 3H), 7,558 (dd, J = 2,8Гц, 1H), 7,013-6,946 (m, 2H), 4,417(s, 2H), 4,086 (d, J = 8,8Гц, 1H), 3,978-3,845 (m, 4H), 3,694 (d, J = 12,4Гц, 1H), 2,337-2,292 (m, 1H), 2,251 (s, 6H).	Sp AA197 BB63
I-804		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(3-гидрокситетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 503,0 [M+H]+, время удерживания = 2,60 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 17,22	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,145 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,760 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 8,475 (t, J = 6 Гц, 1H), 7,851 (s, 1H), 7,719 (dd, J = 8,8 Гц, 2H), 7,697 (d, J = 2,4 Гц, 1H), 7,558 (dd, J = 2,4 Гц, 1H)_ 7,013-6,946 (m, 2H), 4,417 (s, 1H), 4,086 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 3,978-3,876 (m, 4H), 3,694 (d, J = 12,4 Гц, 1H), 2,337-2,314 (m,1H), 2,250 (s,6H).	Sp AA197 BB63

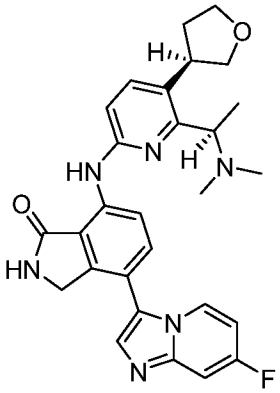
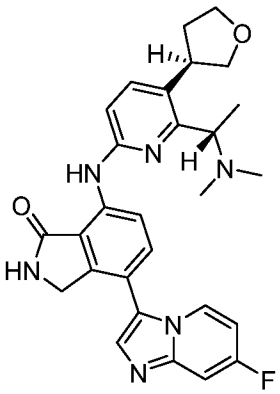
I-805		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,1 [M+H]+, время удерживания = 2,83 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 9,27	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,030 (s, 1H), 9,605 (s, 1H), 9,185 (s, 1H), 8,363 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,590 (d, J = 2,8 Гц, 1H),7,520 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,388 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,060 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,880 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,065 (s, 1H), 4,713 (s, 2H), 3,846-3,821 (m, 6H), 3,573 (s, 2H), 2,288 (s, 6H),	Up AA198 BB14
I-806		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-((тетрагидрофуран-3-ил)окси)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 500,2 [M+H]+, время удерживания = 3,15 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X15: время удерживания= 9,18	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,030 (s, 1H), 9,605 (s, 1H), 9,185 (s, 1H), 8,363 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,590 (d, J = 2,8 Гц, 1H),7,520 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 7,388 (d, J = 4,4 Гц, 1H), 7,060 (d, J = 8,8 Гц, 1H), 6,880 (d, J = 2,8 Гц, 1H), 5,065 (s, 1H), 4,713 (s, 2H), 3,846-3,821 (m, 6H), 3,573-3,565 (s, 2H), 2,288 (s, 6H),	Up AA198 BB14
I-807		(R)-7-((6-(2-(диметиламино)этил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-	ЖХМС Способ J m/z = 498,2 [M+H]+, время удерживания = 3,24 мин Хиральная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,078 (s, 1H), 9,647 (s, 1H), 9,215 (s, 1H), 8,360 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,618 (dd, J = 8,8 Гц 2H), 7,390 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,898, (dd, J = 3,2 Гц, 2H), 4,716 (s, 2H), 3,972-3,965 (m, 2H), 3,820-3,812, (m, 3H), 3,575-3,564 (m, 2H), 3,010 (t, J = 7,2 Гц, 2	Up AA175 BB14

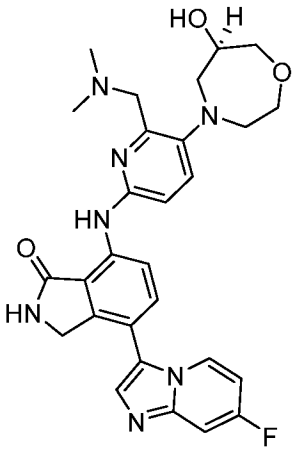
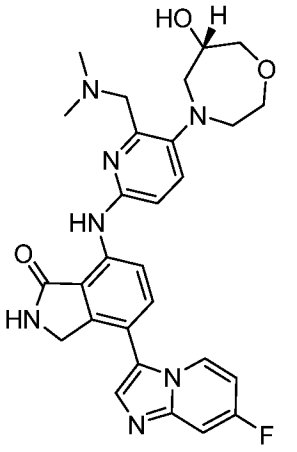
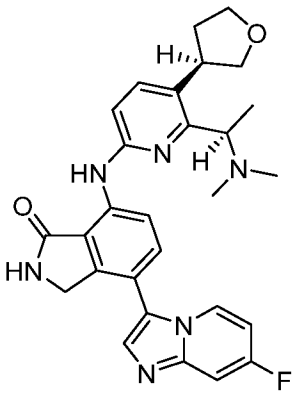
		пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ X14: время удерживания= 11,85	H), 2,719 (t, 7,6 Гц, 2H), 2,335 (m, 6H), 1,895 (m, 1H).	
I-808		(S)-7-((6-(2-(диметиламино)этил)-5-(тетрагидрофуран-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 498,2 [M+H]+, время удерживания = 3,24 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X14: время удерживания= 14,48	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,078 (s, 1H), 9,647 (s, 1H), 9,215 (s, 1H), 8,360 (d, J = 5,8 Гц, 1H), 7,618 (dd, J = 8,8 Гц 2H), 7,390 (d, J = 5,2 Гц, 1H), 6,898, (dd, J = 3,2 Гц, 2H), 4,716 (s, 2H), 3,972-3,963 (m, 2H), 3,820-3,812, (m, 4H), 3,575-3,561 (m, 2H), 3,010 (t, J = 7,2 Гц, 2 H), 2,719 (t, 7,6 Гц, 2H), 2,335-2,329 (m, 7H), 1,895-1,883 (m, 1H).	Up AA175 BB14
I-809		7-((6-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 526,2 [M+H]+, время удерживания = 3,18 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 10,24	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,163(s, 1H), 9,710 (s, 1H), 9,232 (s, 1H), 8,370 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,693 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,596 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,402 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,030 (d, J = 8,4 Гц 1H), 6,900 (d, J = 3,6 Гц 1H), 4,682 (s, 3H),), 4,225 (s, 1 H), 3,991-3,985 (m, 2H), 3,857 (s 2H), 3,819-3,811 (m, 7H), 3,549 (q J = 7,2 Гц, 1H), 2,788-2,881 (m 1H), 2,559-2,551 (m, 1H), 2,537-2,527 (m,1H), 2,394(q, J = 4,1 Гц 1H), 2,329-2,325 (m,1H), 2,004-1,995 (m, 1H).	Up AA183 BB14

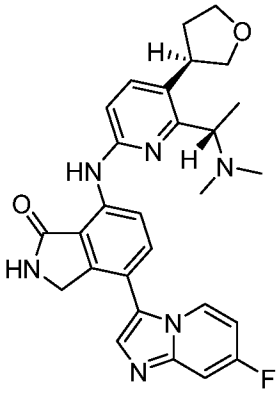
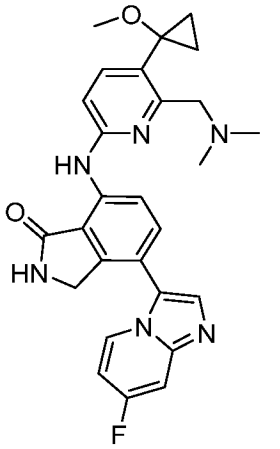
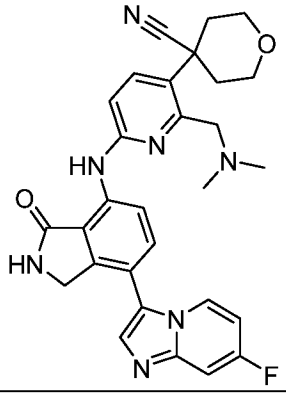
I-810		7-((6-(((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 526,2 [M+H]+, время удерживания = 3,19 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 10,43	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,163(s, 1H), 9,710 (s, 1H), 9,232 (s, 1H), 8,370 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,693 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,596 (d, J = 3,2 Гц, 1H), 7,402 (d, J = 4,8 Гц, 1H), 7,030 (d, J = 8,4 Гц 1H), 6,900 (d, J = 3,6 Гц 1H),5,779 (s, 1H), 4,721 (s, 3H), 4,225 (s, 1 H), 3,991-3,989 (m, 2H), 3,857 (s 4H), 3,819-3,825 (m, 2H), 3,549-3,535 (m, 2H), 2,81 (d, J =7,6 Гц,1H), 2,689 (t, J = 1,6 Гц, 1H), 2,337-2,325(m, 2H), 1,986-1,975 (m, 2H).	Up AA183 BB14
I-811		7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1Н-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 526,2 [M+H]+, время удерживания = 3,14 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,57	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,15 (s, 1H), 9,70 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,36-9,35 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,69-7,66 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 3,6Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,02-7,00 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,89-6,88 (d, J = 2,8Гц, 1H), 4,70 (s, 3H), 4,20 (bs, 1H), 3,99-3,93 (m, 3H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,55-3,51 (t, J = 7,6Гц, 1H), 2,82-2,78 (t, J = 9,2Гц 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,54 (bs, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,19-1,16 (m, 2H).	Wp AA199 BB14

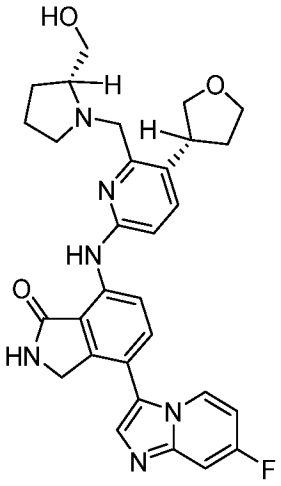
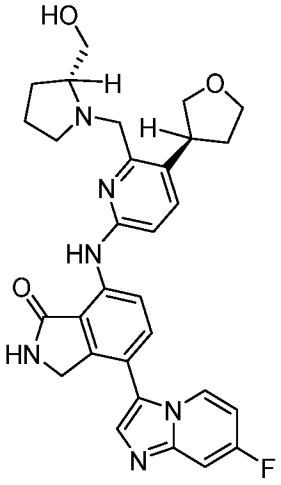
I-812		7-((6-(((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 526,2 [M+H]+, время удерживания = 3,13 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,62	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,15 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,36-9,35 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,69-7,66 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,60-7,58 (d, J = 3,6Гц, 1H), 7,39-7,38 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,02-7,00 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,89-6,88 (d, J = 2,8Гц, 1H), 4,70 (s, 3H), 4,20 (bs, 1H), 3,99-3,93 (m, 3H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,55-3,51 (t, J = 7,6Гц, 1H), 2,82-2,78 (t, J = 9,2Гц 1H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,36-2,28 (m, 2H), 1,99-1,93 (m, 2H), 1,54 (bs, 1H), 1,23 (m, 3H), 1,19-1,16 (m, 2H).	Wp AA199 BB14
I-813		rel-(R)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-((метиламино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 470,0 [M+H]+, время удерживания = 3,13 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 6,46	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1H), 9,68 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 9,36-9,35 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,60-7,59 (d, J = 3,6Гц, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,03-7,01 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,91-6,90 (d, J = 3,6Гц, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,72-3,69 (t, J = 7,2Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30-2,28 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,24 (s, 2H).	Wp AA157 BB14

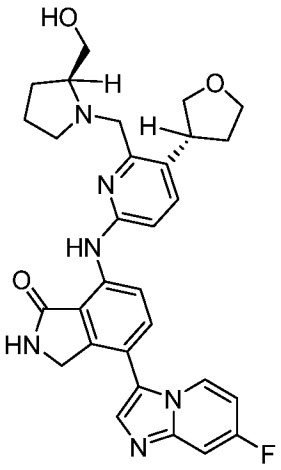
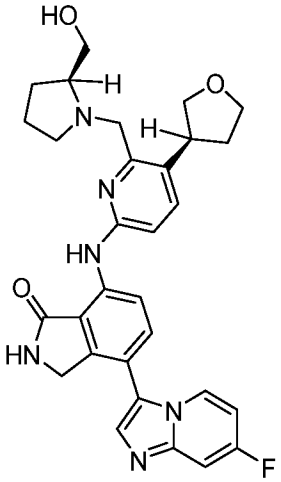
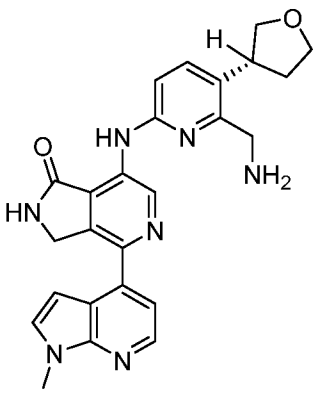
I-814		rel-(R)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-7-((6-((метиламино)метил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 470,0 [M+H]+, время удерживания = 3,13 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X10: время удерживания= 9,99	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1H), 9,69 (s, 1H), 9,23 (s, 1H), 9,37-9,36 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,69-7,67 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,60-7,59 (d, J = 3,6Гц, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,04-7,02 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,91-6,90 (d, J = 3,6Гц, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,02-3,99 (m, 2H), 3,86 (s, 4H), 3,74-3,70 (m, 1H), 3,72-3,69 (t, J = 7,2Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30-2,28 (m, 1H), 1,94-1,87 (m, 1H), 1,24 (s, 2H).	Wp AA157 BB14
I-815		(R)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,0 [M+H]+, время удерживания = 3,00 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 7,45	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,02 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46-8,42 (d, J = 5,6Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,58-7,53 (m, 2H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,59-6,57 (d, J = 8Гц, 1H), 5,27-5,24 (t, J = 5,6Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,04-4,00 (t, J = 7,6Гц, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,13 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H).	Sp AA200 BB63
I-816		(S)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-((1-метилазетидин-3-ил)окси)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,0 [M+H]+, время удерживания = 2,99 мин Хиральная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,02 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46-8,42 (d, J = 5,6Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,79-7,77 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,59-6,57 (d, J = 8Гц, 1H), 5,27-5,24 (t, J = 5,6Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,04-4,00 (t, J = 7,6Гц, 1H), 3,93-3,89	Sp AA200 BB63

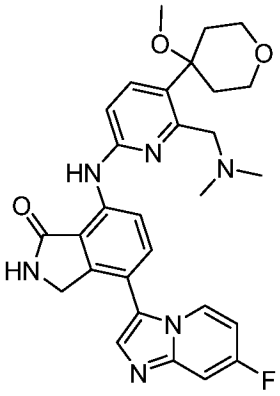
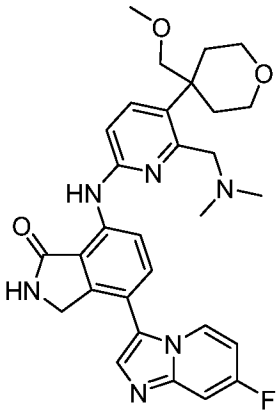
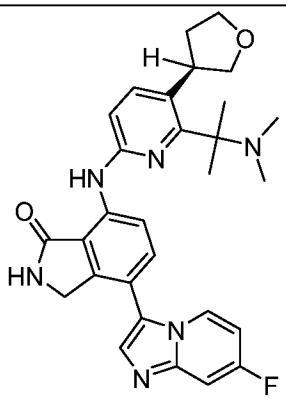
			Способ X12: время удерживания= 7,71	(m, 1H), 3,84-3,79 (m, 3H), 3,55-3,49 (m, 2H), 3,13 (bs, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,19 (m, 1H), 2,00-1,95 (m, 1H).	
I-817		7-((6-((R)-1-(диметиламино)этил)-5-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 501,1 [M+H]+, время удерживания = 2,63 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 10,78	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,78-8,76 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,75-7,72 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,54-7,52 (d, J = 8Гц 1H), 6,90-6,88 (t, J = 8,4Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,25 (bs, 6H), 1,86-1,81 (m, 1H),1,40-1,38 (d, J = 6,4Гц, 3H), 1,23 (s, 2H).	AEp AA201 BB63
I-818		7-((6-((S)-1-(диметиламино)этил)-5-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,1 [M+H]+, время удерживания = 2,62 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 12,63	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,74-8,73 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,75-7,72 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,54-7,52 (d, J = 8Гц 1H), 6,99-6,97 (t, J = 8,4Гц, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,97-3,95 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 1H), 2,25 (bs, 6H), 1,86-1,81 (m, 1H),1,40-1,38 (d, J = 6,4Гц, 3H), 1,23 (s, 2H).	AEp AA201 BB63

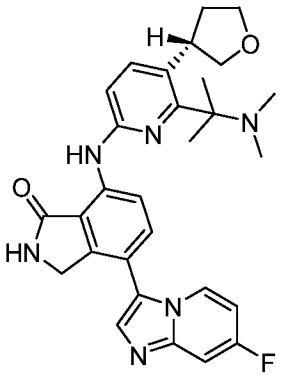
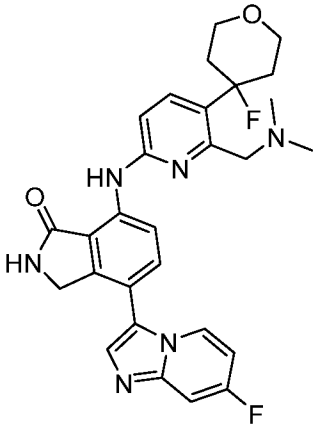
I-819		(R)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 532,2 [M+H]+, время удерживания = 2,76 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 13,97	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,77-8,75 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,4Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,66 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,54-7,52 (d, J = 8Гц 1H), 6,99-6,97 (t, J = 8,4Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,96-3,92 (m, 3H), 3,74-3,73 (d, J = 4,8Гц, 2H), 3,65-3,61 (m, 3H), 3,08 (bs, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).	ABp AA202 BB63
I-820		(S)-7-((6-((диметиламино)метил)-5-(6-гидрокси-1,4-оксазепан-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 532,2 [M+H]+, время удерживания = 2,77 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X6: время удерживания= 17,83	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,45-8,42 (t, J = 6,4Гц, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,73-7,66 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,54-7,52 (d, J = 8Гц 1H), 6,99-6,97 (t, J = 8,4Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,96-3,92 (m, 3H), 3,74-3,73 (d, J = 4,8Гц, 2H), 3,65-3,61 (m, 3H), 3,08 (bs, 2H), 3,03-2,98 (m, 2H), 2,34 (s, 6H).	ABp AA202 BB63
I-821		7-((6-((R)-1-(диметиламино)этил)-5-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,2 [M+H]+, время удерживания = 2,86мин Хиральная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,07 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,73 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 2Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 4H), 3,84-3,78 (m, 1H),	AEp AA201 BB63

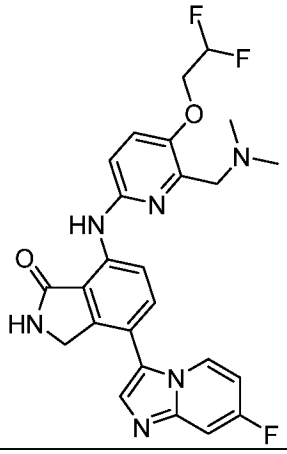
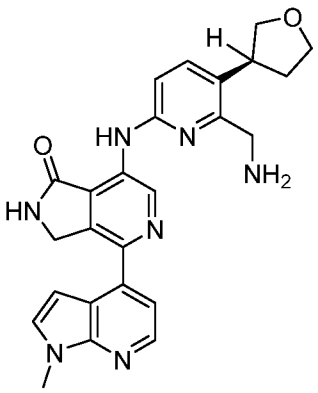
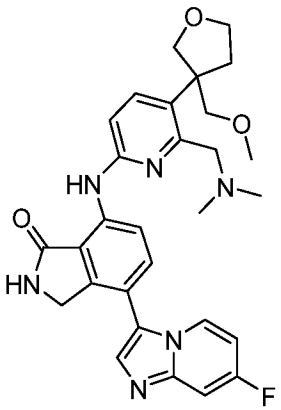
			Способ X18: время удерживания= 10,87	3,52-3,49 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,39-1,36 (d, J =11,2Гц, 3H), 1,24 (s, 2H).	
I-822		7-((6-((S)-1-(диметиламино)этил)-5-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,0 [M+H]+, время удерживания = 2,86мин Хиральная ВЭЖХ Способ X18: время удерживания= 12,29	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,80-8,78 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76-7,73 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,55-7,52 (m, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 2Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,99-3,93 (m, 4H), 3,84-3,78 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,39-1,36 (d, J =11,2Гц, 3H), 1,24 (s, 2H).	AEp AA201 BB63
I-823		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(1-метоксициклопропил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 487,0 [M+H]+, время удерживания = 2,95мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,88 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,47-8,43 (t, J = 6Гц, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,53 (bs, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,89 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,81 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,24 (s, 2H), 1,07 (s, 6H), 0,95-0,92 (m, 2H).	AHp AA203 BB63
I-824		4-(2-((диметиламино)метил)-6-((7-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-3-оксоизоиндолин-4-ил)амино)пиридин-3-	ЖХМС Способ J m/z = 526,0 [M+H]+, время удерживания = 2,85мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,90 (s, 1H), 8,82-8,80 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,49-8,45 (t, J = 6Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 2H), 7,79-7,76 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,56-7,53 (dd, J = 2,4Гц, 1H), 7,04-7,01 (m, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 4,8Гц, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,03 (bs, 2H), 3,92	ACp AA204 BB63

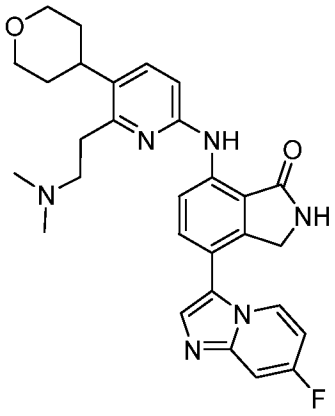
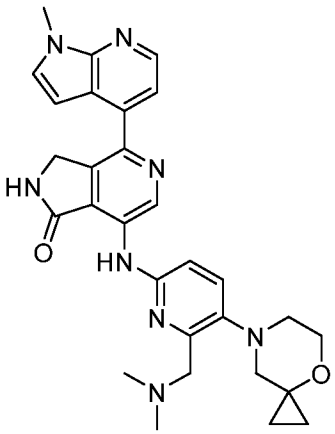
		ил)тетрагидро-2Н-пиран-4-карбонитрил		(bs, 2H), 3,78-3,72 (t, J = 11,6Гц, 3H), 2,41 (s, 2H), 2,37 (s, 1H), 2,29 (s, 6H).	
I-825		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-(((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,2 [M+H]+, время удерживания = 2,78мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 10,33	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 7,2Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, J = 8,8Гц, 2H), 7,56-7,53(m, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 4,8Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,53 (bs, 3H), 2,68 (bs, 1H), 2,34 (bs, 3H), 1,93-1,87 (m, 3H), 1,62 (bs, 3H), 1,24 (s, 2H).	Sp AA205 BB63
I-826		4-(7-фторимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)-7-((6-(((R)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,2 [M+H]+, время удерживания = 2,80 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 10,43	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 7,2Гц, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,72 (d, J = 8,8Гц, 2H), 7,56-7,53(m, 1H), 7,00-6,98 (t, J = 4,8Гц, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,53 (bs, 3H), 2,68 (bs, 1H), 2,34 (bs, 3H), 1,93-1,87 (m, 3H), 1,62 (bs, 3H), 1,24 (s, 2H).	Sp AA205 BB63

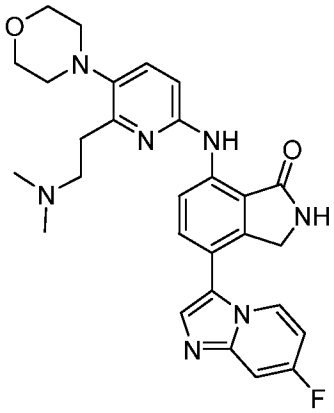
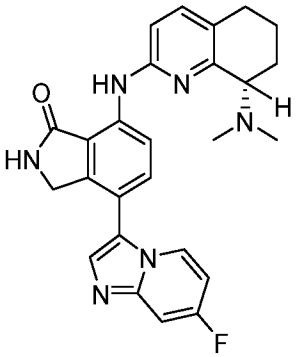
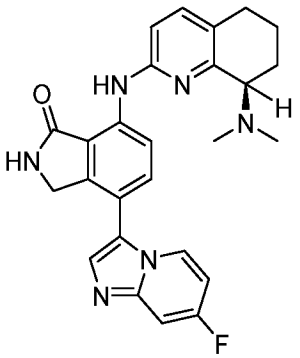
I-827		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)-5-((R)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,2 [M+H]+, время удерживания = 2,51 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,59	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,47-8,44 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,66-7,64 (d, J = 8Гц,1H), 7,55-7,53 (d, J = 8,4Гц,1H), 6,99-6,94 (d, J = 7,6Гц, 2H), 4,49 (bs, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,89 (bs, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,40 (bs, 1H), 3,26 (bs, 1H), 2,77 (bs, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,88 (bs, 2H), 1,58 (s, 2H).	SP AA206 BB63
I-828		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-((6-(((S)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)метил)-5-((S)-ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 543,0 [M+H]+, время удерживания = 2,51 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X4: время удерживания= 9,59	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1H), 8,81 (s, 2H), 8,47-8,44 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,66-7,64 (d, J = 8Гц,1H), 7,55-7,53 (d, J = 8,4Гц,1H), 6,99-6,94 (d, J = 7,6Гц, 2H), 4,49 (bs, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,89 (bs, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,40 (bs, 1H), 3,26 (bs, 1H), 2,77 (bs, 1H), 2,68 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,88 (bs, 2H), 1,58 (s, 2H).	Sp AA206 BB63
I-829		(R)-7-((6-(аминометил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-	ЖХМС Способ J m/z = 456,0 [M+H]+, время удерживания = 3,02мин Хиральная ВЭЖХ	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,92 (s, 1H), 9,77 (s, 1H), 9,30 (s, 1H), 8,46 (bs, 3H), 8,40-8,39 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,77-7,75 (d, J = 8,4Гц,1H), 7,44-7,43 (d, J = 4,8Гц, 1H), 7,18-7,16 (d, J = 8,8Гц, 1H), 6,97-6,96 (d, J = 3,6Гц, 1H), 4,75 (bs, 2H), 4,36-4,35 (d, J = 5,2Гц, 2H), 3,99-3,95	Wp AA149 BB14

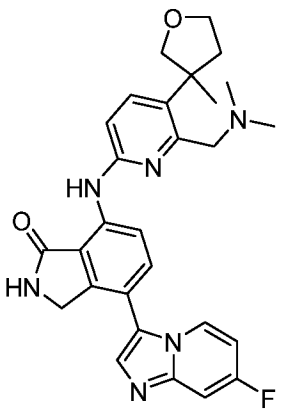
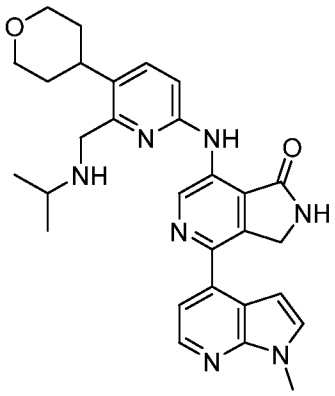
		он	Способ X9: время удерживания= 9,21	(m, 3H), 3,86 (s, 4H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,37-2,34 (m, 1H).	
I-830		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-метокситетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 531,2 [M+H]+, время удерживания = 2,84мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,14 (s, 1H), 8,93-8,91 (d, J= 8,8Гц,1H), 8,87 (s, 1H), 8,46-8,43 (t, J= 7,2Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,73 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,68-7,66 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,94-6,92 (d, J = 8,8Гц, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,79 (s, 5H), 2,87 (s, 3H), 2,30 (s, 6H), 2,01-1,96 (m, 3H), 1,25 (s, 2H).	Xp AA207 BB63
I-831		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-(метоксиметил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 545,2 [M+H]+, время удерживания = 2,92мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,82-8,80 (d, J= 8,8Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J= 6,8Гц, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73-7,69 (dd, J = 8,4Гц, 2H), 7,55-7,52 (m, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 2,4Гц, 1H), 4,40 (s, 2H), 3,71 (bs, 2H), 3,57 (s, 3H), 3,45-3,40 (d, J= 9,6Гц, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,20 (s, 2H), 2,23 (s, 6H), 1,93-1,88 (t, J = 9,6Гц, 2H).	Xp AA208 BB63
I-832		(R)-7-((6-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,0 [M+H]+, время удерживания = 2,88 мин Хиральная	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, J= 8,8Гц, 1H), 8,46-8,42 (t, J= 7,2Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72-7,68 (d, J = 8,8Гц, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 6,98-6,96 (t, J= 2,4Гц 1H), 6,90-6,87 (d, J= 8,4Гц 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,39 (s, 2H),	Sp AA209 BB63

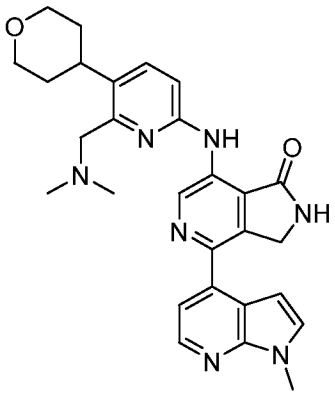
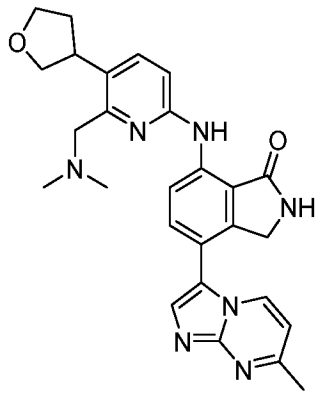
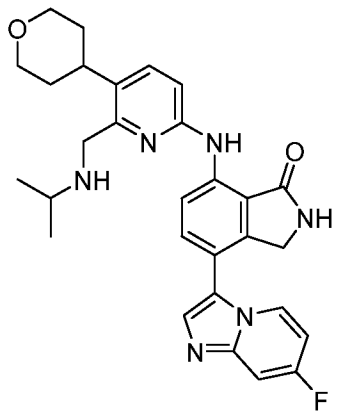
			ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 8,07	4,04-3,99 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,46-1,44 (d, J = 7,6Гц, 6H), 1,04-1,03 (d, J = 6Гц, 3H).	
I-833		(S)-7-((6-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,2 [M+H]+, время удерживания = 2,89мин Хиральная ВЭЖХ Способ X12: время удерживания= 9,43	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,01 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, J= 8,8Гц, 1H), 8,46-8,42 (t, J= 7,2Гц, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,72-7,68 (d, J = 8,8Гц, 2H), 7,54-7,51 (m, 1H), 6,98-6,96 (t, J= 2,4Гц 1H), 6,90-6,87 (d, J= 8,4Гц 1H), 4,93-4,89 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,04-3,99 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,49-3,45 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,46-1,44 (d, J = 7,6Гц, 6H), 1,04-1,03 (d, J = 6Гц, 3H).	Sp AA209 BB63
I-834		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 519,0 [M+H]+, время удерживания = 2,84мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,17 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84-8,82 (d, J= 8,4Гц, 1H), 8,47-8,44 (t, J= 6,4Гц, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,75-7,74 (d, J = 4,8Гц, 2H), 7,55-7,53 (d, J = 8Гц, 1H), 7,02-6,97 (m, 2H), 4,41 (s, 2H), 3,89-3,85 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 4H), 2,32 (s, 6H), 2,25-2,16 (m, 2H), 1,25 (s, 2H).	Xp AA210 BB63

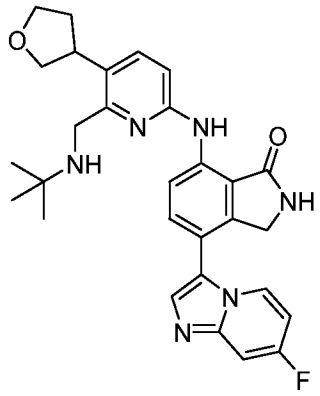
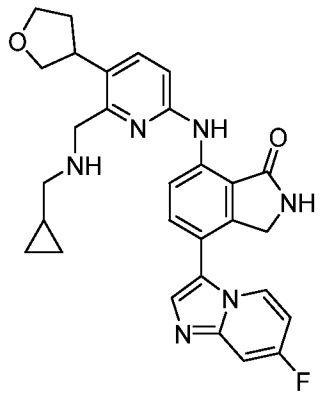
I-835		7-((5-(2,2-дифторэтокси)-6-((диметиламино)метил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 495,6 [M-H]+, время удерживания = 2,51мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,99 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,69-8,67 (d, J= 8,4Гц, 1H), 8,46-8,42 (d, J= 6,8Гц, 1H), 7,66-7,82 (s, 1H), 7,71-7,69 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,57-7,51 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 6,41-6,39 (t, J = 3,6Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,34-4,29 (m, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,27 (s, 6H).	Xp AA211 BB63
I-836		(S)-7-((6-(аминометил)-5-(ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ C m/z = 456,2 [M+H]+, время удерживания = 1,35мин Хиральная ВЭЖХ Способ X9: время удерживания= 9,09	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,09 (bs, 1H), 9,67 (bs, 2H), 9,23 (bs, 1H), 8,36-8,35 (d, J= 5,2Гц, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,40-7,37 (t, J = 5,2Гц,1H), 6,99 (s, 1H), 6,91-6,90 (d, J = 2,8Гц, 2H), 4,72 (bs, 2H), 4,34 (bs, 1H), 3,95-3,87 (m, 3H), 3,82 (s, 4H), 3,64-3,57 (m, 2H), 2,33-2,29 (m, 1H), 1,87 (bs, 1H).	Wp AA149 BB14
I-837		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(3-(метоксиметил)ТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 530,8 [M-H]+, время удерживания = 2,71мин Время удерживания= 6,32, 6,82	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,05 (s, 1H), 8,85 (bs, 2H), 8,46-8,42 (d, J = 6Гц,1H), 7,95 (s, 1 H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8Гц,1H), 7,55-7,54 (d, J = 2,4Гц,1H), 7,45-7,43 (d, J = 8,4Гц, 1H), 6,99-6,97 (t, J = 2,4Гц 1H), 6,81 (s, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,26-4,23 (d, J = 8,4Гц, 1H), 3,94-3,88 (m, 2H), 3,53-3,47 (m, 3H), 3,14 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,27 (s, 6H), 1,23 (s, 1H).	AAp AA212 BB63

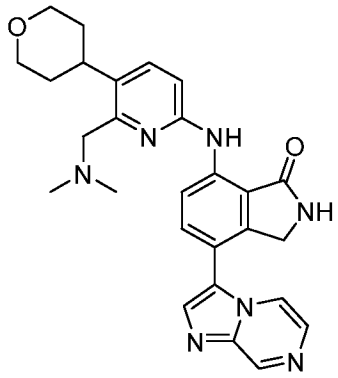
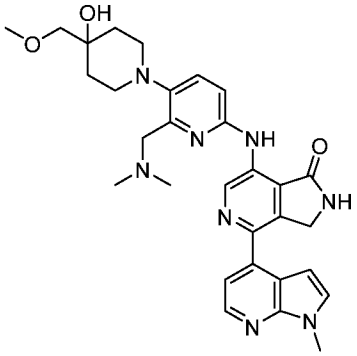
I-838		7-((6-(2-(диметиламино)этил)-5-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 515,2 [M-H]+, время удерживания = 2,43мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1H), 8,83 (s, 1H), 8,74-8,72 (d, J = 8,4Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6,8Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,61-7,59 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,55-7,52 (d, J = 10,4Гц, 1H), 7,00-6,97 (t, J = 5,2Гц, 1H), 6,86-6,84 (d, J = 8,8Гц, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,52-3,47 (t, J = 11,6Гц, 3H), 2,99-2,95 (t, J = 6,8Гц, 3H), 2,70-2,67 (t, J = 7,2Гц, 3H), 2,26 (s, 6H), 1,60 (bs, 2H).	Хр AA102 BB63
I-839		7-((6-((диметиламино)метил)-5-(4-окса-7-азаспиро[2,5]октан-7-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(1-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 525,2 [M-H]+, время удерживания = 2,38мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,11 (s, 1H), 9,67 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,36-8,34 (d, J = 5,2Гц, 1H), 7,65-7,63 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,58-7,57 (d, J = 3,6Гц, 1H), 7,38-7,37 (d, J = 5,2Гц, 1H), 7,05-7,02 (t, J = 7,6Гц, 1H), 6,87-6,86 (d, J = 3,2Гц,1H), 4,96 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,35 (s, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,81 (s, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,60 (bs, 1H), 3,18-3,16 (d, J = 5,2Гц, 1H), 3,04 (bs, 1H), 2,94 (bs, 1H), 2,33 (s, 6H), 1,23 (bs, 2H), 0,75 (bs, 1H), 0,60 (bs, 1H).	Op AA135 BB14

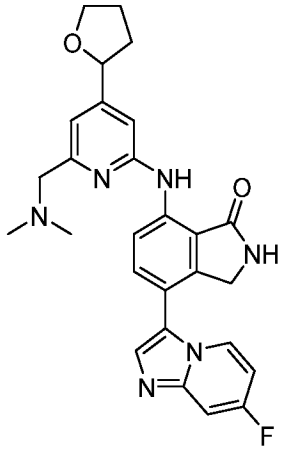
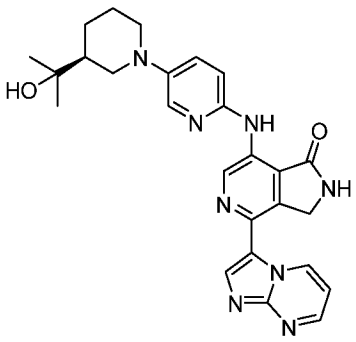
I-840		7-((6-(2-(диметиламино)этил)-5-морфолинопиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 516,2 [M-H]+, время удерживания = 2,86мин	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,99 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,70- 8,68 (d, J = 8,8Гц, 1H), 8,46-8,43 (t, J = 6Гц, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,74-7,72 (d, J = 8,8Гц, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 6,98-6,96 (t, J = 4,8Гц, 1H), 6,88-6,85 (d, J = 8,8Гц,1H), 4,39 (s, 2H), 3,77-3,75 (d, J = 4Гц, 4H), 3,00-2,97 (m, 2H), 2,83-2,81 (d, J = 4Гц, 4H), 2,75-2,71 (m, 2H), 2,23 (s, 6H).	Xp AA156 BB63
I-841		(S)-7-((8-(диметиламино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 457,0 [M+H]+, время удерживания = 2,92 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X14: время удерживания= 17,92	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1H), 8,84-8,82 (d, J = 8Гц, 2H), 8,45- 8,42 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1 H), 7,71-7,69 (d, J = 8,4Гц,1H), 7,55-7,52 (d, J = 9,6Гц, 1H), 7,45-7,43 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,00-6,97 (t, J = 7,2Гц,1H), 6,85-6,83 (d, J = 8,4Гц,1H), 4,39 (s, 2H), 3,54 (bs, 1 H), 2,75-2,69 (bs, 1 H), 2,32 (s, 6 H), 1,97 (bs, 2 H), 1,81 (bs, 1H), 1,65 (bs, 1H), 1,25 (s, 1 H).	ABp AA179 BB63
I-842		(R)-7-((8-(диметиламино)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 457,0 [M+H]+, время удерживания = 2,91 мин Хиральная ВЭЖХ Способ X14: время	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,00 (s, 1H), 8,84-8,82 (d, J = 8Гц, 2H), 8,45- 8,42 (t, J = 6,4Гц, 1H), 7,83 (s, 1 H), 7,71-7,69 (d, J = 8,4Гц,1H), 7,55-7,52 (d, J = 9,6Гц, 1H), 7,45-7,43 (d, J = 8,4Гц, 1H), 7,00-6,97 (t, J = 7,2Гц,1H), 6,85-6,83 (d, J = 8,4Гц,1H), 4,39 (s, 2H), 3,54 (bs, 1 H), 2,75-2,69 (bs, 1 H), 2,32 (s, 6 H), 1,97 (bs, 2 H), 1,81 (bs, 1H),	ABp AA179 BB63

			удержи вания= 12,33	1,65 (bs, 1H), 1,25 (s, 1 H).	
I-843		7-((6-((диметилами но)метил)-5-(3-метилТГФ-3-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндоли н-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 501,0 [M+H]+, время удержи вания = 2,85 мин Хираль ная ВЭЖХ Способ X10: время удержи вания= 6,28, 6,89	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,98 (s, 1 H), 8,87 (bs, 1H), 8,58-8,42 (bs, 1H), 7,84 (s, 1 H), 7,55-7,52 (d, J = 8,4Гц,1H), 7,60 (bs, 1H), 7,56-7,53 (d, J = 9,2Гц, 1H), 7,00 (bs, 2H), 4,40 (m, 2H), 4,12-4,09 (m, 2H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,74 (bs, 1H), 3,17-3,16 (d, J = 5,2Гц, 3H), 2,30 (bs, 1H), 2,18 (s, 1 H), 1,35 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 0,85 (bs, 2 H).	AAp AA213 BB63
I-844		7-[[6-[(изопропила мино)метил]-5-тетрагидропи ран-4-ил-2-пиридил]ами но]-4-(1-метилпиррол о[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирро ло[3,4-c]пиридин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ AcHSS C18, m/z = 512 [M+H]+, время удержи вания = 2,75 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,01 (s, 1 H), 9,68 (s, 1 H), 9,23 (s, 1 H), 8,38 (d, J = 4,7 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 7,41 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,05 (d, J = 8,7 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 3,3 Гц, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 4,08 (s, 2 H), 3,98 (dd, J = 3,1, 10,3 Гц, 2 H), 3,88 (s, 3 H), 3,52-3,48 (m, 2 H), 3,12-3,01 (m, 2 H), 1,78-1,65 (m, 4 H), 1,19 (d, J = 6,4 Гц, 6 H).	O AC96 BC26

I-845		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-тетрагидропиран-4-ил-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ BicarbBEHC18, m/z = 498 [M+H]+, время удерживания = 3,49 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,14 (s, 1 H), 9,69 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,1 Гц, 1 H), 8,25 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,59 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 7,40 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,03 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,89 (d, J = 3,5 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 3,98 (dd, J = 3,5, 11,0 Гц, 2 H), 3,89 (s, 3 H), 3,63 (s, 2 H), 3,46 (ddd, J = 11,4, 11,4, 2,9 Гц, 2 H), 3,24-3,21 (m, 1 H), 2,26 (s, 6 H), 1,76-1,63 (m, 4 H).	O AC97 BC26
I-846		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]амино]-4-(7-метилимидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ AcHSSC18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,04 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,06 (s, 1 H), 8,86 (s, 1 H), 8,75 (d, J = 7,2 Гц, 2 H), 7,90 (s, 1 H), 7,74 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 7,01-6,96 (m, 2 H), 4,43 (s, 2 H), 4,03-3,95 (m, 2 H), 3,82 (q, J = 8,6 Гц, 2 H), 3,54 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 3,31 (s, 2 H), 2,58 (s, 3 H), 2,33-2,28 (m, 1 H), 2,23 (s, 6 H), 1,96-1,86 (m, 1 H).	F AC50 BC109
I-847		4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-7-[[6-[(изопропиламино)метил]-5-тетрагидропиран-4-ил-2-пиридил]амино]изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ BicarbBEHC18, m/z = 515 [M+H]+, время удерживания = 3,54 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,01 (s, 1 H), 8,84 (s, 1 H), 8,66 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,43 (dd, J = 5,5, 7,3 Гц, 1 H), 8,32 (s, 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,71 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 7,65 (d, J = 9,0 Гц, 1 H), 7,54 (dd, J = 2,7, 10,2 Гц, 1 H), 6,99 (ddd, J = 7,5, 7,5, 2,7 Гц, 1 H), 6,93 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 4,40 (s, 2 H), 3,98 (dd, J = 2,9, 10,7 Гц, 2 H), 3,95 (s, 2 H), 3,49 (ddd, J = 11,1, 11,1, 2,7 Гц, 2	F AC96 BC80

				H), 3,09 (ddd, J = 11,1, 11,1, 3,8 Гц, 1 H), 2,94-2,85 (m, 1 H), 1,76-1,63 (m, 4 H), 1,10 (d, J = 6,4 Гц, 6 H).	
I-848		7-[[6-[(трет-бутиламино)метил]-5-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он	Способ BicarbBEHC18, m/z = 515 [M+H]+, время удерживания = 3,71 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,04 (s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,85 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 8,34 (dd, J = 6,0, 7,1 Гц, 1 H), 7,85 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 9,2 Гц, 1 H), 7,69 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,57 (dd, J = 2,9, 10,5 Гц, 1 H), 7,19 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,04 (ddd, J = 7,6, 7,6, 2,6 Гц, 1 H), 4,77 (s, 1 H), 4,42 (s, 2 H), 4,37 (s, 2 H), 4,06 (t, J = 7,9 Гц, 1 H), 4,01 (ddd, J = 8,5, 8,5, 5,1 Гц, 1 H), 3,85 (dd, J = 7,5, 15,4 Гц, 1 H), 3,69-3,62 (m, 1 H), 3,61 (ddd, J = 8,1, 8,1, 8,1 Гц, 1 H), 2,41-2,35 (m, 1 H), 1,95-1,85 (m, 1 H), 1,46 (s, 9 H).	F AC98 BC80
I-849		7-[[6-[(циклопропилметиламино)метил]-5-тетрагидрофуран-3-ил-2-пиридил]амино]-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Соль муравьиной кислоты	Способ BicarbBEHC18, m/z = 513 [M+H]+, время удерживания = 3,62 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 9,85 (s, 1 H), 8,66 (s, 1 H), 8,43 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,21 (dd, J = 6,0, 7,8 Гц, 1 H), 8,00 (s, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,52 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,47 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,34 (dd, J = 2,8, 10,4 Гц, 1 H), 6,83-6,77 (m, 2 H), 4,21 (s, 2 H), 3,86 (s, 2 H), 3,81 (dd, J = 7,0, 7,9 Гц, 1 H), 3,78-3,73 (m, 1 H), 3,62 (dd, J = 7,6, 15,8 Гц, 1 H), 3,48-3,40 (m, 1 H), 3,38 (dd, J = 5,9, 13,4 Гц, 1 H), 2,43 (d, J = 6,9 Гц, 2 H), 2,13-2,07 (m, 1 H), 1,75-1,65 (m,	F AC99 BC80

				1 H), 0,87-0,81 (m, 1 H), 0,30-0,25 (m, 2 H), 0,01 (ddd, J = 5,4, 5,4, 3,8 Гц, 2 H).	
I-850		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-тетрагидропиран-4-ил-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиразин-3-ил-изоиндолин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 484 [M+H]+, время удерживания = 2,48 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,12 (s, 1 H), 9,21 (s, 1 H), 8,90 (s, 1 H), 8,85 (d, J = 8,8 Гц, 1 H), 8,54 (d, J = 5,0 Гц, 1 H), 8,18 (s, 1 H), 7,97 (d, J = 4,3 Гц, 1 H), 7,85 (d, J = 8,5 Гц, 1 H), 7,72 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 6,98 (d, J = 8,4 Гц, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,02 (dd, J = 2,8, 11,2 Гц, 2 H), 3,63 (s, 2 H), 3,49 (ddd, J = 11,5, 11,5, 2,6 Гц, 2 H), 3,25 (dt, J = 4,1, 11,4 Гц, 1 H), 2,28 (s, 6 H), 1,77-1,66 (m, 4 H).	F AC97 BC80
I-851		7-[[6-[(диметиламино)метил]-5-[4-гидрокси-4-(метоксиметил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-(1-метилпирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он Формиатная соль	Способ AcHSS C18, m/z = 557 [M+H]+, время удерживания = 2,62 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,10 (s, 1 H), 9,65 (s, 1 H), 9,19 (s, 1 H), 8,37 (d, J = 5,4 Гц, 1 H), 8,24 (s, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,58 (d, J = 6,1 Гц, 1 H), 7,39 (d, J = 4,9 Гц, 1 H), 7,01 (d, J = 8,9 Гц, 1 H), 6,88 (d, J = 3,4 Гц, 1 H), 4,72 (s, 2 H), 4,37 (s, 1 H), 3,89 (s, 3 H), 3,59 (s, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 3,01-2,95 (m, 4 H), 2,35 (s, 6 H), 1,82-1,74 (m, 2 H), 1,55 (d, J = 13,7 Гц, 2 H).	O AC100 BC26

I-852		7-((6-((диметиламино)метил)-4-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-2-ил)амино)-4-(7-фторимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)изоиндолин-1-он Формиатная соль	Способ AcHSS C18, m/z = 487,0 [M+H]+, время удерживания = 2,09 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,17 (s, 1 H), 8,92 (s, 1 H), 8,86 (d, J = 8,2 Гц, 1 H), 8,52 (t, J = 6,8 Гц, 1 H), 8,21 (s, 1 H), 7,89 (s, 1 H), 7,79 (d, J = 8,6 Гц, 1 H), 7,58 (d, J = 9,1 Гц, 1 H), 7,02 (t, J = 7,2 Гц, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,81 (s, 1 H), 4,46 (s, 2 H), 4,08 (t, J = 8,0 Гц, 1 H), 4,02 (dt, J = 4,9, 8,0 Гц, 1 H), 3,85 (q, J = 7,7 Гц, 1 H), 3,69 (t, J = 7,8 Гц, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 3,50-3,45 (m, 1 H), 2,43-2,37 (m, 1 H), 2,32 (s, 6 H), 2,04-2,00 (m, 1 H).	A AB85 BC91
I-853		7-[[5-[(3S)-3-(1-гидрокси-1-метил-этил)-1-пиперидил]-2-пиридил]амино]-4-имидазо[1,2-a]пиримидин-3-ил-2,3-дигидропирроло[3,4-c]пиридин-1-он	Способ AcHSS C18, m/z = 485 [M+H]+, время удерживания = 2,67 мин.	^{1}H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,21 (dd, J=2,1, 7,0 Гц, 1 H), 9,90 (s, 1 H), 9,39 (s, 1 H), 9,29 (s, 1 H), 8,67 (dd, J=2,0, 4,0 Гц, 1 H), 8,22 (s, 1 H), 8,02 (d, J=3,0 Гц, 1 H), 7,43 (dd, J=3,0, 9,0 Гц, 1 H), 7,24 (dd, J=4,1, 7,0 Гц, 1 H), 7,02 (d, J=8,7 Гц, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,32-4,24 (m, 1 H), 3,76 (d, J=11,8 Гц, 1 H), 3,64 (d, J=11,5 Гц, 1 H), 1,87-1,74 (m, 2 H), 1,62-1,51 (m, 2 H), 1,12 (d, J=10,3 Гц, 6H).	Hc AC30 BC126

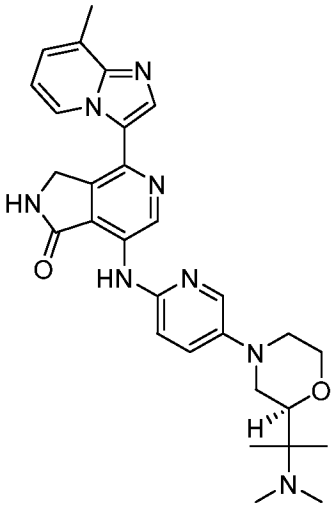
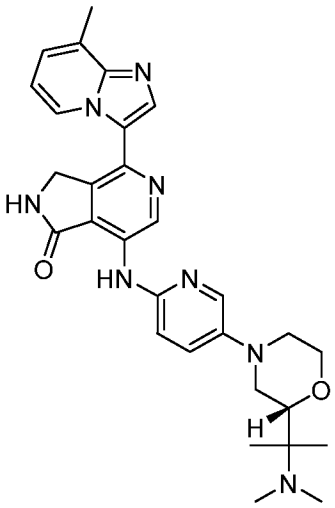
I-854		rel-(R)-7-((5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 527,6 [M+H]+, время удерживания = 2,64мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 5,81	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,71 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,05 (s, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,07 (d, J = 9,0 Гц, 1H), 7,01 (t, J = 6,9 Гц, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,03 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 3,57 (d, J = 13,3 Гц, 2H), 3,48 (d, J = 11,7 Гц, 2H), 2,58 (d, J = 5,8 Гц, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,25 (s, 2H), 1,02 (d, J = 19,0 Гц, 6H).	Zp AA93 BB37
I-855		rel-(R)-7-((5-(2-(2-(диметиламино)пропан-2-ил)морфолино)пиридин-2-ил)амино)-4-(8-метилимидазо[1,2-a]пиридин-3-ил)-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-1-он	ЖХМС Способ J m/z = 527,2 [M+H]+, время удерживания = 3,04мин Хиральная ВЭЖХ Способ X7: время удерживания= 7,92	1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 9,92 (s, 1H), 9,71 (d, J = 7,1 Гц, 1H), 9,43 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,05 (d, J = 4,5 Гц, 2H), 7,46 (dd, J = 9,0, 3,0 Гц, 1H), 7,24 (d, J = 6,8 Гц, 1H), 7,13 – 6,94 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,03 (d, J = 10,4 Гц, 1H), 3,69 (t, J = 11,3 Гц, 2H), 3,59 (t, J = 12,0 Гц, 1H), 3,47 (d, J = 11,6 Гц, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,20 (s, 6H), 1,25 (s, 2H), 1,02 (d, J = 19,2 Гц, 6H).	Zp AA93 BB37

Таблица 9. Протоколы аналитических методик ЖХ-МС

Метод	**Прибор**	**Колонка**	**Скорость потока**	**Подвижная фаза A**	**Подвижная фаза B**	**Градиент**
AcHSSC18	UPLC + Waters DAD + Waters	Acquity UPLC	0,4 мл/мин	Вода (Высокая чистота через	Ацетонитрил (чистота	от 95% A до 5% A в

	SQD2, UPLC-MS с одноквадрупольным масс-спектрометром	HSS C18 1,8 мкм 100 x 2,1 мм. (картридж Plus guard)		ячейку PureLab Option) с 0,1% муравьиной кислотой	Far UV) с 0,1% (об./об.) муравьиной кислоты	течение 6 мин
Bicarb BEHC18	UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, UPLC-MS с одноквадрупольным масс-спектрометром	Acquity UPLC BEH Shield RP18 1,7 мкм 100 x 2,1 мм.	0,4 мл/мин	UPLC + Waters DAD + Waters SQD2, UPLC-MS с одноквадрупольным масс-спектрометром	Ацетонитрил	от 95% A до 5% A в течение 6 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X1	ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IB-N (250*4,6) мм, 5 микрон или Chiralcel OX-H (250*4,6 мм), 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% ДЭА в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол:метанол	Изократический режим при 10% A в течение 30 мин.
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X2	ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak AD-H (250*4,6 mm), 5 микрон	1,0 мл/мин	Метанол	Ацетонитрил	Изократический режим при 50% A в течение 50 мин
Аналитический метод хиральной	Прибор для СФХ Waters Investigator и	Chiralcel OJ-H (250*4,6	4,0 мл/мин ABPR	Жид. CO_2	0,1% ДЭА в метаноле	Изократический режим при 50% A

СФХ X3	детектор PDA	mm), 5 микрон	при 100 бар			в течение 50 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X4	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IB-N (250*4,6 мм), 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% ДЭА в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол : ацетонитрил (70:30).	от 80% A до 45% A в течение 5 мин, затем до 30% A в течение 5 мин и изократический режим с 30% A в течение 10 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X5	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IC (250*4,6 мм), 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% ДЭА в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол: ацетонитрил (70:30)	Изократический режим при 65% A в течение 20 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X6	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IC (250*4,6 мм), 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% ДЭА в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол: ацетонитрил (70:30)	от 80% A до 45% A в течение 5 мин, затем до 30% A в течение 5 мин и изократический режим при 30% A в течение 10 мин
Аналитиче	Прибор для	Колонка	4,0	Жидкий CO_2	0,1%	Изократиче

ский Хиральная ВЭЖХ Способ X7	СФХ Waters Investigator и детектор PDA	Chiracel OJ-H (250*4,6) мм, 5 микрон, поток	мл/мин ABPR при 100 бар		диэтиламин в смеси пропан-2-ол:ацетонитрил (50:50) или 0,1% ДЭА в IPA:ACN (30:70)	ский режим при 50% A в течение 50 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X8	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IB-N (250*4,6) мм, 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% диэтиламин в пропан-2-оле	0,1% диэтиламин в метаноле или IPA-ACN (70-30)	Изократический режим при 30% A в течение 40 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X9	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IH (250*4,6 мм), 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% ДЭА в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол: ацетонитрил (70:30)	Элюировали от 80% A до 45% A в течение 5 мин, затем до 30% A в течение 5 мин и в изократическом режиме при 30% A в течение 10 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X10	Прибор для СФХ Waters Investigator и детектор PDA	CHIRALPAK IH (250*4,6 мм) 5 микрон	4,0 мл/мин при ABPR 100 бар	Жидкий CO_2	0,1% диэтиламин в MeOH. или (B) 0,1%ДЭА в IPA:ACN	Изократический режим при 50% A в течение 50 мин

					(50:50)	
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X11	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IC (250*4,6) мм, 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% диэтиламин в н-гексане	0,1% диэтиламин в пропан-2-оле	Изократический режим при 30% A в течение 40 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X12	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IB-N (250*4,6 мм), 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% диэтиламин в н-гексане	0,1% ДЭА в пропан-2-оле : MeOH (50:50)	от 80% A до 45% A в течение 5 минут, затем до 30% A в течение 5 минут и изократический режим при 30% A в течение 10 минут
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X13	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IC (250*4,6) мм, 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% диэтиламин в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол: ацетонитрил (70:30)	Изократический режим при 65% A
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X14	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralcel OX-H (250*4,6) мм, 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% диэтиламин в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол:ацетонитрил (70:30)	от 80% A до 45% A в течение 5 минут, затем до 30% A в течение 5

						минут и изократический режим при 30% A в течение 10 минут
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X15	Прибор для ВЭЖХ Waters Investigator и детектор PDA	CHIRALPAK IB-N (250*4,6 мм) 5 микрон	4,0 мл/мин при ABPR 100 бар	Жидкий CO_2	0,1% ДЭА в IPA:ACN (50:50)	Изократический режим при 50% A в течение 50 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X16	Прибор для СФХ Waters Investigator и детектор PDA	CHIRALPAK IH (250*4,6 мм) 5 микрон	4,0 мл/мин при ABPR 100 бар	Жидкий CO_2	0,1% ДЭА в MeOH:ACN (50:50)	Изократический режим при 50% A в течение 50 мин
Анализ методом хиральной ВЭЖХ	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak OX-H (250*4,6) мм, 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% ДЭА в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол: ацетонитрил (70:30).	Изократический режим при 65% A в течение 25 мин
Аналитический Хиральная ВЭЖХ Способ X18	Прибор для ВЭЖХ Agilent 1260 Series и детектор PDA	Chiralpak IH (250*4,6 мм), 5 микрон	1,0 мл/мин	0,1% ДЭА в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси пропан-2-ол:MeOH(50:50).	Изократический режим при 75% A в течение 20 мин
Аналитический	Прибор для ВЭЖХ Agilent	Chiralpak IB-N	1,0 мл/мин	0,1% ДЭА в н-гексане	0,1% ДЭА в смеси	Изократический режим

Хиральная ВЭЖХ Способ - X19	1260 Series и детектор PDA	(250*4,6) мм, 5 микрон			пропан-2-ол:ацетонитрил (70:30).	при 50% A в течение 30 мин

Пример 39. Протокол разделения методом хиральной сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ)

[001209] Диастереомерное/энантиомерное разделение соединений проводили с помощью сверхкритической флюидной хроматографии (СФХ) с использованием системы для препаративной СФХ Waters Thar Prep100 (насос P200 CO2, насос модификатора 2545, детектор УФ/ВИЗ 2998, устройство подачи жидкости 2767 с модулем Stacked Injection Module). Подходящие колонки выбирали из LUX Cellulose-4 21,2x250 мм, 5 мкм; YMC Amylose-C 4,6x250 мм, 5 мкм; YMC Cellulose-C 4,6x250 мм, 5 мкм; или YMC Cellulose-SC 4,6x250 мм, 5 мкм. Подходящие изократические режимы выбирали на основе систем растворителей с метанолом, этанолом или изопропанолом в немодифицированных или основных условиях. В стандартном методе СФХ использовали модификатор, CO_2, 100 мл/мин, обратное давление 120 бар, температура колонки 40 °C. Модификатор, используемый в основных условиях, представлял собой диэтиламин (0,1% об./об.). Модификатор, используемый в кислых условиях, представлял собой либо муравьиную кислоту (0,1% об./об.), либо трифторуксусную кислоту (0,1% об./об.). Очистку с помощью СФХ контролировали с помощью программного обеспечения Waters Fractionlynx посредством мониторинга при 210-400 нм и запускали при значении порога сбора, как правило 260 нм. Собранные фракции анализировали посредством СФХ (системы для СФХ Waters/Thar с Waters SQD). Фракции, содержащие желаемый продукт, концентрировали путем центрифугирования под вакуумом.

Пример 40. Биохимическое исследование фермента HPK1.

[001210] Биохимическое исследование фермента HPK1: Ингибирование фермента HPK1 определяли с использованием микрофлюидного исследования сдвига подвижности. Реакции проводили в 384-луночном планшете, содержащем 1,5 нМ HPK1 (Invitrogen) в буфере для анализа (Carna Biosciences; pH 7,4). Исследуемые соединения титровали по

десятиточечным кривым (максимальная конечная концентрация для исследования составляла 3 мкМ) и предварительно инкубировали со смесью фермент/субстрат в течение 30 мин перед началом реакции путем добавления АТФ (конечная концентрация 1 мМ) и субстрата (конечная концентрация 1 мкМ; Carna Biosciences), разбавленных буфером для анализа с добавкой $MgCl_2$ (конечная концентрация для анализа составляла 5 мМ). После 60 мин инкубации при комнатной температуре реакцию прекращали путем добавления 60 мкл на лунку буфера для завершения реакции (Carna Biosciences), и фиксировали сигнал, используя считыватель Caliper EZ Reader (Perkin Elmer, UK).

[001211] В **таблице 10** представлена активность отдельных соединений согласно настоящему изобретению в биохимическом исследовании фермента HPK1. Номера соединений соответствуют номерам соединений в таблице **1**. Соединения, имеющие активность, обозначенную как “A”, демонстрировали $IC_{50} \leq 100$ нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как “B”, демонстрировали $IC_{50} > 100$ nM и ≤ 1000 нМ; соединения, имеющие активность, обозначенную как “C”, демонстрировали $IC_{50} > 1000$ нМ.

Таблица 10. Результаты анализа HPK1.

Соединение	**IC50 (нМ) в отношении HPK1, 1000 мкМ АТФ, калипер**
I-1	B
I-2	B
I-3	B
I-4	B
I-5	B
I-6	A
I-7	B
I-8	B
I-9	B
I-10	C
I-11	B
I-12	C
I-13	B
I-14	C
I-15	B
I-17	C
I-18	A
I-19	A
I-20	A
I-21	A
I-22	B
I-23	B
I-24	A

I-25	B
I-26	B
I-27	B
I-28	A
I-29	A
I-30	B
I-31	A
I-32	A
I-33	A
I-34	A
I-35	B
I-36	B
I-37	A
I-38	A
I-39	A
I-40	A
I-41	A
I-42	A
I-43	A
I-44	B
I-45	A
I-46	A
I-47	A
I-48	B
I-49	A
I-50	B
I-51	A
I-52	A
I-53	B
I-55	A

I-56	A
I-57	A
I-58	A
I-59	A
I-60	A
I-61	B
I-62	A
I-63	A
I-64	A
I-65	A
I-66	B
I-67	A
I-68	A
I-69	A
I-70	A
I-71	A
I-72	A
I-73	A
I-74	A
I-75	A
I-76	A
I-77	B
I-78	B
I-79	A
I-80	A
I-81	A
I-82	A
I-83	A
I-84	A
I-85	A

I-86	A
I-87	A
I-88	A
I-89	A
I-90	A
I-91	A
I-92	A
I-93	A
I-94	A
I-95	A
I-96	A
I-97	A
I-98	A
I-99	B
I-100	A
I-101	A
I-102	A
I-103	B
I-104	A
I-105	A
I-106	A
I-107	A
I-108	A
I-109	A
I-110	A
I-111	A
I-112	A
I-113	A
I-114	C
I-115	A

I-116	A
I-117	A
I-118	B
I-119	A
I-120	A
I-121	A
I-122	A
I-123	A
I-124	A
I-125	A
I-126	A
I-127	C
I-128	A
I-129	A
I-130	A
I-131	A
I-132	C
I-133	A
I-134	A
I-135	A
I-136	A
I-137	A
I-138	A
I-139	A
I-140	A
I-141	A
I-142	A
I-143	A
I-144	A
I-145	A

I-146	A
I-147	B
I-148	A
I-149	A
I-150	B
I-151	A
I-152	A
I-153	A
I-154	A
I-155	A
I-156	A
I-157	A
I-158	A
I-159	A
I-160	A
I-161	A
I-162	A
I-163	B
I-164	A
I-165	C
I-166	A
I-167	A
I-168	A
I-169	A
I-170	A
I-171	A
I-172	A
I-173	A
I-174	A
I-175	A

I-176	A
I-177	A
I-178	A
I-179	A
I-180	B
I-181	A
I-182	A
I-183	A
I-184	A
I-185	B
I-186	A
I-187	A
I-188	A
I-189	B
I-190	A
I-191	A
I-192	A
I-193	A
I-194	A
I-195	B
I-196	A
I-197	A
I-198	B
I-199	B
I-200	A
I-201	A
I-202	A
I-203	A
I-204	A
I-205	B

I-206	B
I-207	B
I-208	B
I-209	A
I-210	A
I-211	A
I-212	A
I-213	A
I-214	A
I-215	B
I-216	A
I-217	A
I-218	A
I-219	A
I-220	A
I-221	A
I-222	A
I-223	A
I-224	A
I-225	A
I-226	B
I-227	A
I-228	B
I-229	A
I-230	A
I-231	A
I-232	A
I-233	A
I-234	B
I-235	A

I-236	A
I-237	B
I-238	A
I-239	B
I-240	B
I-241	A
I-242	A
I-243	A
I-244	A
I-245	A
I-246	A
I-247	A
I-248	C
I-249	B
I-250	B
I-251	A
I-252	B
I-253	C
I-254	B
I-255	A
I-256	A
I-257	B
I-258	A
I-259	B
I-260	C
I-261	A
I-262	A
I-263	A
I-264	A
I-265	A

I-266	A
I-267	C
I-268	B
I-269	A
I-270	B
I-271	A
I-272	A
I-273	C
I-274	A
I-275	A
I-276	A
I-278	A
I-279	A
I-280	A
I-281	A
I-282	C
I-283	B
I-284	A
I-285	A
I-286	C
I-287	A
I-288	B
I-289	A
I-290	C
I-291	A
I-292	A
I-293	A
I-294	A
I-295	A
I-296	B

I-297	A
I-298	A
I-299	A
I-300	A
I-301	A
I-302	B
I-303	A
I-304	A
I-305	C
I-306	C
I-307	B
I-308	C
I-309	A
I-310	A
I-311	A
I-312	A
I-313	A
I-314	A
I-315	A
I-316	C
I-317	A
I-318	A
I-319	A
I-320	A
I-321	A
I-322	A
I-323	C
I-324	C
I-325	A
I-326	A

I-327	A
I-328	A
I-329	A
I-330	B
I-331	A
I-332	A
I-333	A
I-334	A
I-335	A
I-336	A
I-338	A
I-339	A
I-340	C
I-341	A
I-343	A
I-344	A
I-345	A
I-346	A
I-347	A
I-348	A
I-349	A
I-350	A
I-351	A
I-352	A
I-353	B
I-354	C
I-355	A
I-356	A
I-357	A
I-358	A

I-359	A
I-360	A
I-361	A
I-362	A
I-363	A
I-364	A
I-365	A
I-366	A
I-367	A
I-368	C
I-369	A
I-370	B
I-371	A
I-372	A
I-373	A
I-374	A
I-375	C
I-376	B
I-377	B
I-378	B
I-379	B
I-380	B
I-381	A
I-382	C
I-383	A
I-384	C
I-385	A
I-386	A
I-387	A
I-388	A

I-389	A
I-390	B
I-391	A
I-392	A
I-393	A
I-394	A
I-395	A
I-396	C
I-397	A
I-398	B
I-399	A
I-400	A
I-401	A
I-402	A
I-403	A
I-404	A
I-405	A
I-406	A
I-407	A
I-408	A
I-411	A
I-412	A
I-413	C
I-414	A
I-415	A
I-416	A
I-417	A
I-418	C
I-419	C
I-420	A

I-421	A
I-422	B
I-423	A
I-424	A
I-425	A
I-426	A
I-427	A
I-428	A
I-429	A
I-430	C
I-431	A
I-432	C
I-433	A
I-434	A
I-435	A
I-436	A
I-437	A
I-438	A
I-439	A
I-440	A
I-441	B
I-442	A
I-443	A
I-444	A
I-445	B
I-446	A
I-447	A
I-448	B
I-449	A
I-450	A

I-451	A
I-452	A
I-453	A
I-454	A
I-455	B
I-456	A
I-457	A
I-458	A
I-459	A
I-460	A
I-461	A
I-462	A
I-463	A
I-464	A
I-465	A
I-467	A
I-468	A
I-469	A
I-470	C
I-471	A
I-472	A
I-473	A
I-474	A
I-475	A
I-476	A
I-477	A
I-478	A
I-479	A
I-480	B
I-481	A

I-482	A
I-483	A
I-484	A
I-485	A
I-486	A
I-487	A
I-488	A
I-489	A
I-490	A
I-491	A
I-492	A
I-493	A
I-494	A
I-495	A
I-496	A
I-497	A
I-498	A
I-499	A
I-500	A
I-501	A
I-502	A
I-503	A
I-504	A
I-505	A
I-506a	A
I-506	A
I-507	A
I-508	A
I-509	A
I-510	A

I-511	A
I-512	A
I-513	A
I-514	A
I-515	A
I-516	A
I-517	A
I-518	A
I-519	A
I-520	A
I-521	A
I-522	A
I-523	A
I-524	A
I-525	A
I-526	A
I-527	A
I-528	A
I-529	A
I-530	A
I-531	A
I-532	A
I-533	A
I-534	A
I-535	A
I-536	A
I-537	A
I-538	A
I-539	A
I-540	A

I-541	A
I-542	A
I-543	A
I-544	A
I-545	A
I-546	A
I-547	A
I-548	A
I-549	A
I-550	A
I-551	A
I-552	A
I-553	A
I-554	A
I-555	A
I-556	A
I-557	A
I-558	A
I-559	A
I-560	A
I-561	A
I-562	A
I-563	A
I-564	A
I-565	C
I-566	A
I-567	A
I-568	A
I-569	A
I-570	A

I-571	A
I-572	A
I-573	A
I-574	A
I-575	B
I-576	A
I-577	A
I-578	A
I-579	A
I-580	A
I-581	A
I-582	A
I-583	A
I-584	A
I-585	A
I-586	A
I-587	A
I-588	C
I-589	A
I-590	A
I-591	A
I-592	C
I-593	A
I-594	A
I-595	A
I-596	A
I-597	A
I-598	A
I-599	A
I-600	A

I-601	A
I-602	A
I-603	A
I-604	A
I-605	A
I-606	A
I-607	A
I-608	A
I-609	A
I-610	A
I-611	A
I-612	A
I-613	A
I-614	A
I-615	B
I-616	A
I-617	A
I-618	A
I-619	A
I-620	A
I-621	A
I-622	A
I-623	A
I-624	A
I-626	A
I-627	A
I-628	A
I-629	A
I-630	A
I-631	C

I-632	C
I-633	A
I-634	A
I-635	A
I-639	A
I-640	A
I-641	A
I-642	B
I-643	A
I-644	B
I-645	A
I-646	A
I-648	A
I-649	A
I-650	A
I-651	B
I-652	A
I-653	A
I-654	A
I-655	A
I-656	A
I-657	A
I-658	A
I-659	A
I-660	A
I-661	B
I-662	A
I-663	A
I-667	C
I-668	A

I-669	A
I-670	A
I-671	A
I-672	A
I-673	A
I-674	A
I-675	A
I-676	A
I-677	A
I-678	A
I-679	A
I-680	B
I-681	A
I-682	B
I-683	A
I-684	A
I-685	B
I-686	A
I-687	A
I-688	C
I-689	B
I-690	A
I-691	A
I-692	A
I-693	A
I-694	A
I-695	A
I-696	A
I-697	A
I-698	A

I-699	A
I-700	A
I-701	A
I-702	A
I-703	A
I-704	A
I-705	A
I-706	A
I-707	A
I-708	A
I-709	A
I-710	A
I-711	A
I-712	A
I-713	A
I-714	A
I-715	A
I-716	A
I-717	A
I-718	A
I-719	A
I-720	A
I-721	A
I-722	A
I-723	A
I-724	B
I-725	A
I-726	A
I-727	A
I-728	A

I-729	A
I-730	A
I-731	A
I-732	A
I-733	A
I-734	A
I-735	A
I-736	A
I-737	A
I-738	A
I-739	A
I-740	A
I-741	A
I-742	A
I-743	A
I-744	A
I-745	A
I-746	A
I-747	A
I-748	A
I-749	A
I-750	A
I-751	A
I-752	A
I-753	A
I-754	A
I-755	A
I-756	A
I-757	A
I-758	A

I-759	A
I-760	A
I-761	A
I-762	A
I-763	A
I-764	A
I-765	A
I-766	A
I-767	A
I-768	A
I-769	A
I-770	A
I-771	A
I-772	A
I-773	B
I-774	A
I-775	A
I-776	A
I-777	A
I-778	A
I-779	A
I-780	A
I-781	A
I-782	A
I-783	A
I-784	A
I-785	A
I-786	A
I-787	A
I-788	A

I-789	A
I-790	A
I-791	A
I-792	A
I-793	A
I-794	A
I-795	A
I-796	A
I-797	A
I-798	A
I-799	A
I-800	A
I-801	A
I-802	A
I-803	A
I-804	A
I-805	A
I-806	A
I-807	A
I-808	A
I-809	A
I-810	A
I-811	A
I-812	A
I-813	A
I-814	A
I-815	A
I-816	A
I-817	A
I-818	B

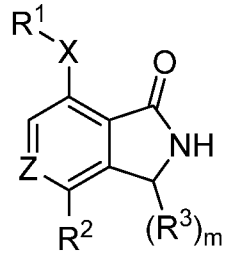
I-819	A
I-820	A
I-821	A
I-822	A
I-823	A
I-824	A
I-825	A
I-826	A
I-827	A
I-828	A
I-829	A
I-830	A
I-831	A
I-832	B
I-833	B
I-834	A
I-835	A

I-836	A
I-837	A
I-838	A
I-839	A
I-840	A
I-841	B
I-842	A
I-843	A
I-844	A
I-845	A
I-846	A
I-847	A
I-848	A
I-849	A
I-850	A
I-851	A
I-852	A

[001212] Несмотря на то, что в настоящем описании приведен ряд вариантов реализации настоящего изобретения, очевидно, что приведенные примеры могут быть изменены с получением других вариантов реализации, в которых будут использованы соединения и способы согласно настоящему изобретению. Таким образом, очевидно, что объем настоящего изобретения следует определять приложенной формулой изобретения, а не конкретными вариантами реализации, которые представлены в качестве примера.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы **I**:



I

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

Z представляет собой CR или N;

X представляет собой ковалентную связь, –O-, -S-, -NR-, -$S(O)_2$-, -$S(O)_2$NR-, -S(O)-, -S(O)NR-, -C(O)-, -C(O)O-, –C(O)NR-, -C(O)N(R)O-, -OC(O)-, -OC(O)NR-, -N(R)C(O)O-, -N(R)C(O)-, –$N(R)S(O)_2$-; или X представляет собой C_{1-4} бивалентную насыщенную или ненасыщенную, неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, где одно или два метиленовых звена указанной цепи необязательно и независимо заменены на –$C(R)_2$-, –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)-, -$N(R)S(O)_2$-, -$S(O)_2$N(R)-, -O-, -C(O)-, -OC(O)-, -C(O)O-, -S-, -S(O)- или –$S(O)_2$-;

R^1 выбран из C_{1-6} алифатической группы; фенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 3-7 членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, и серы; и 8-10 членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждый из указанных вариантов замещен q заместителями R^C;

R^2 представляет собой 6-11-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное конденсированное, мостиковое или спиро бициклическое кольцо, содержащее 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из которых замещено q заместителями R^C;

каждый R^3 независимо представляет собой водород или необязательно замещенную C_{1-6} алифатическую группу;

каждый R^C независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$; или каждый R^C независимо представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; нафталенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода, фосфора, кремния и серы; или 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-5 гетероатомов, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждый из указанных вариантов замещен r заместителями R и s заместителями R^D;

каждый R^D независимо представляет собой оксо, галоген, –CN, $–NO_2$, –OR, -SR, $-NR_2$, $-S(O)_2R$, $-S(O)_2NR_2$, -S(O)R, $-S(O)NR_2$, -C(O)R, -C(O)OR, $–C(O)NR_2$, -C(O)N(R)OR, -OC(O)R, $-OC(O)NR_2$, -N(R)C(O)OR, -N(R)C(O)R, $-N(R)C(O)NR_2$, $-N(R)C(NR)NR_2$, $–N(R)NR_2$, $-N(R)S(O)_2NR_2$, $–N(R)S(O)_2R$, $–N=S(O)R_2$, –S(NR)(O)R, –N(R)S(O)R, –N(R)CN, $–P(O)(R)NR_2$, –P(O)(R)OR или $–P(O)R_2$;

каждый R независимо представляет собой водород, -CN, галоген или необязательно замещенную группу, выбранную из C_{1-6} алифатической группы; фенила; нафталенила; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического карбоциклического кольца; 3-7-членного насыщенного или частично ненасыщенного моноциклического гетероциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-6-членного моноциклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 5-8-членного насыщенного или частично ненасыщенного мостикового бициклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-10-членного насыщенного или частично ненасыщенного спироциклического кольца, содержащего 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 6-11-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического карбоциклического кольца, содержащего 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; или:

две группы R при одном и том же атоме азота объединены с указанным азотом с образованием необязательно замещенного 4-7-членного моноциклического насыщенного, частично ненасыщенного или гетероарильного кольца, содержащего, помимо указанного азота, 0-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 8-10-членного бициклического гетероарильного кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; 7-12-членного насыщенного или частично ненасыщенного бициклического гетероциклического кольца, содержащего 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы;

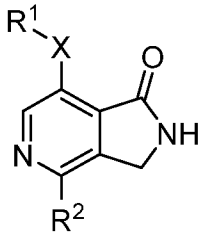
m равен 0, 1 или 2;

каждый q независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый r независимо равен 0, 1, 2, 3 или 4; и

каждый s независимо представляет собой 0, 1, 2, 3 или 4.

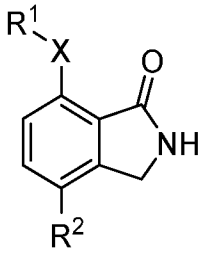
2. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет формулу **II**:



II,

или его фармацевтически приемлемая соль.

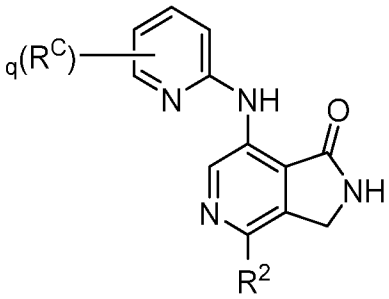
3. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет формулу **V**:



V,

или его фармацевтически приемлемая соль.

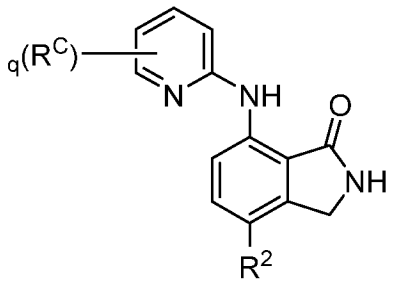
4. Соединение по п. 2, где указанное соединение имеет формулу **IV**:



IV,

или его фармацевтически приемлемая соль.

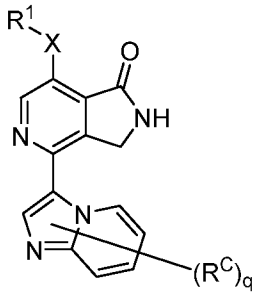
5. Соединение по п. 3, где указанное соединение имеет формулу **VII**:



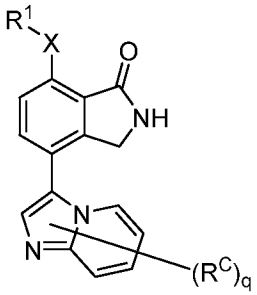
VII,

или его фармацевтически приемлемая соль.

6. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет любую из формул **XI-a** или **XI-b**:



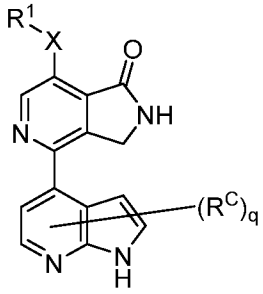
XI-a



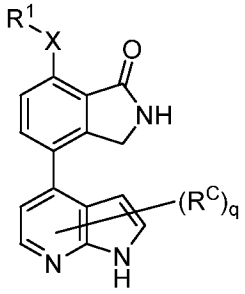
XI-b,

или его фармацевтически приемлемая соль.

7. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет любую из формул **XIV-a** или **XIV-b**:



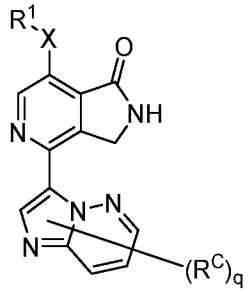
XIV-a



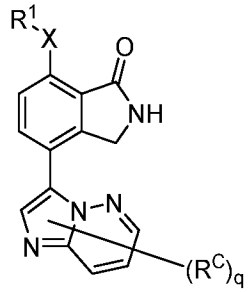
XIV-b,

или его фармацевтически приемлемая соль.

8. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет любую из формул **XVII-a** или **XVII-b**:



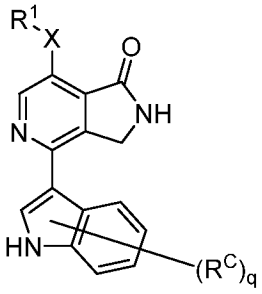
XVII-a



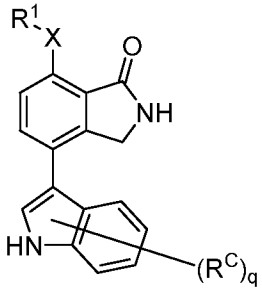
XVII-b,

или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет любую из формул **XX-a** или **XX-b**:



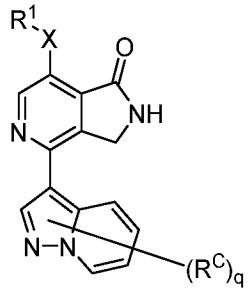
XX-a

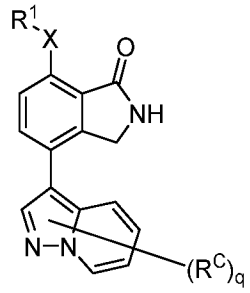


XX-b,

или его фармацевтически приемлемая соль.

10. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет любую из формул **XXIII-a** или **XXIII-b**:

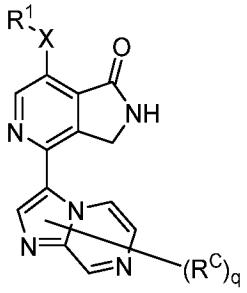
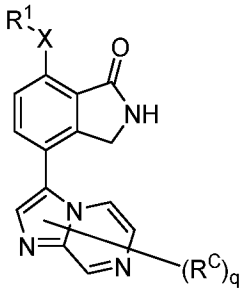




XXIII-a **XXIII-b**,

или его фармацевтически приемлемая соль.

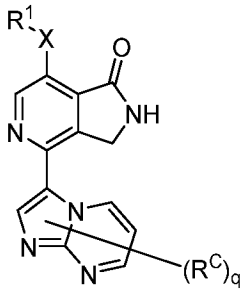
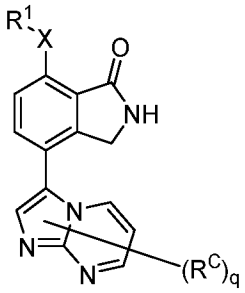
11. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет любую из формул **XXVI-a** или **XXVI-b**:

XXVI-a **XXVI-b**,

или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Соединение по п. 1, где указанное соединение имеет любую из формул **XXIX-a** или **XXIX-b**:

XXIX-a **XXIX-b**,

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Соединение по п. 1-3 или 6-12, где X представляет собой -NR-.

14. Соединение по любому из пп. 1-3 или 6-13, где R^1 представляет собой C_{1-6} алифатическую группу, которая замещена q заместителями R^C; фенил, который замещен q заместителями R^C; 3-7 членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое карбоциклическое кольцо, которое замещено q заместителями R^C; 5-6-

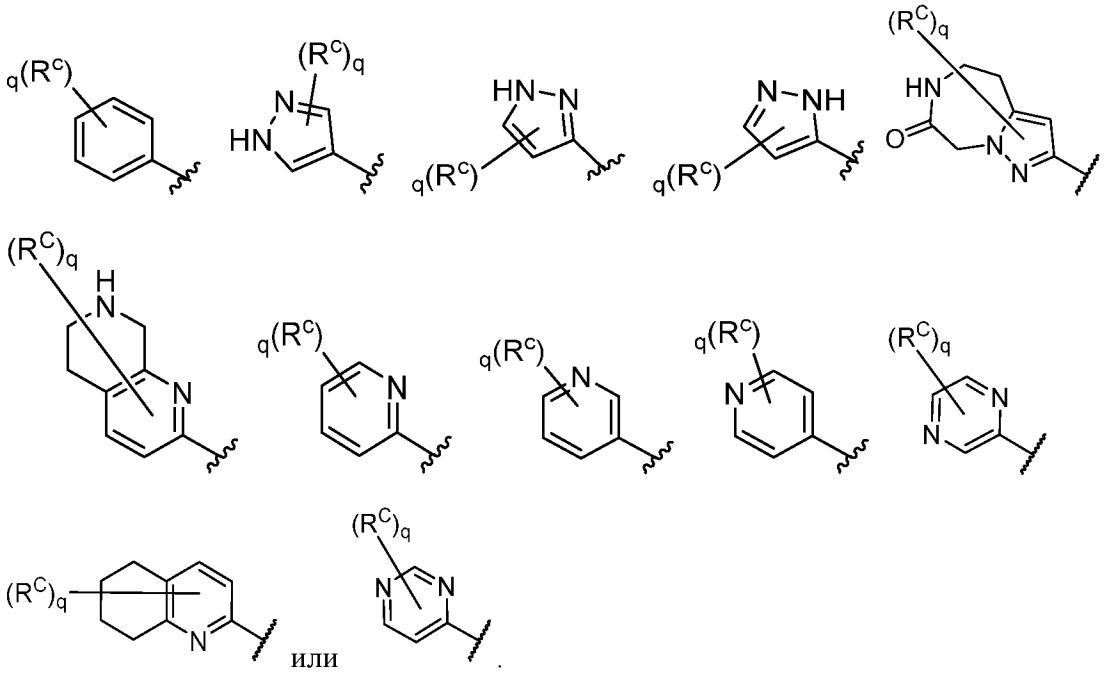
членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое замещено q заместителями R^C; или 3-7-членное насыщенное или частично ненасыщенное моноциклическое гетероциклическое кольцо, содержащее 1-2 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, которое замещено q заместителями R^C.

15. Соединение по любому из пп. 1-3 или 6-14, где R^1 представляет собой фенил или 5-6-членное моноциклическое гетероарильное кольцо, содержащее 1-4 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, каждый из которых замещен q заместителями R^C.

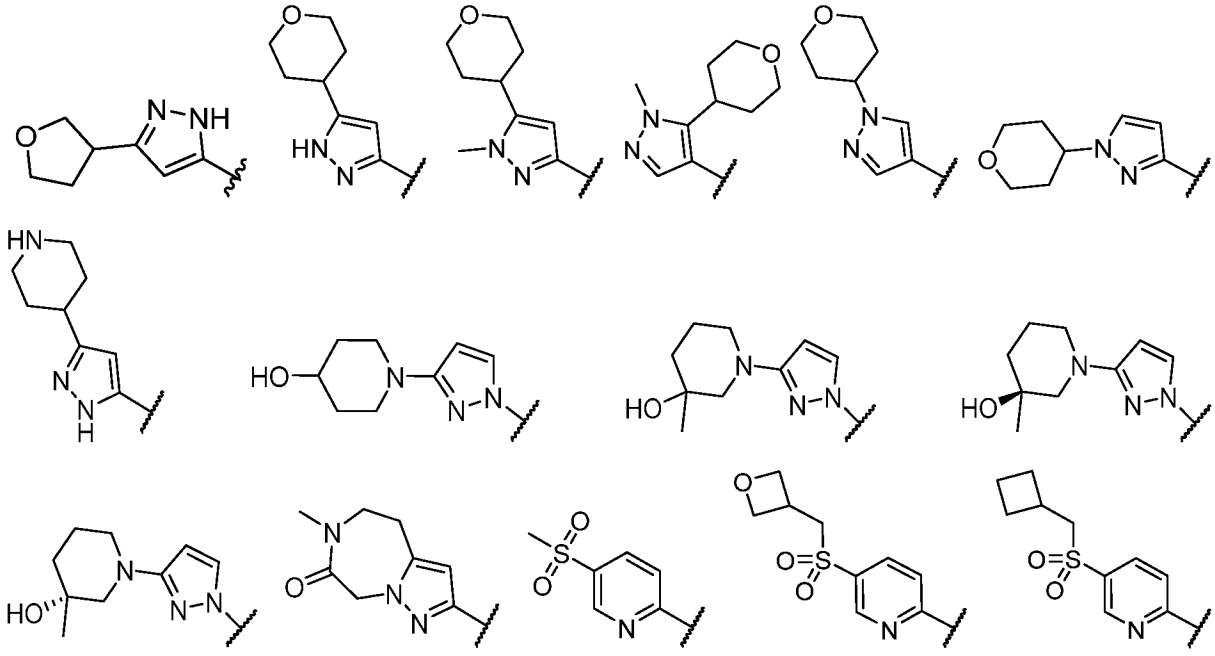
16. Соединение по любому из пп. 1-3 или 6-15, где R^1 представляет собой фенил, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил;- 1,2,5оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, оксазолидинил, оксазолил, оксазолидинил, оксетанил, пиримидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридазинил, пиридинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, 2*H*-пирролил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тиазолил, тиенил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,5-триазолил, 1,3,4-триазолил, оксетанил, азетидинил или ксантенил; каждый из которых замещен q заместителями R^C.

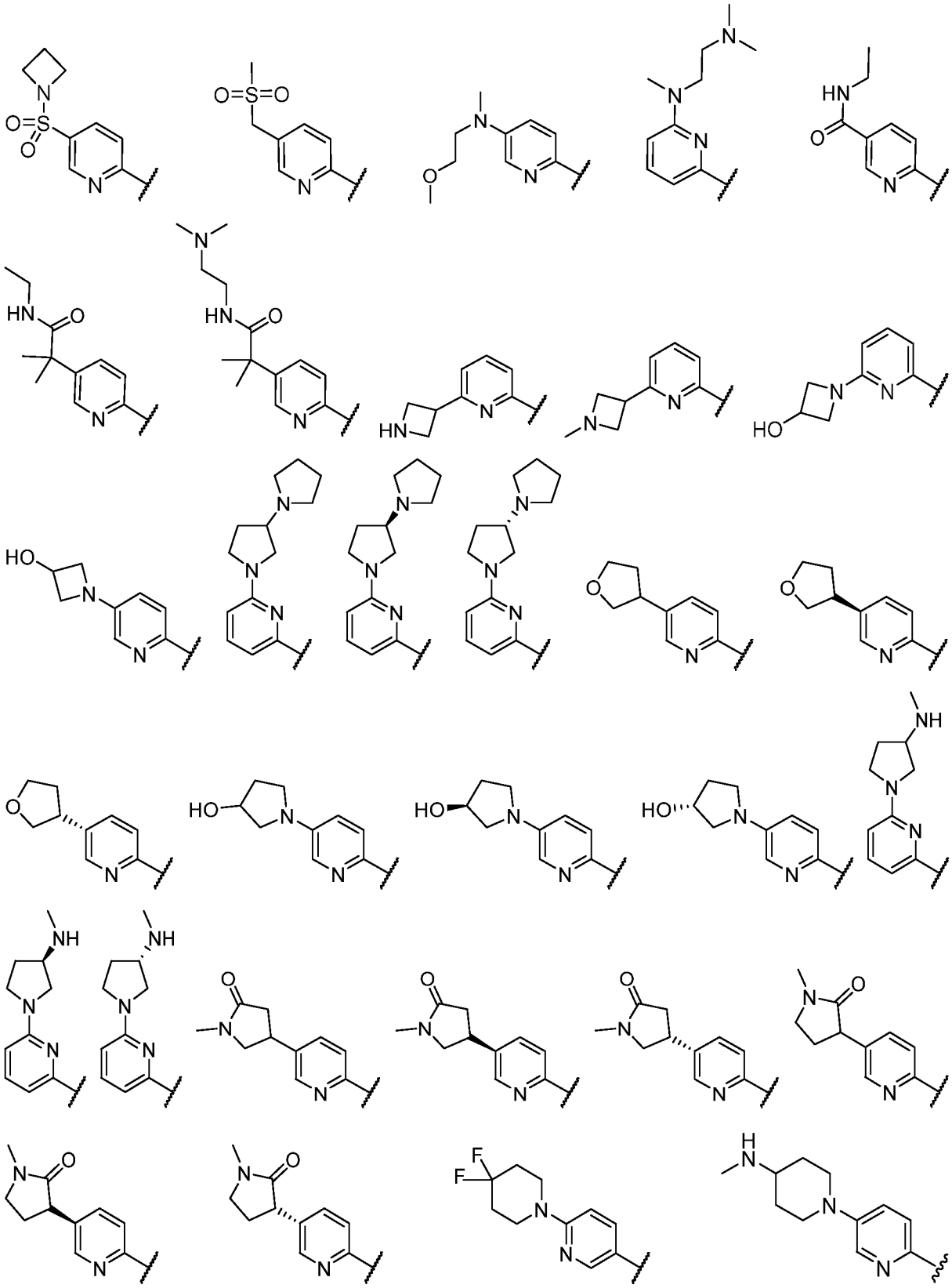
17. Соединение по любому из пп. 1-3 или 6-16, где R^1 представляет собой фенил, пиразолил, пиридинил, пиразинил или пиримидинил; каждый из которых замещен q заместителями R^C.

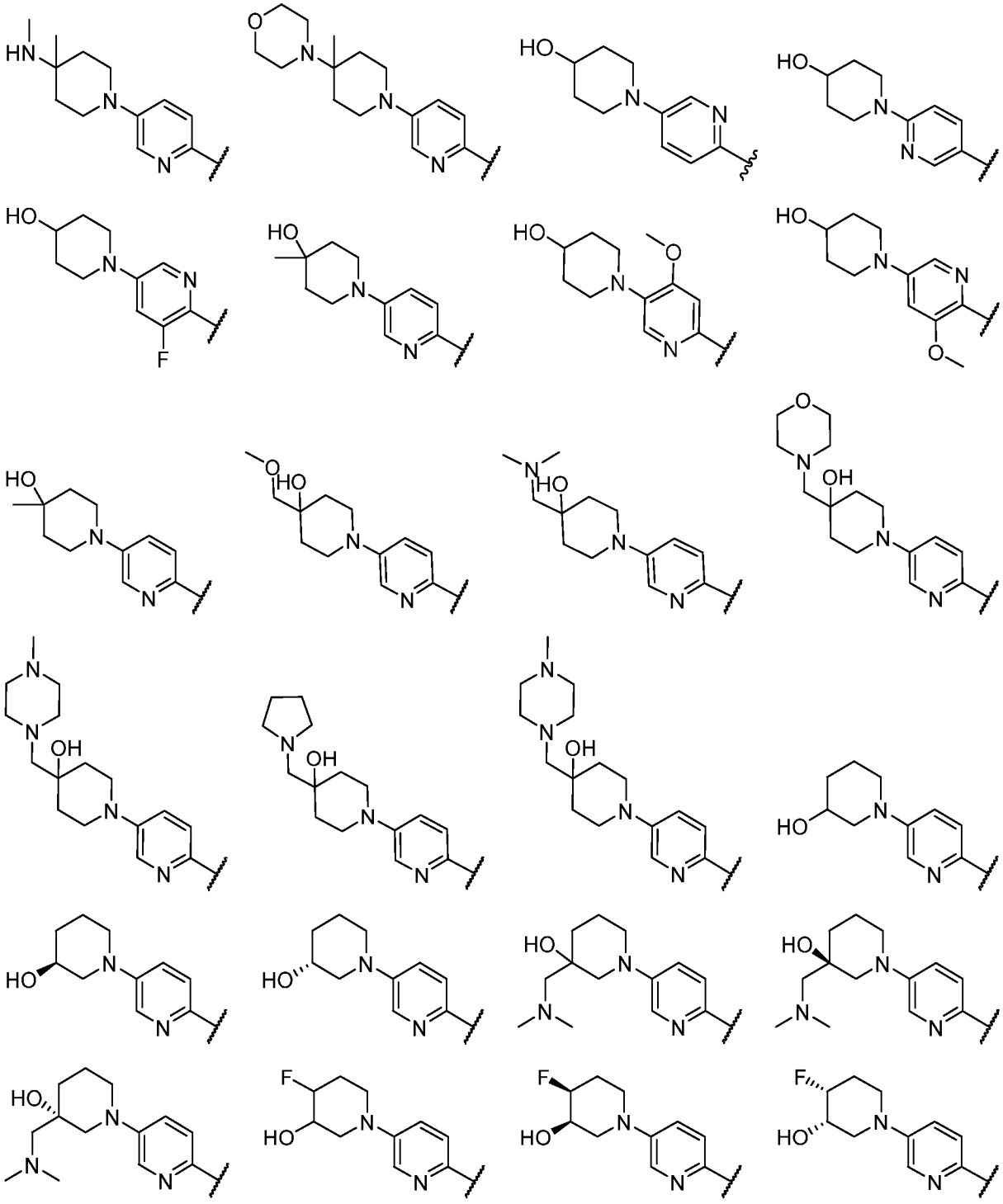
18. Соединение по любому из пп. 1-3 или 6-13, где R^1 представляет собой

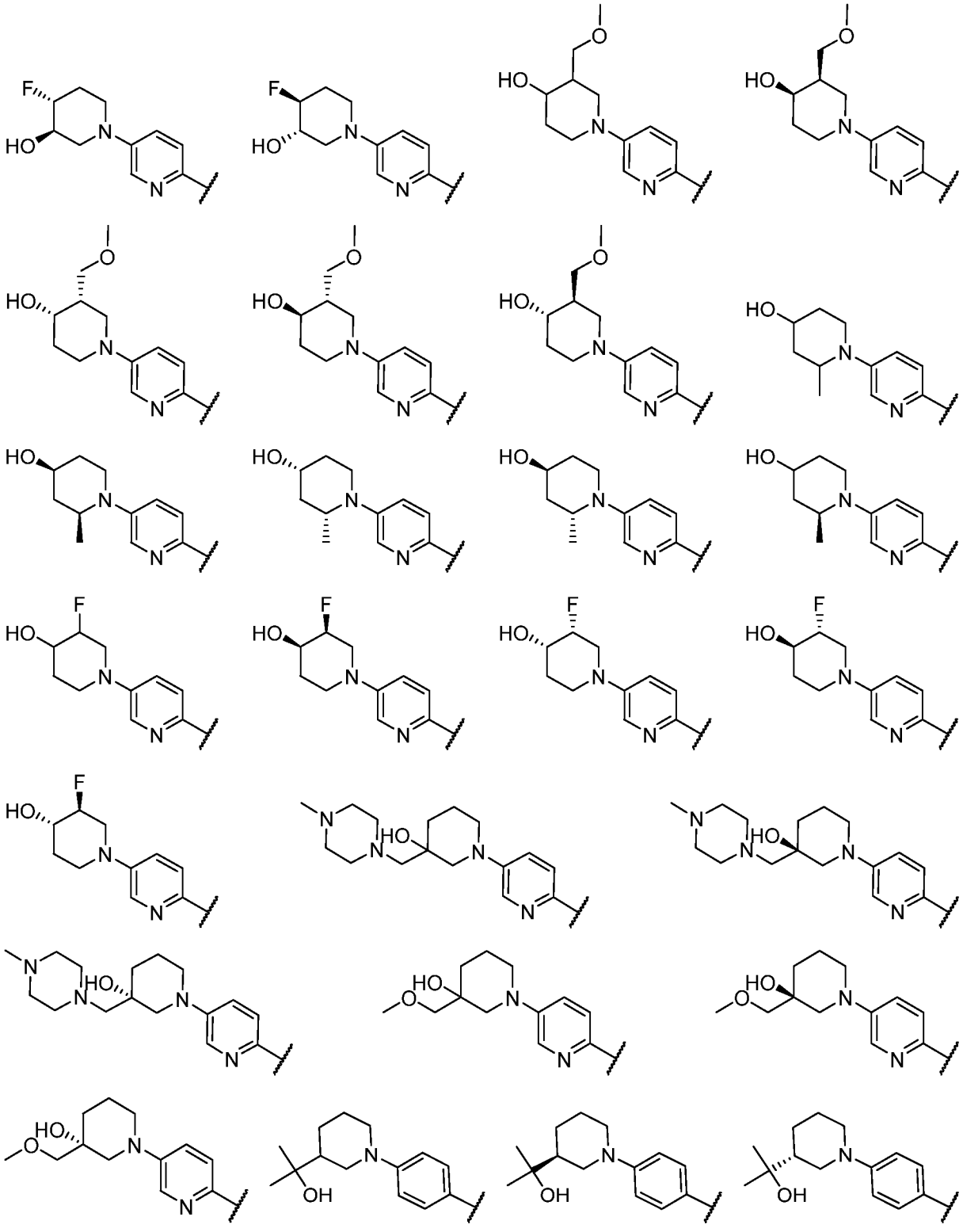


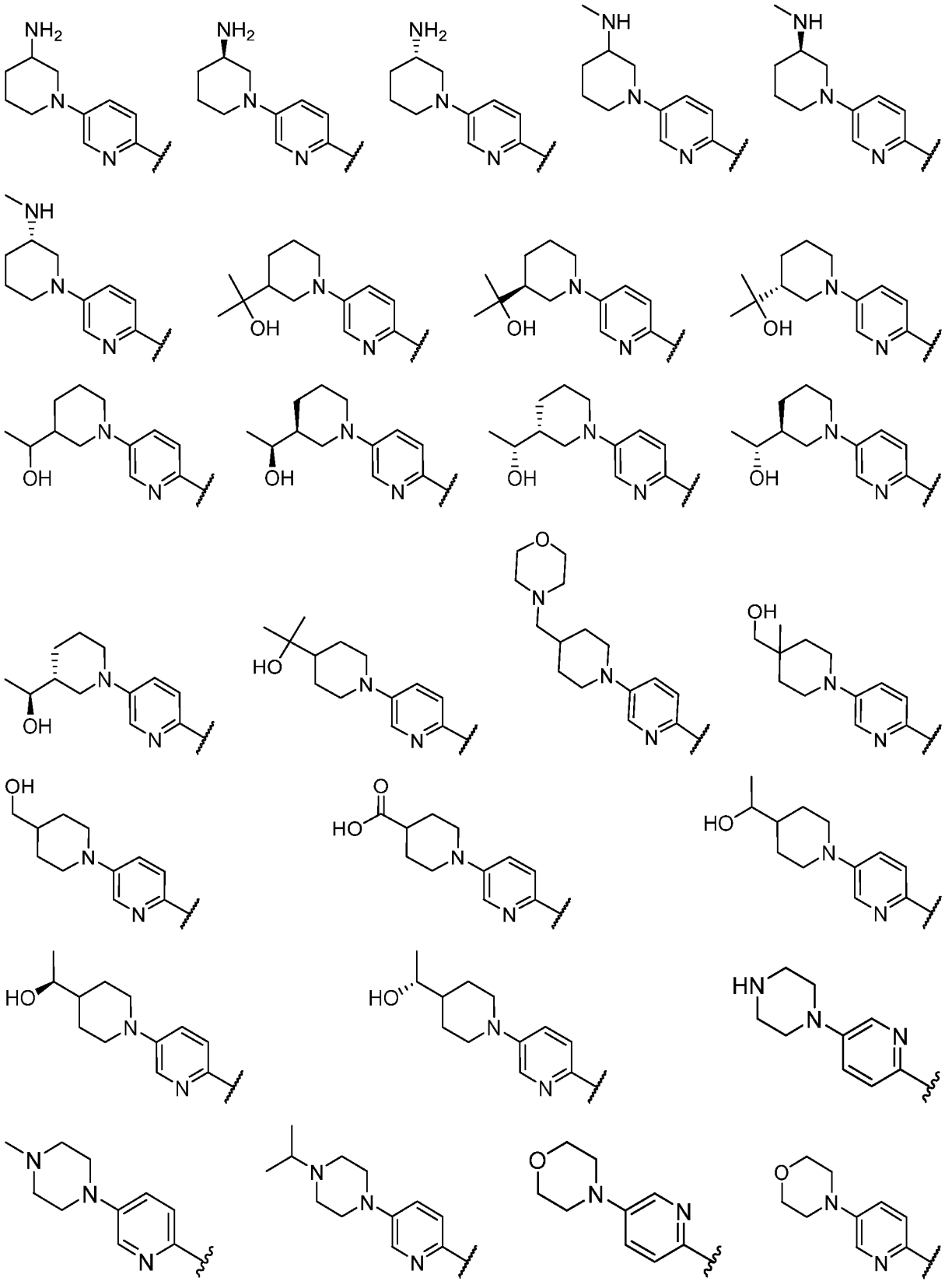
19. Соединение по любому из пп. 1-7 или 11-16, где R^1 представляет собой

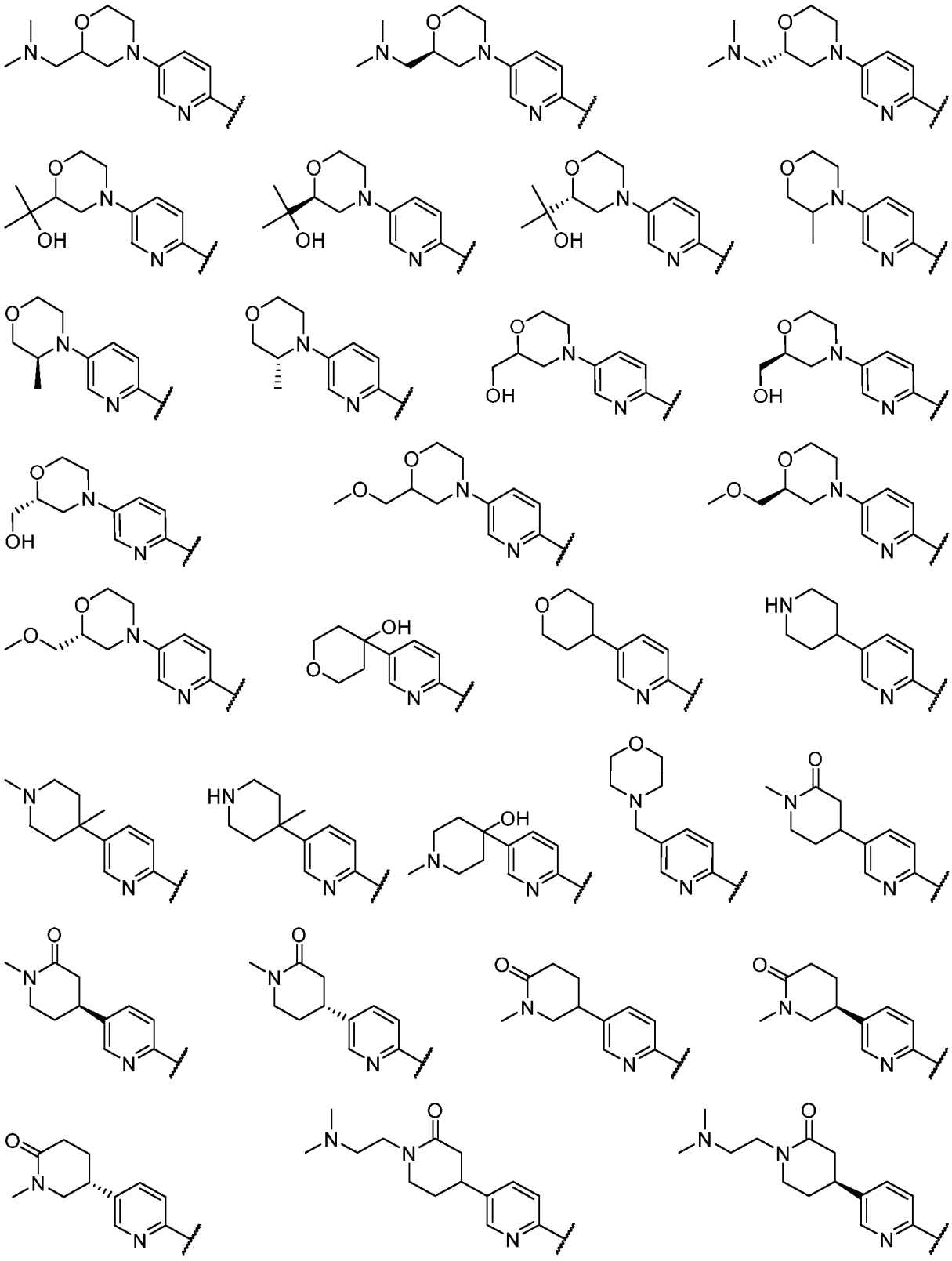


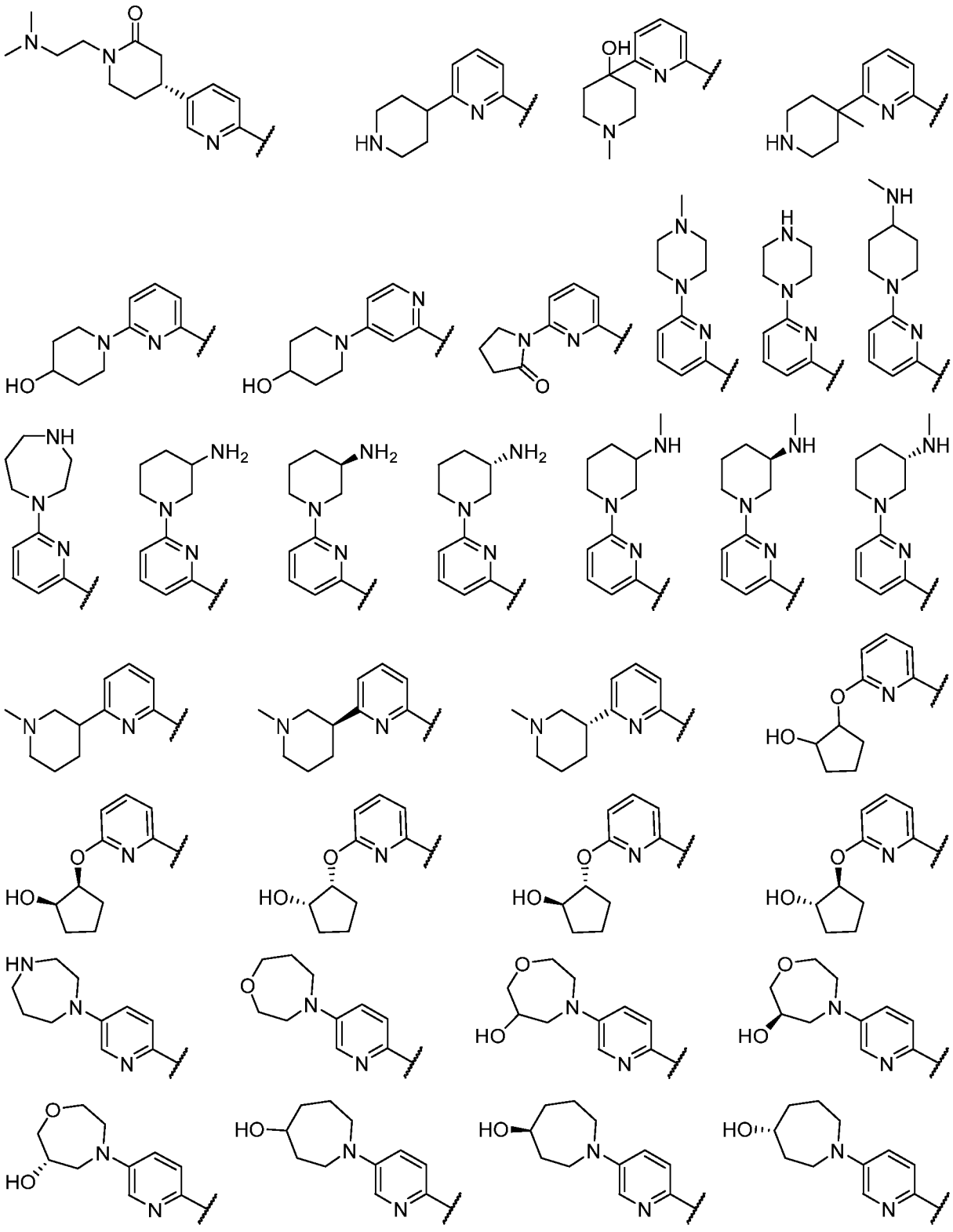


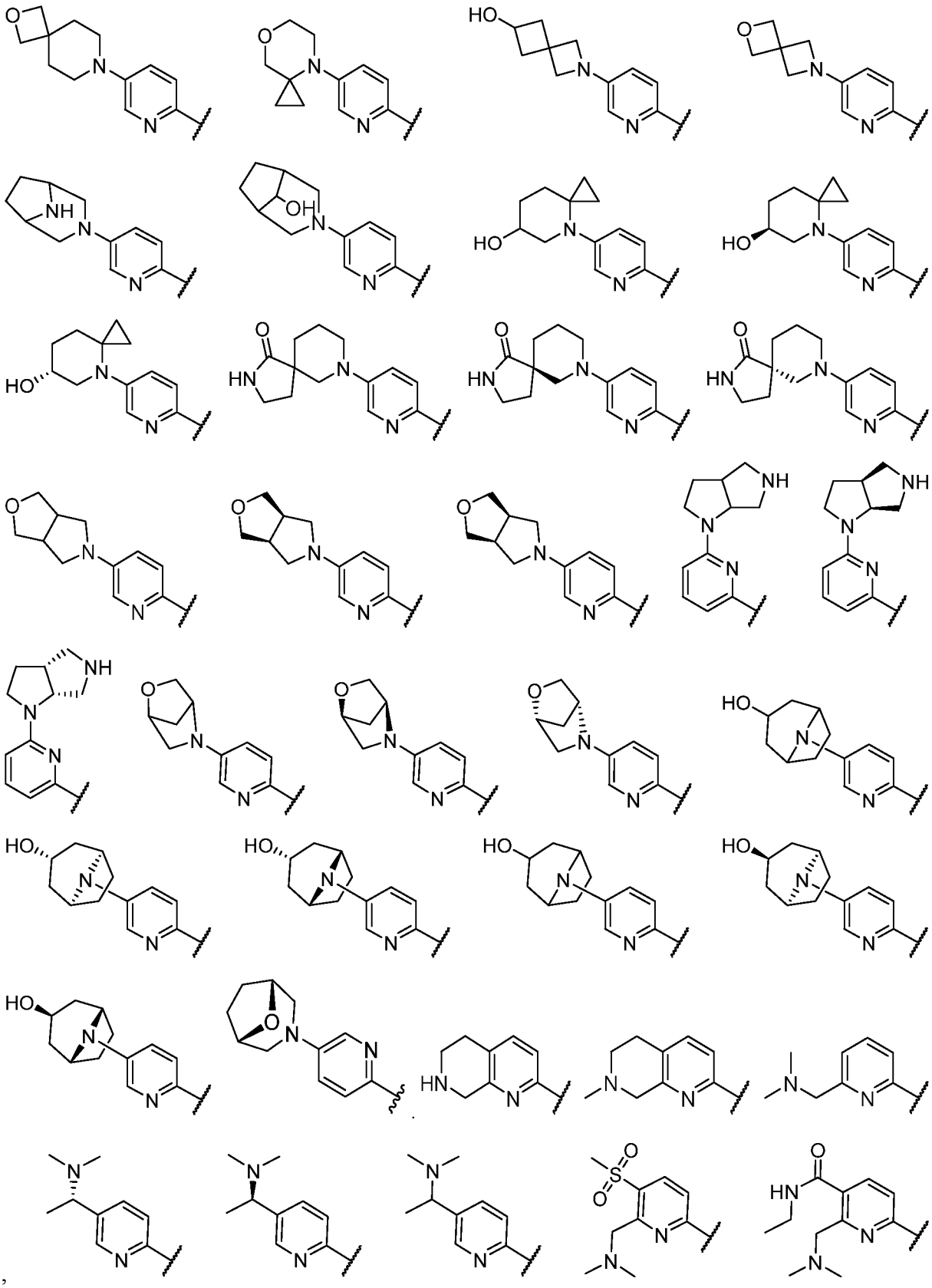


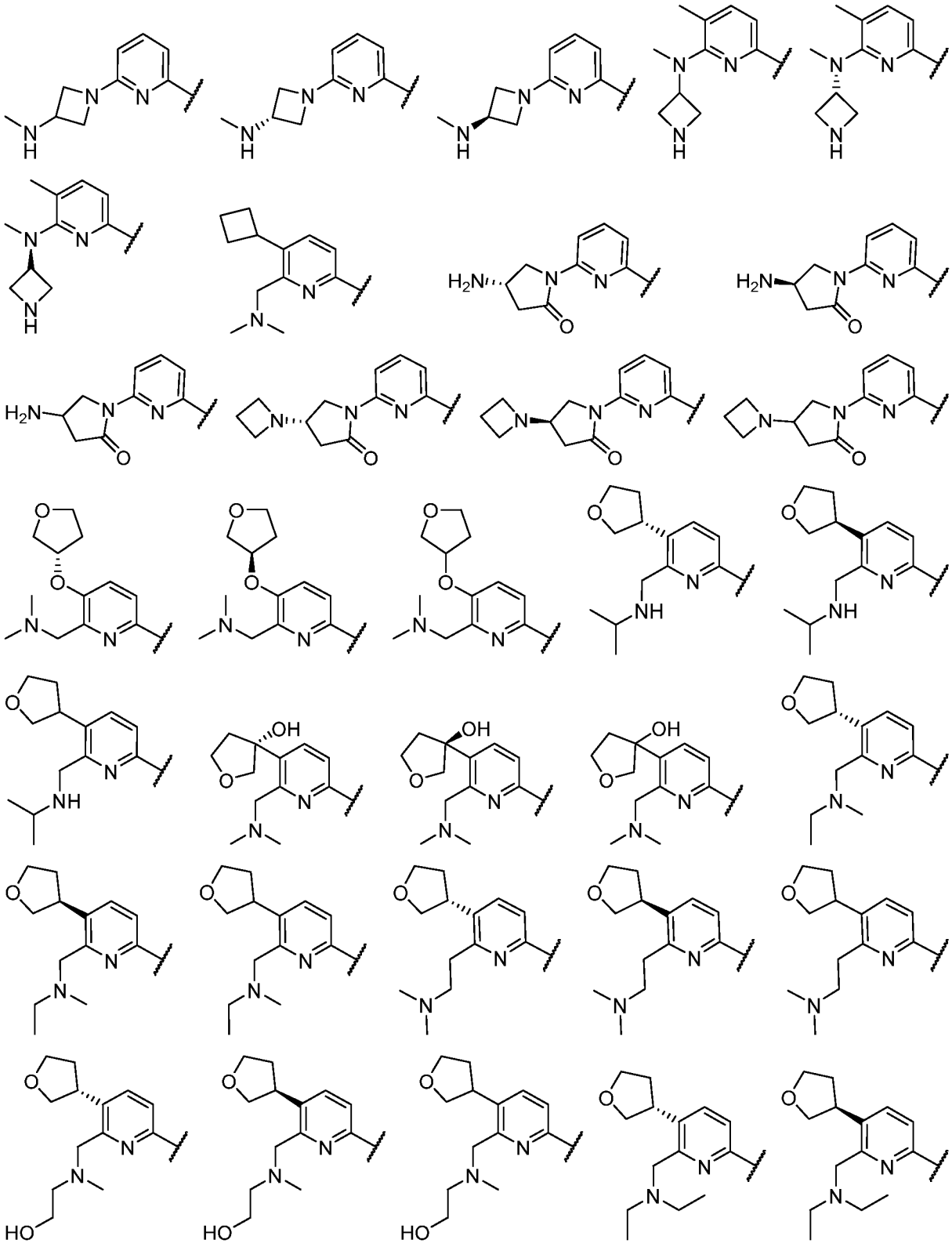


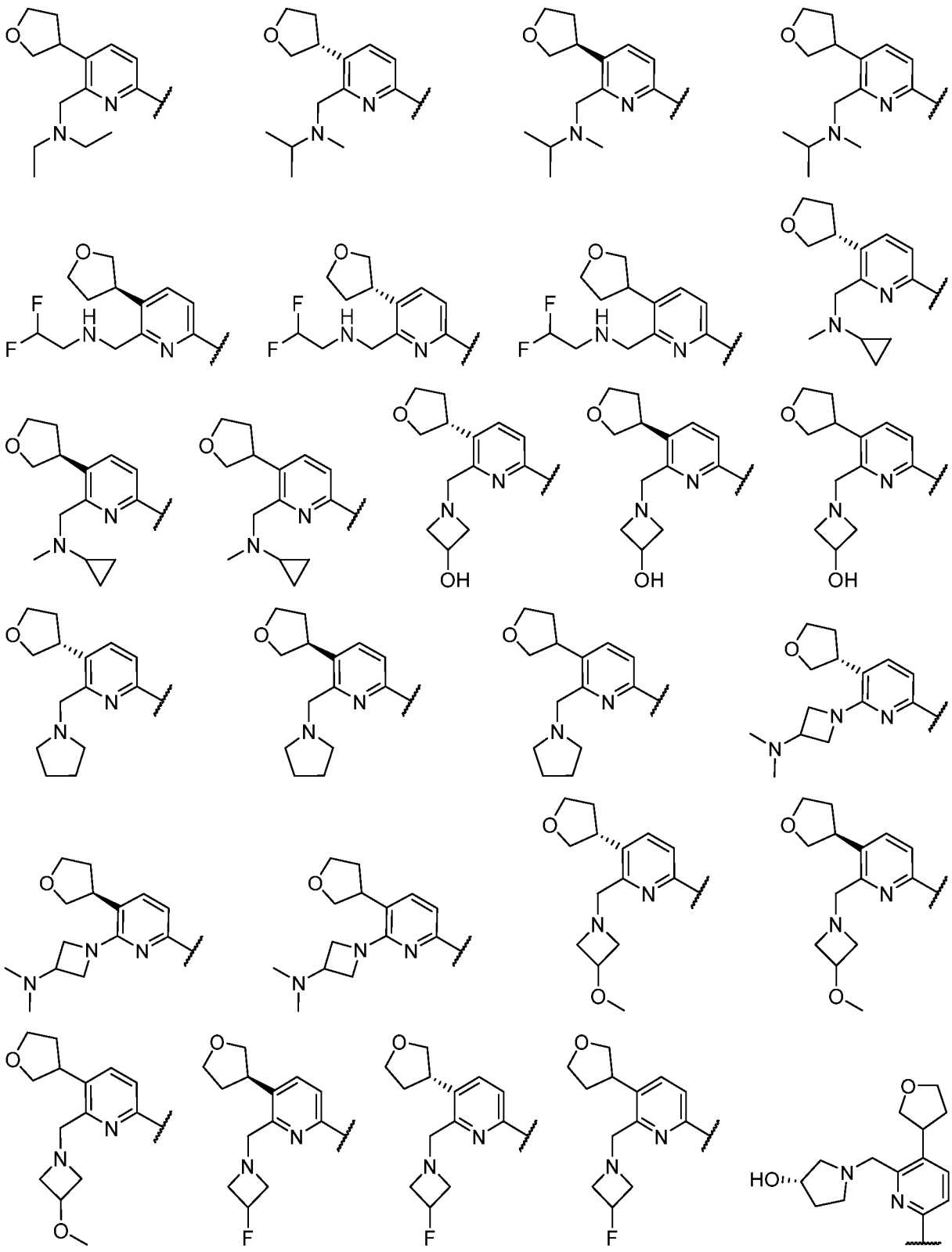


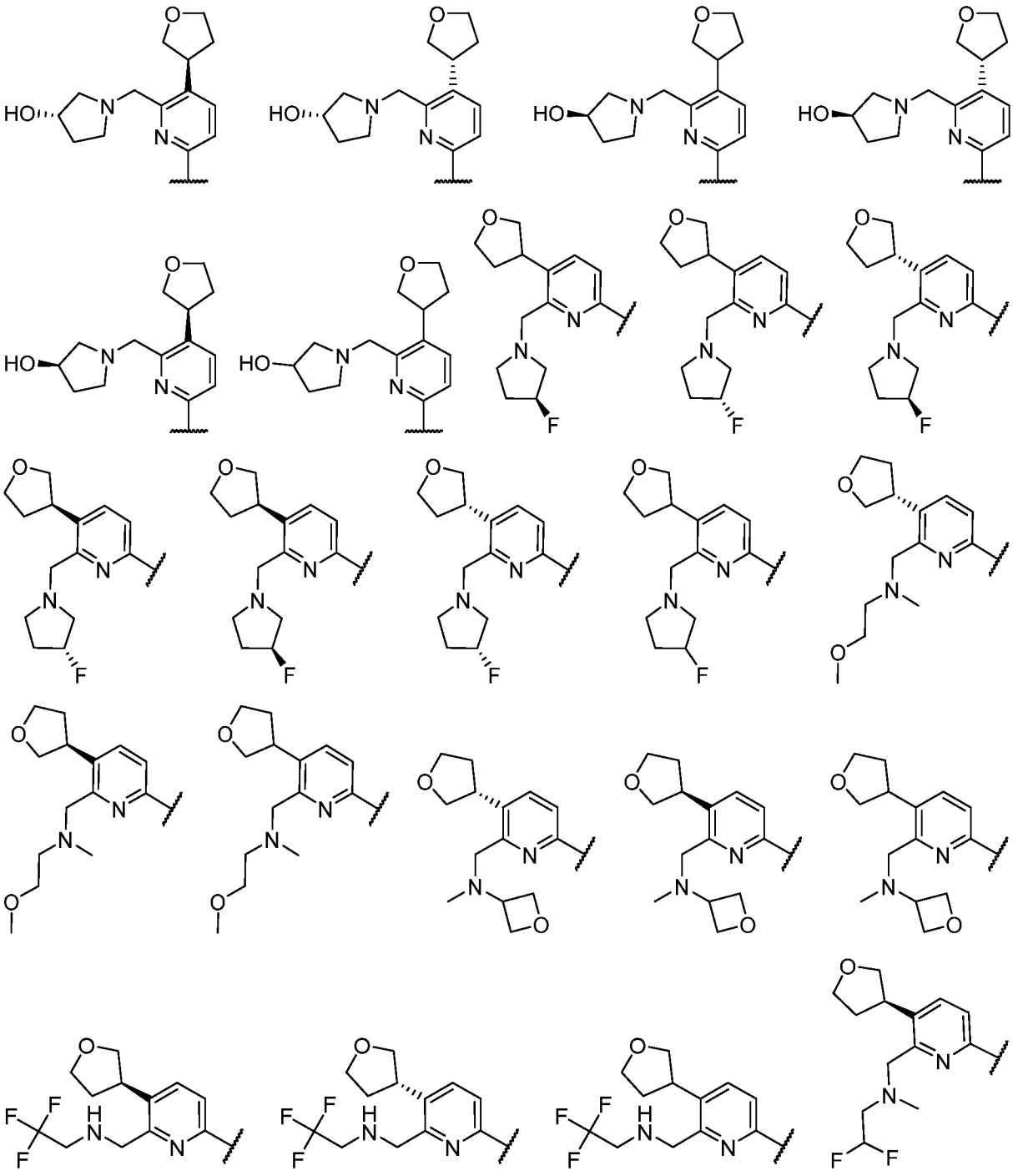


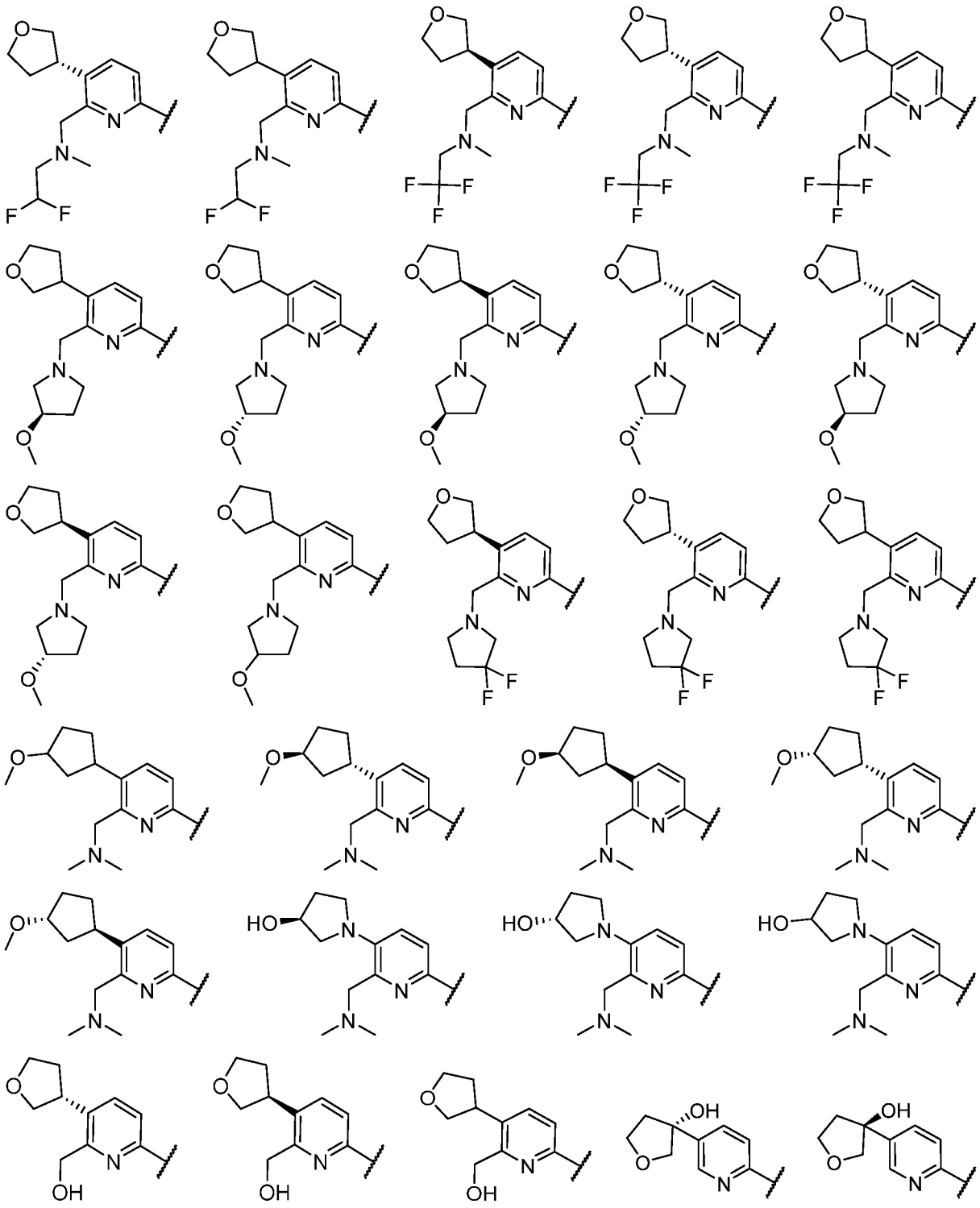


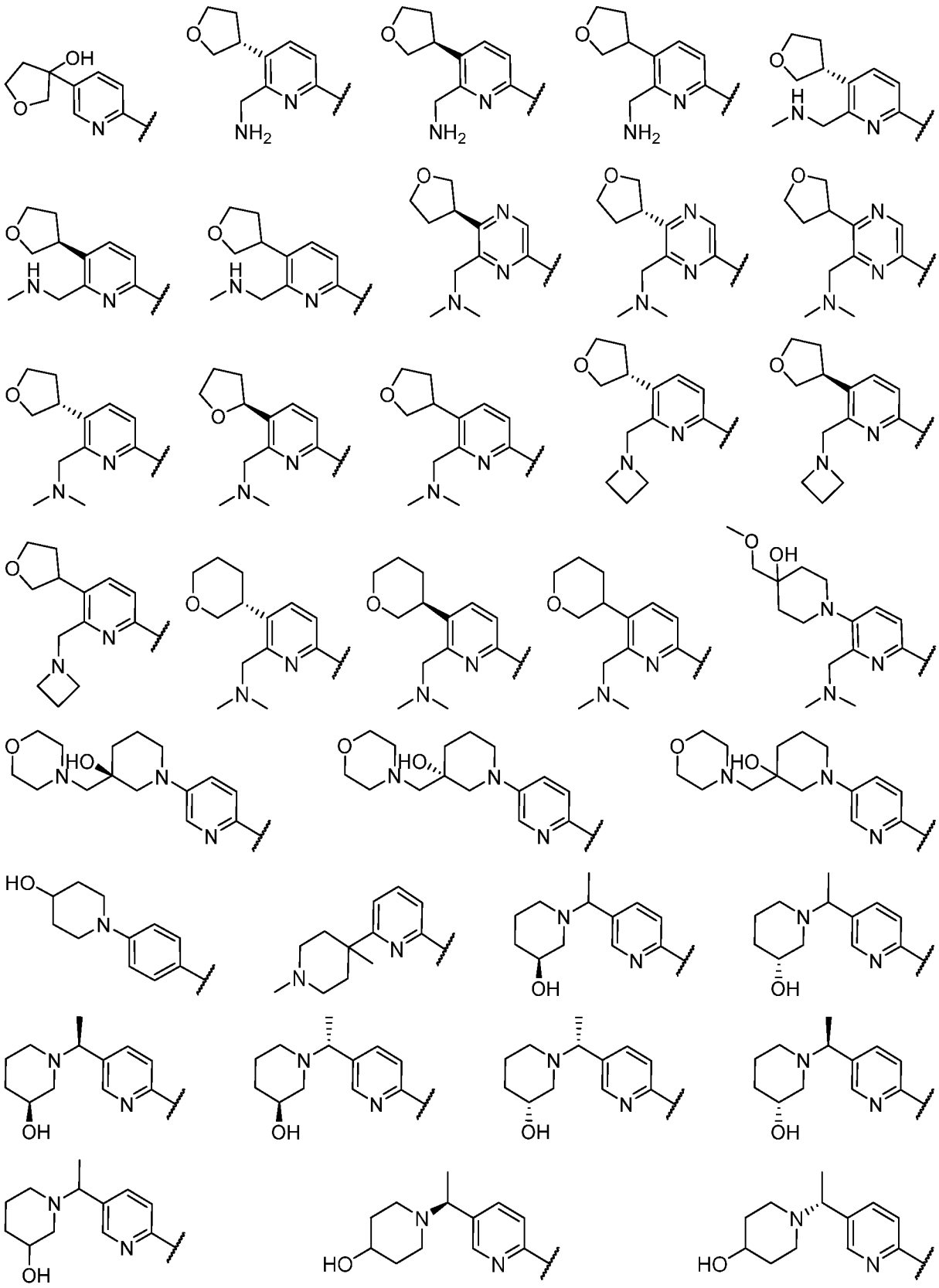


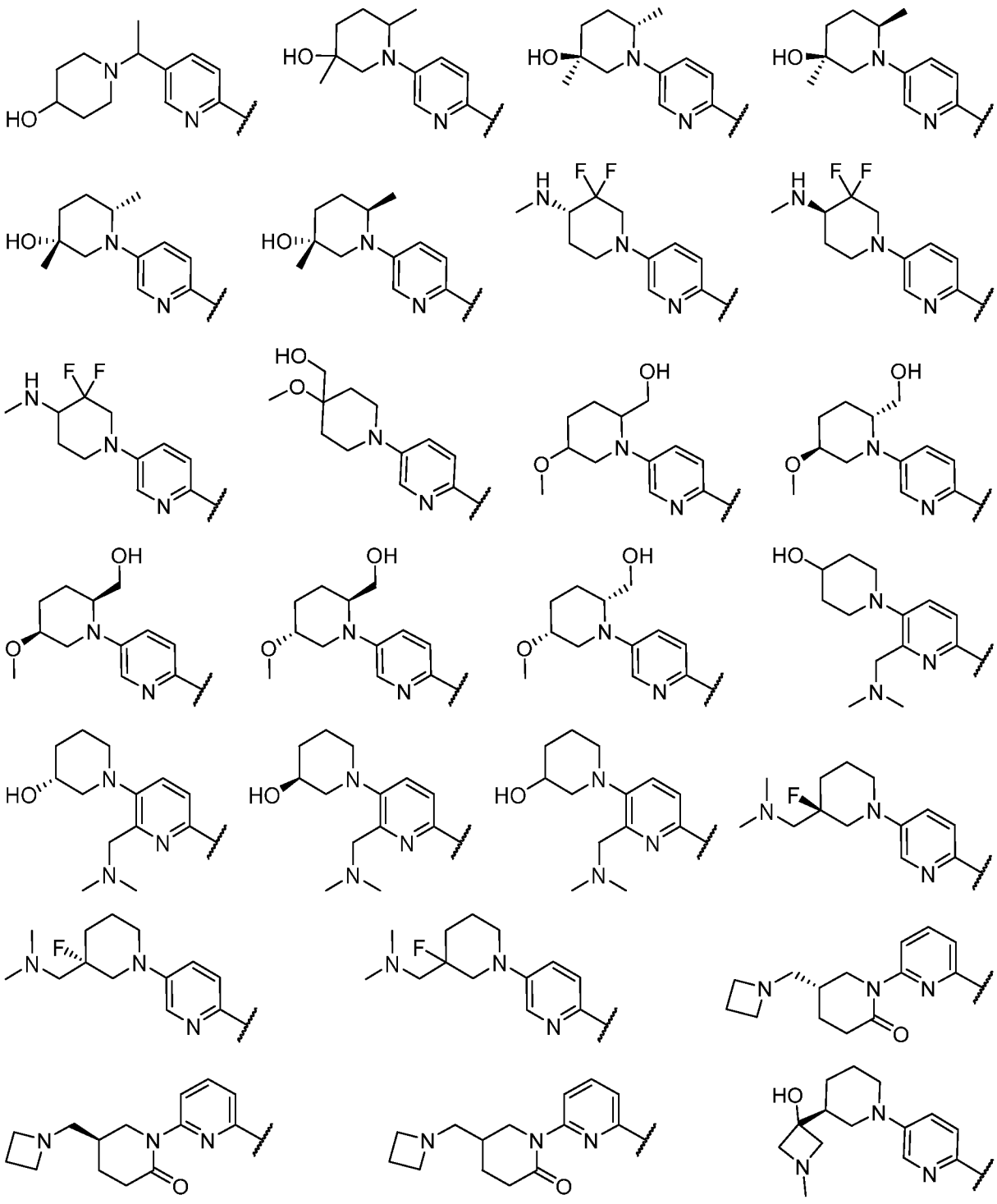


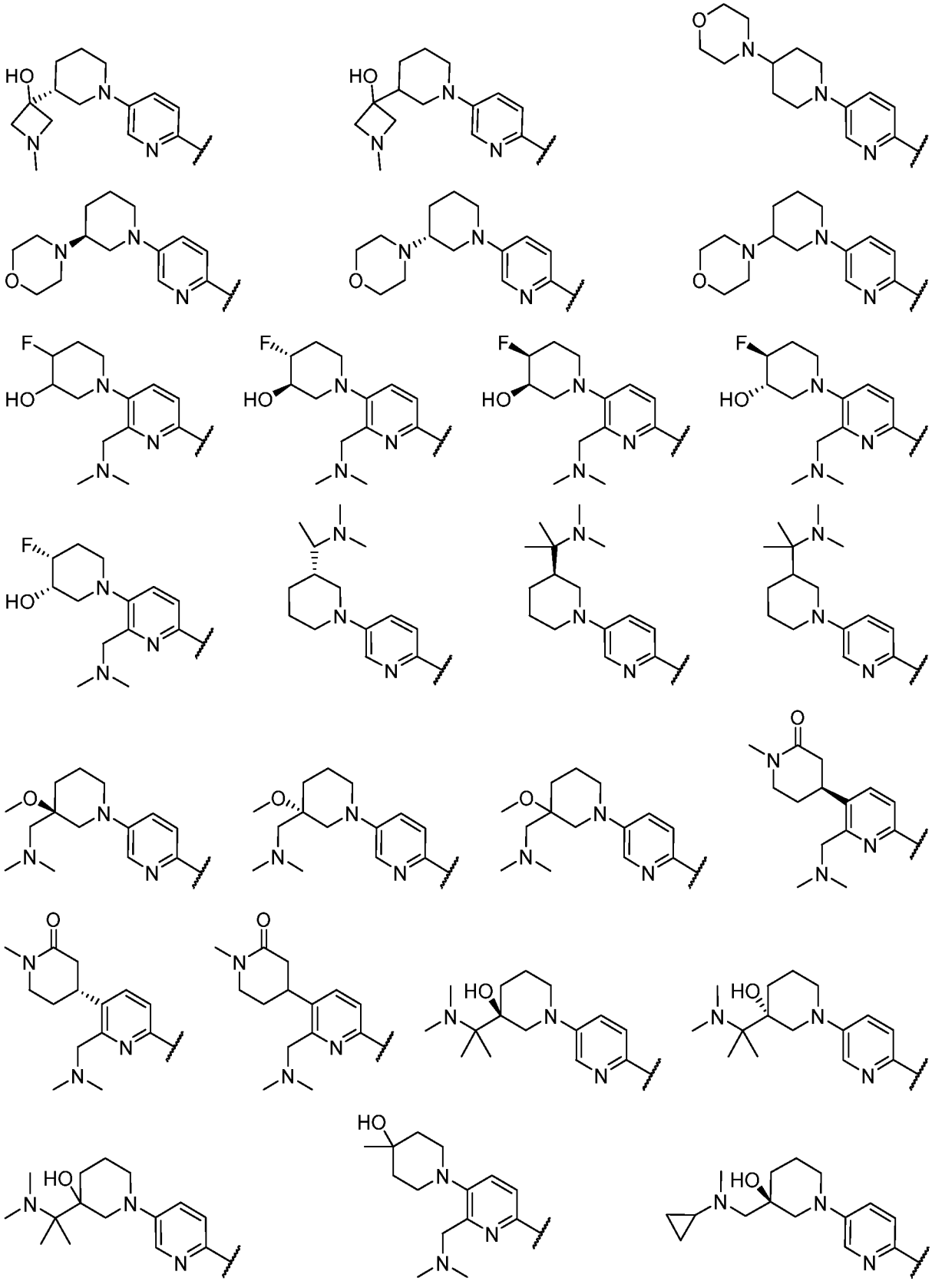


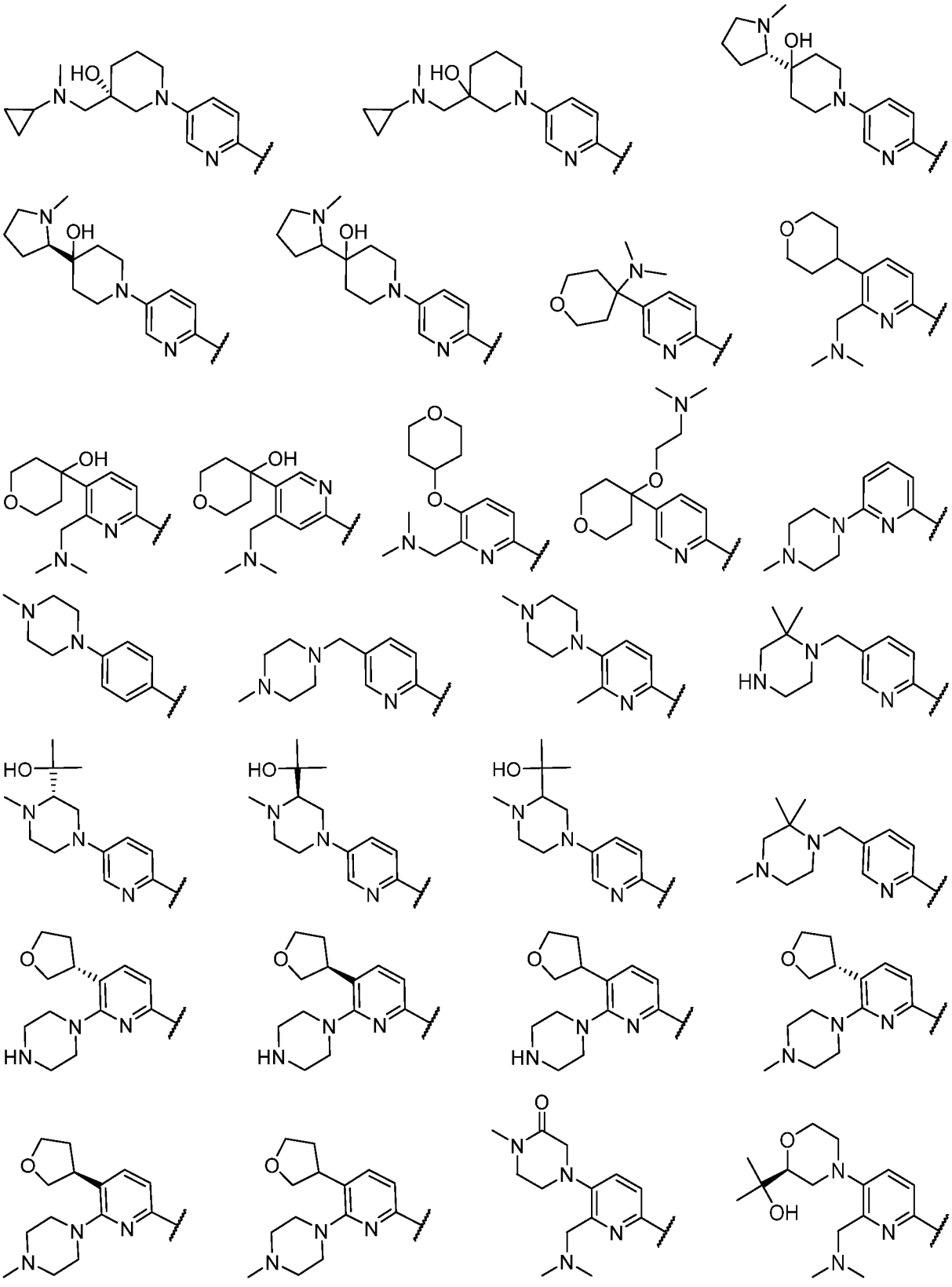


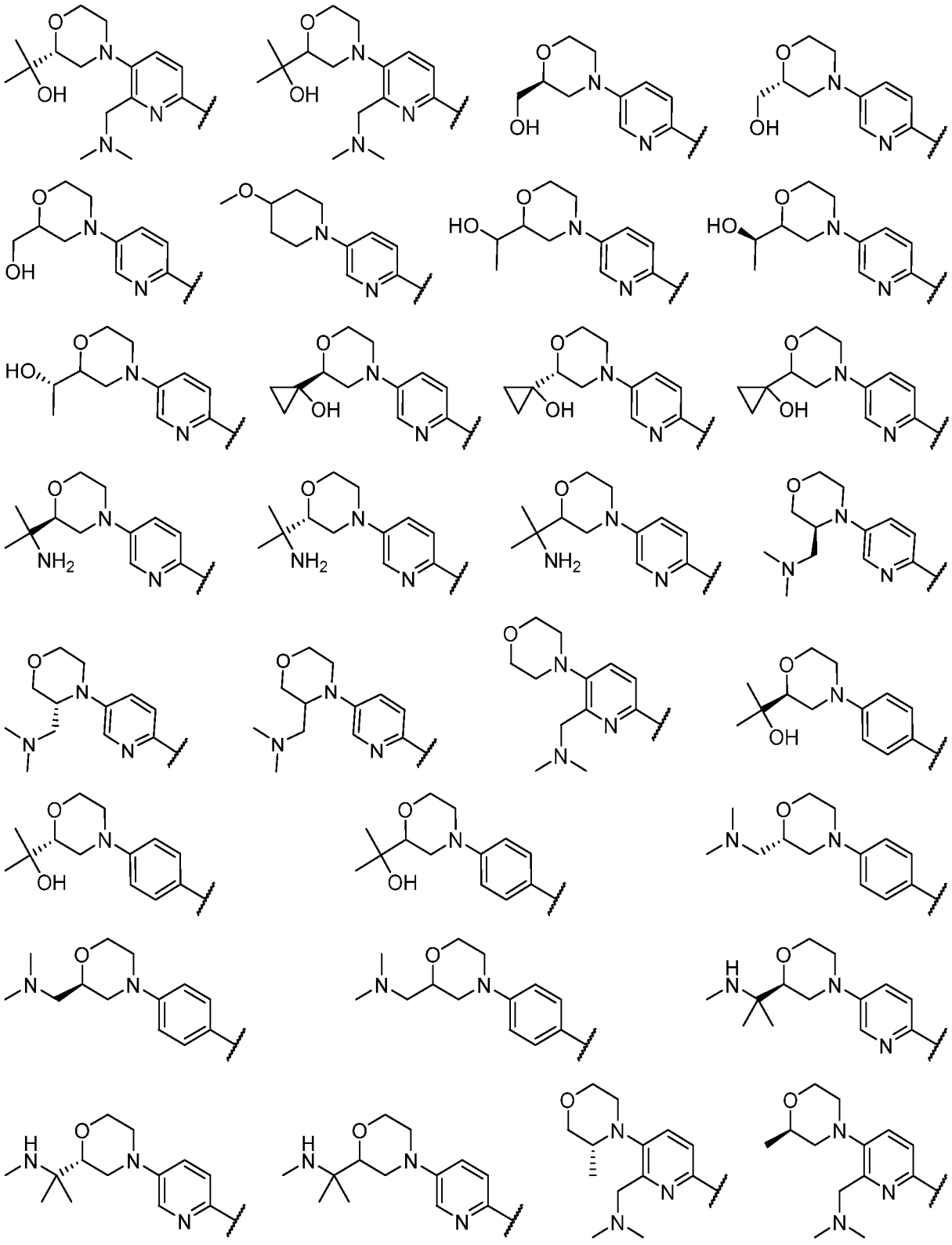


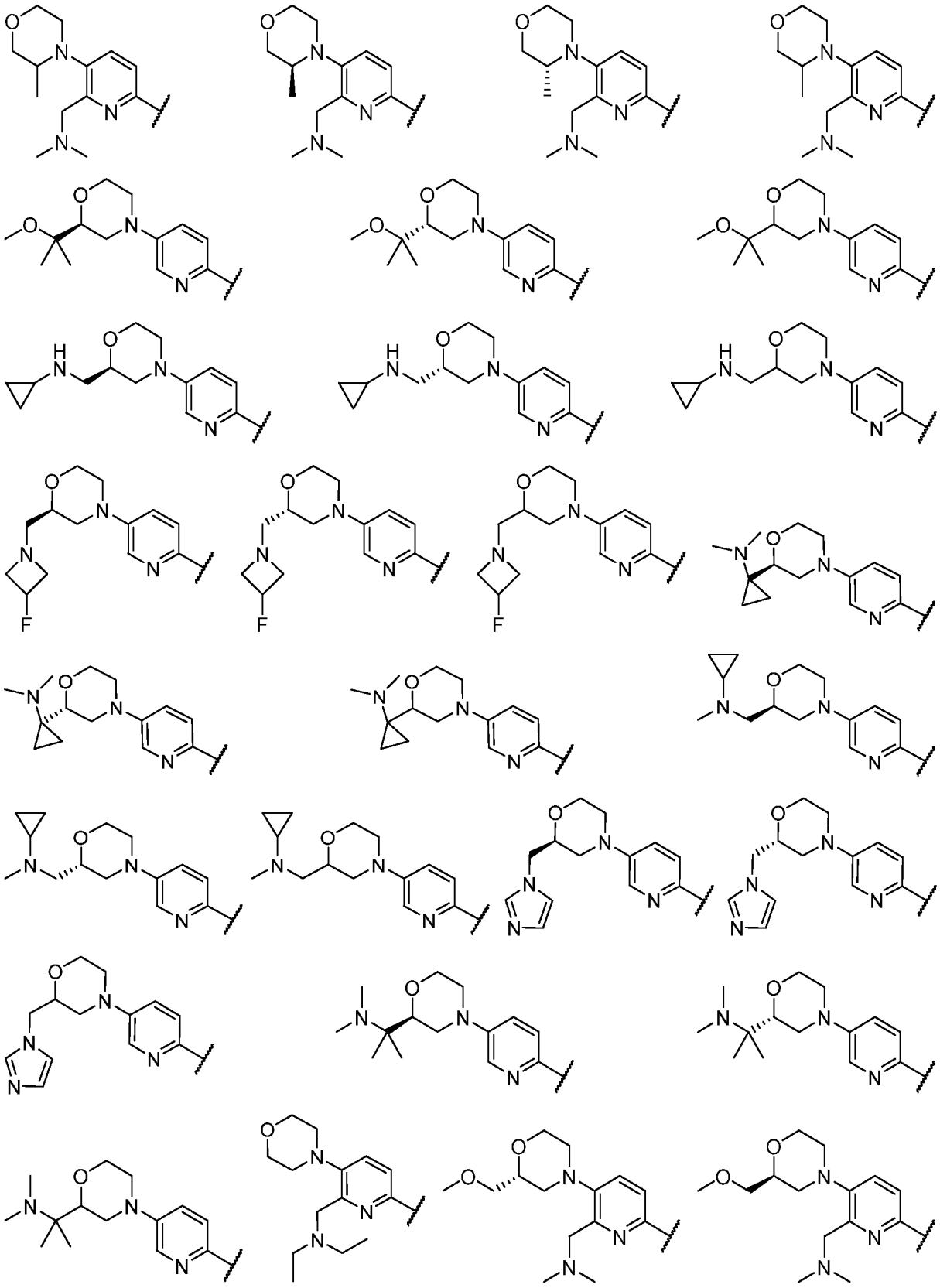


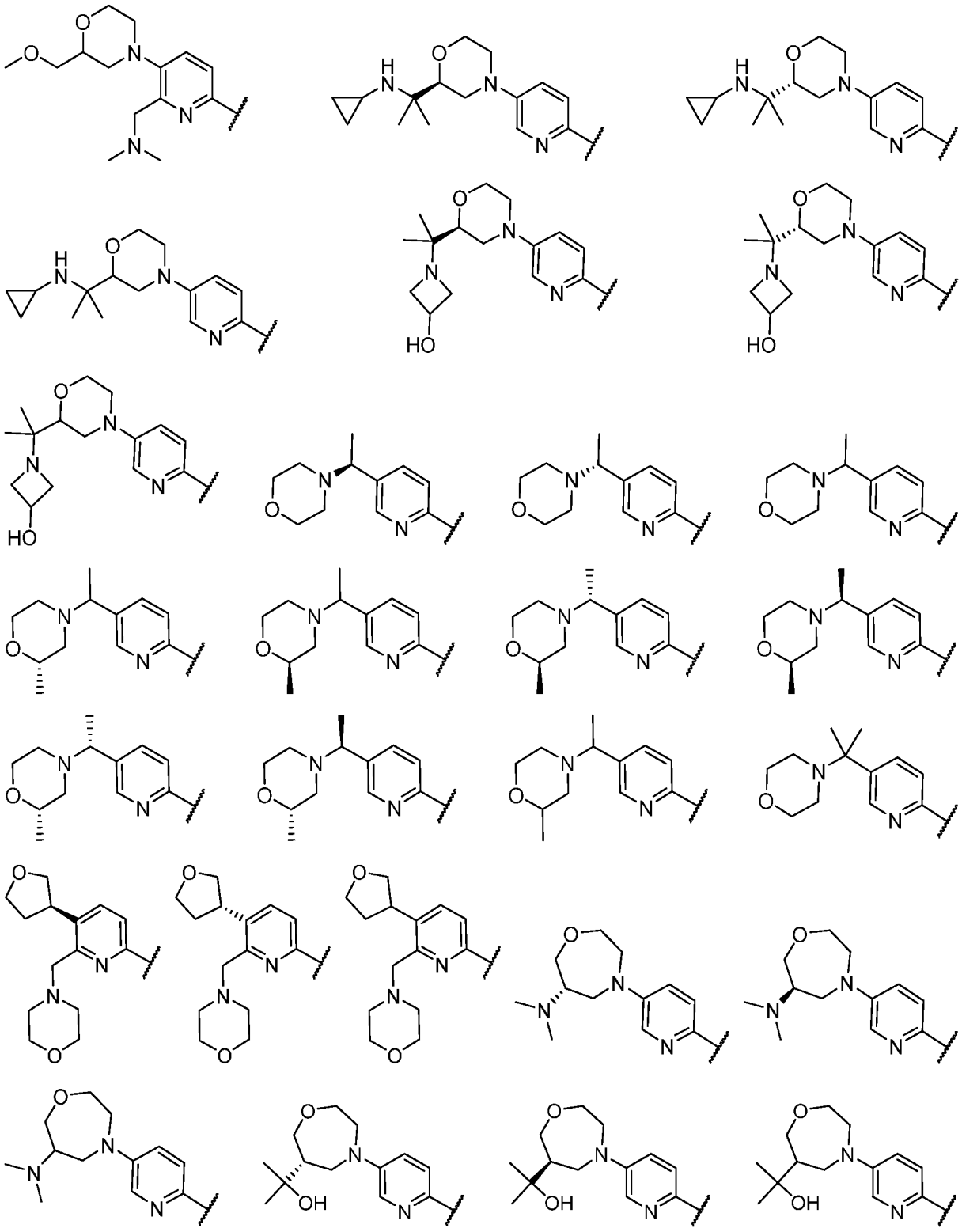


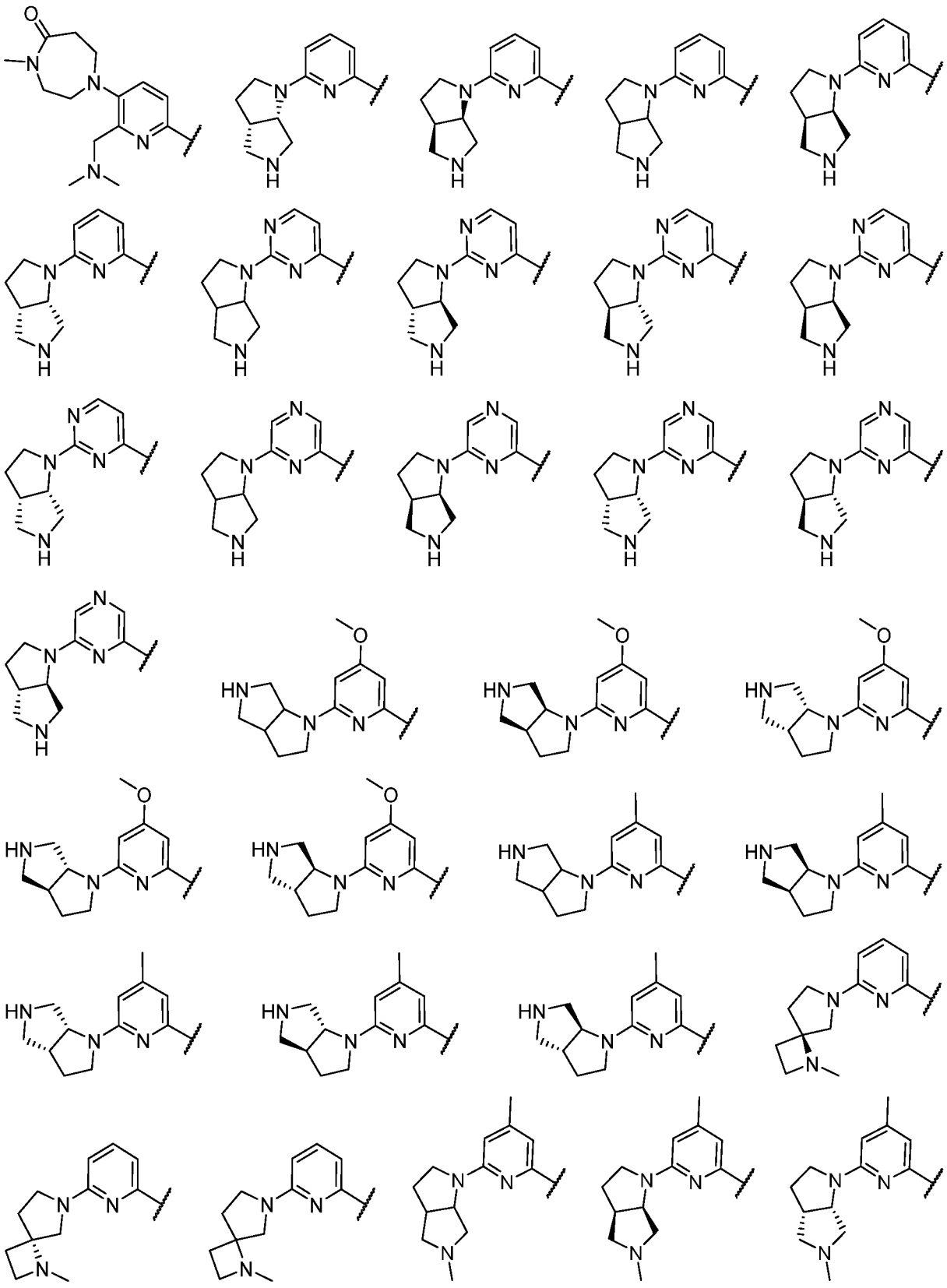


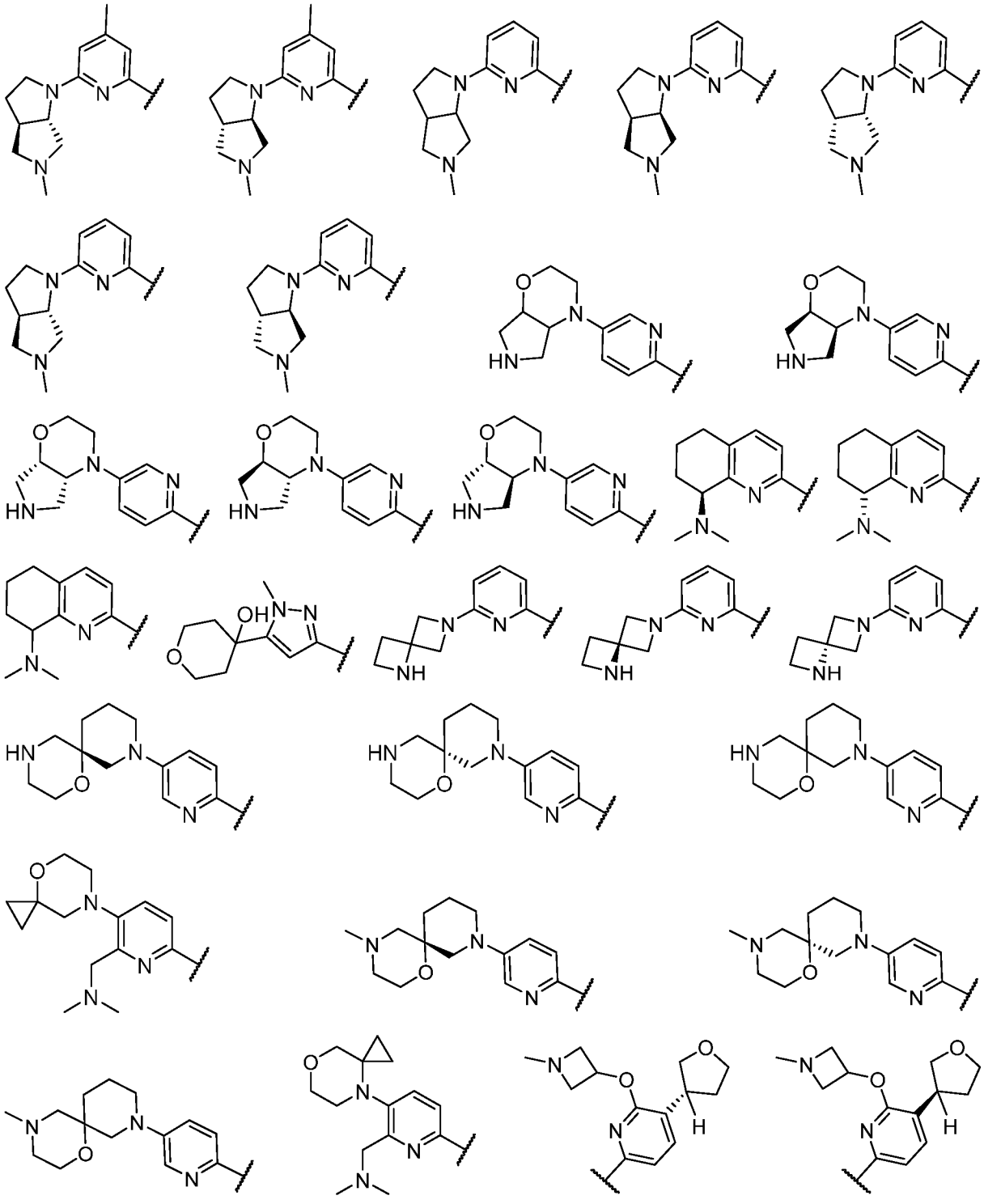


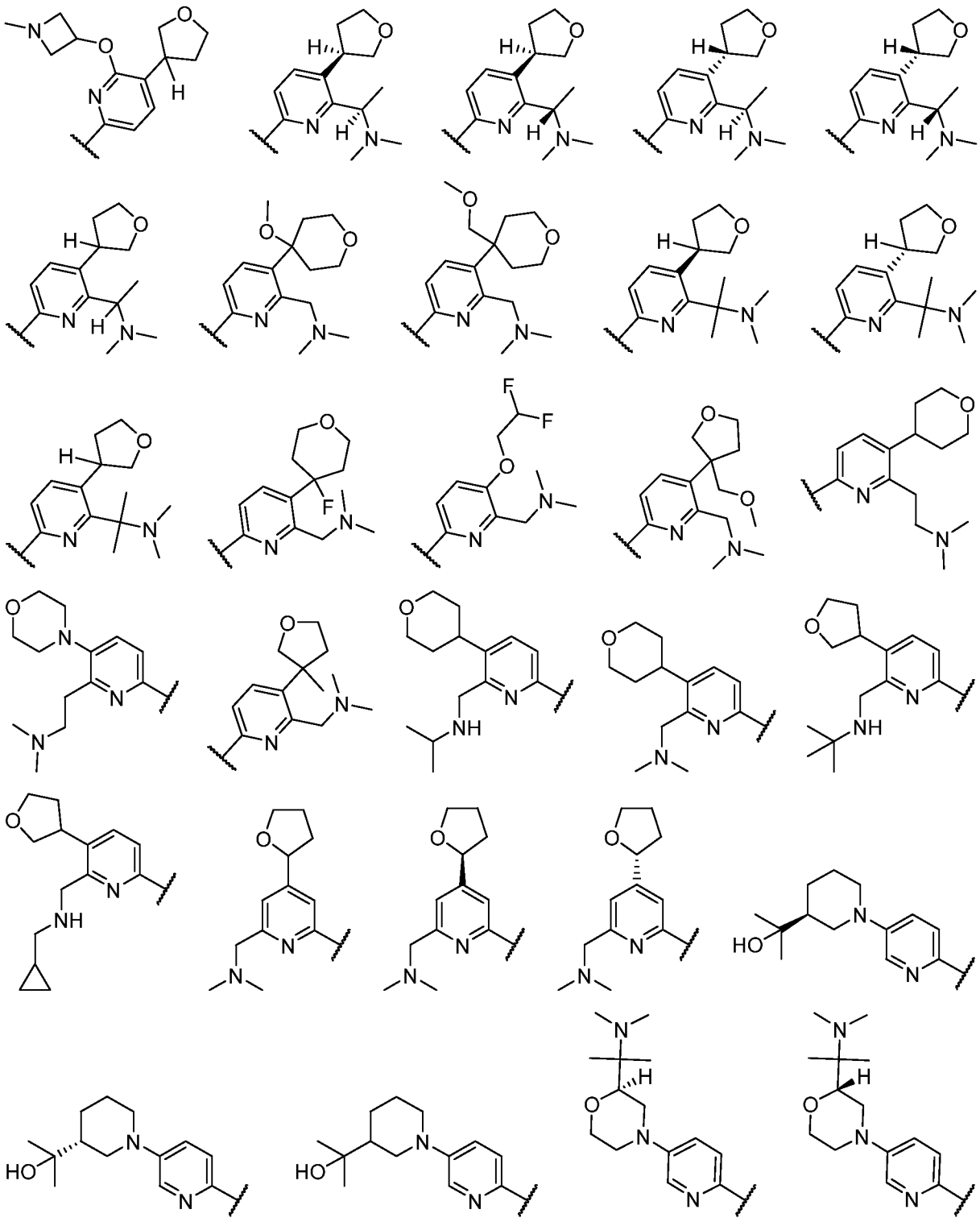


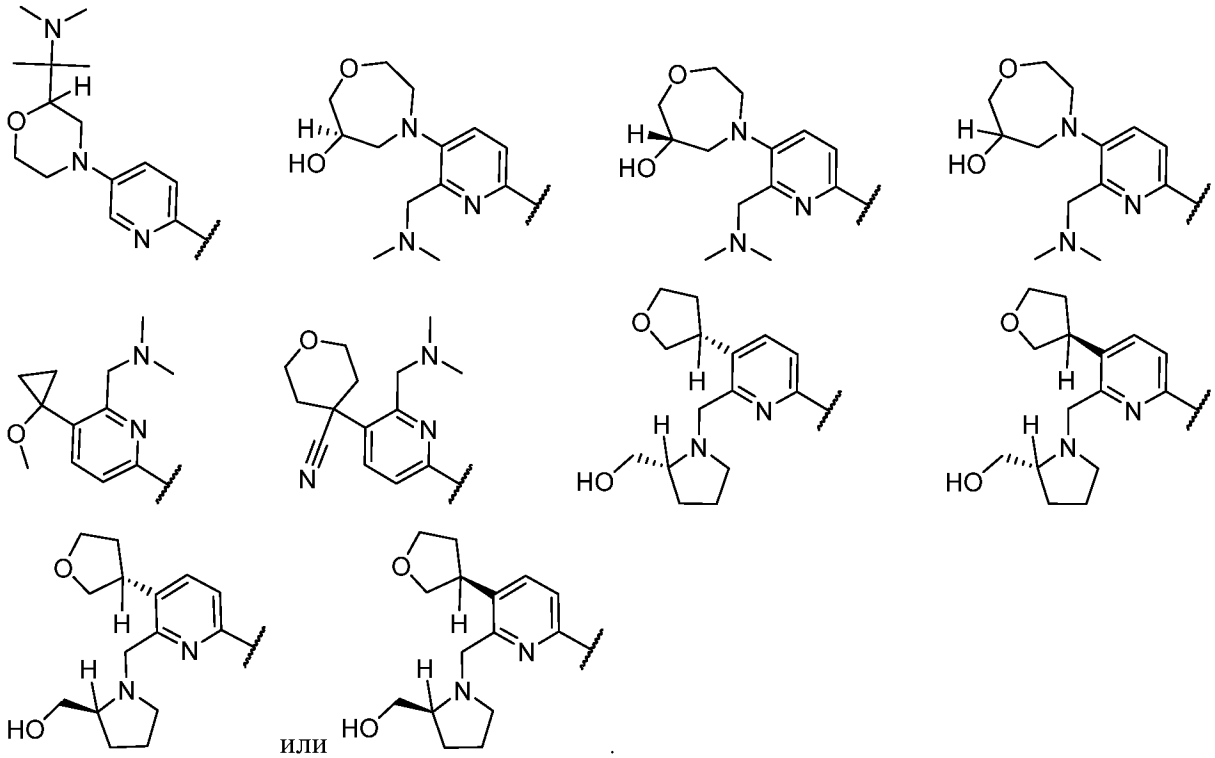








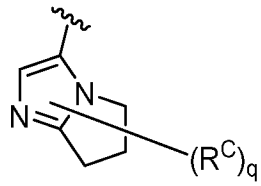


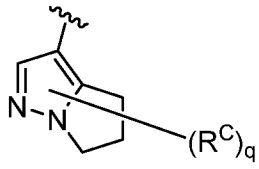
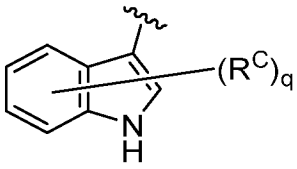
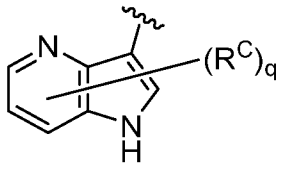
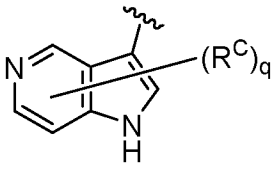
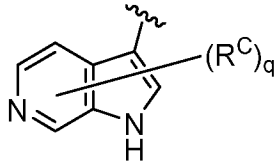
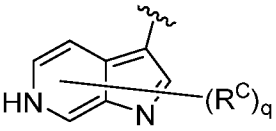
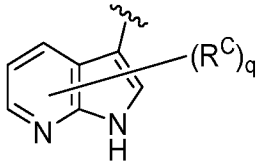
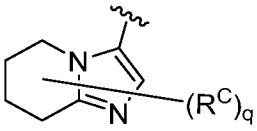
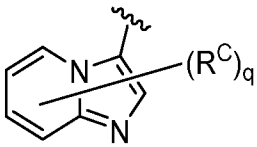
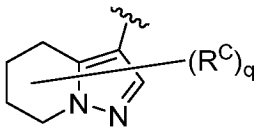
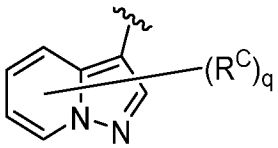
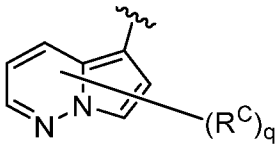
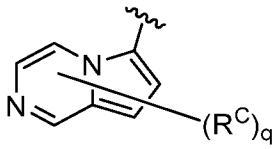
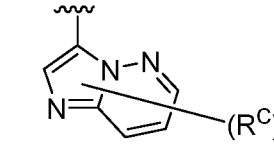
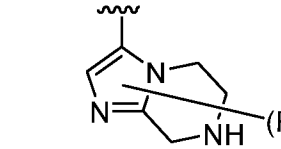
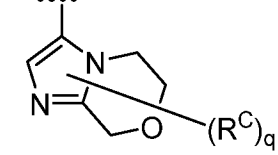
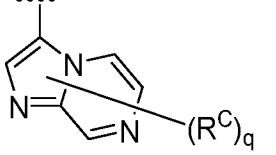
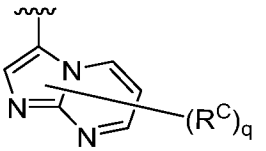
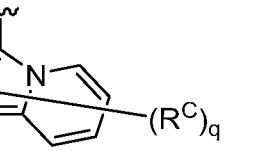
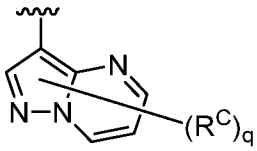
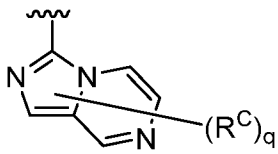
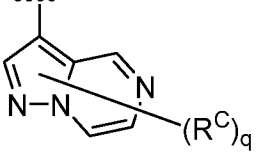
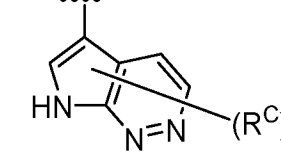
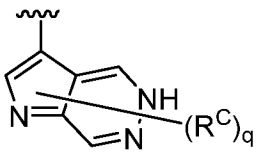


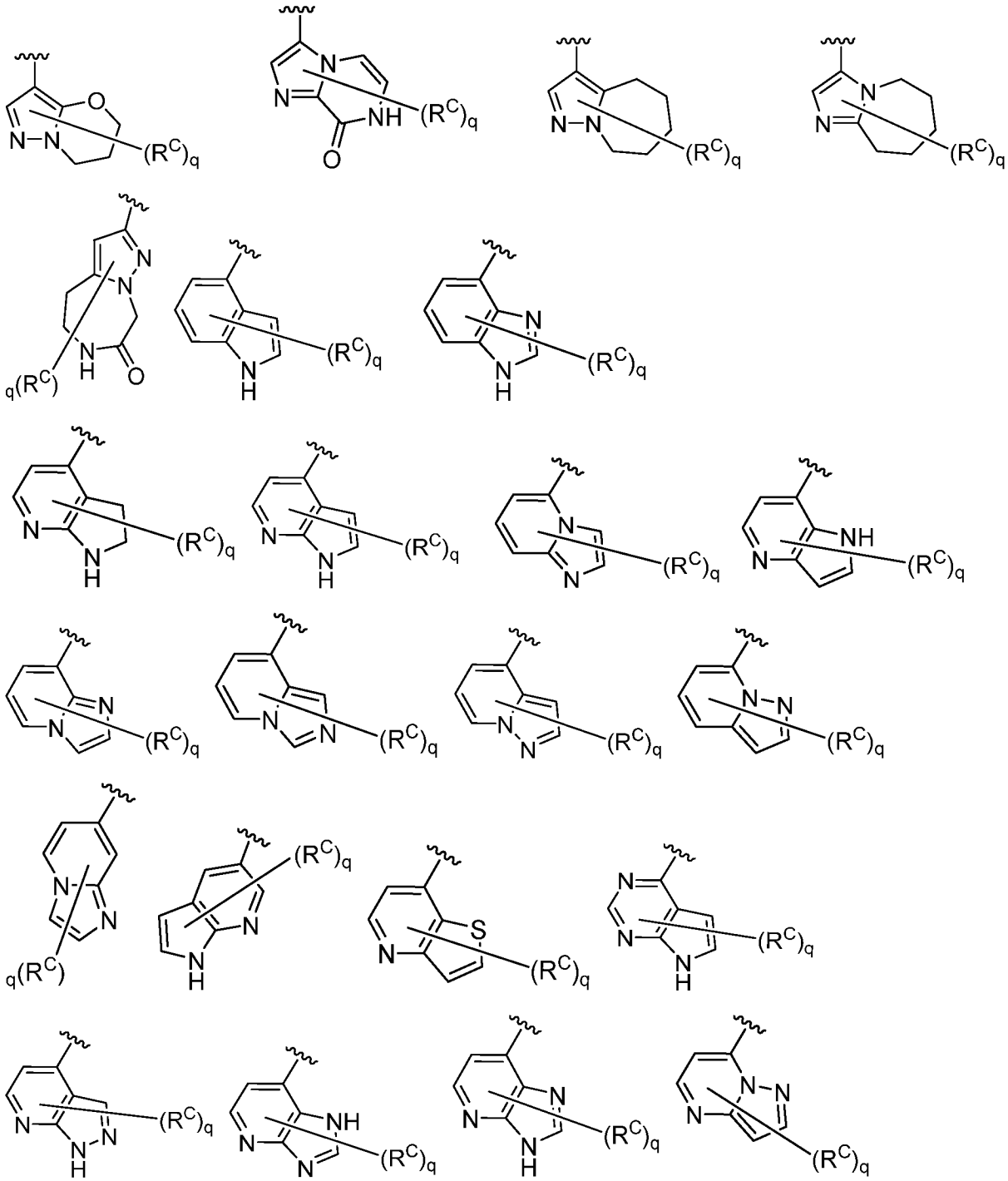
или

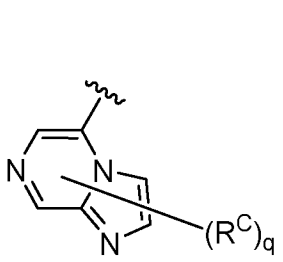
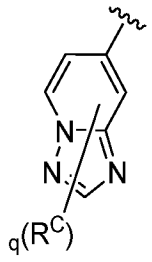
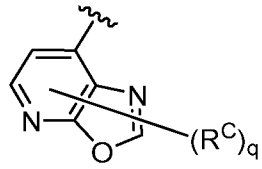
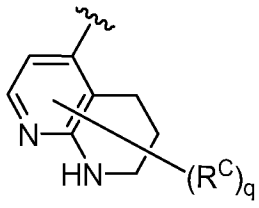
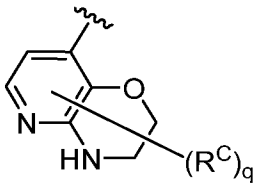
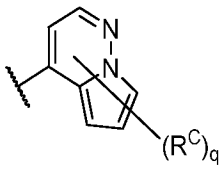
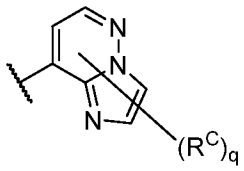
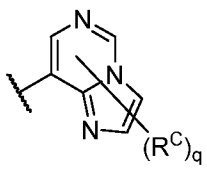
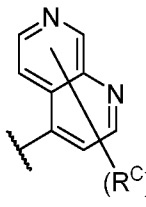
20. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^2 представляет собой 6-11-членное насыщенное, частично ненасыщенное или ненасыщенное конденсированное, мостиковое или спиробициклическое кольцо, содержащее 1-3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы; каждое из которых замещено q заместителями R^C; где каждый R^C независимо необязательно замещен r заместителями R и s заместителями R^D.

21. Соединение по п. 20, где R^2 представляет собой 7-10-членное конденсированное бициклическое кольцо, содержащее 1-3 атома азота; каждый из которых замещен q заместителями R^C.

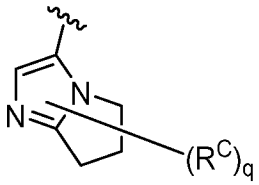
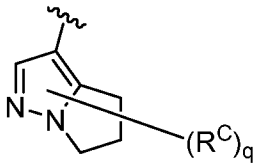
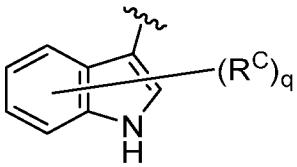
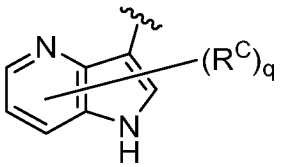
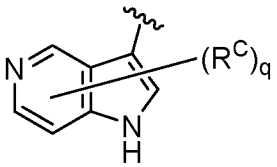
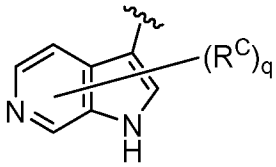
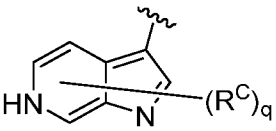
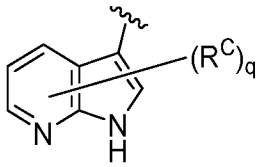
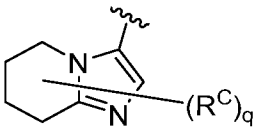
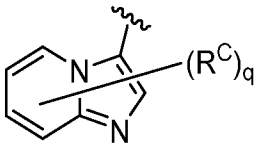
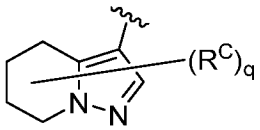
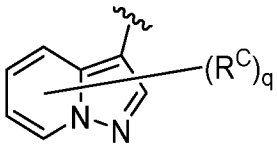
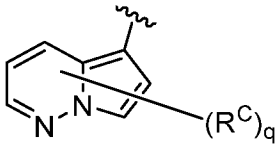
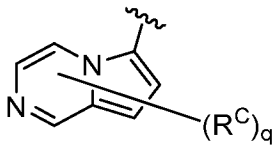
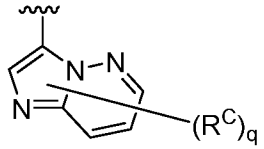
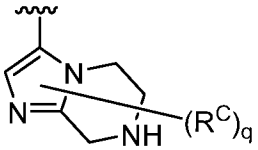
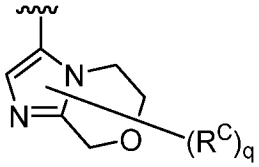
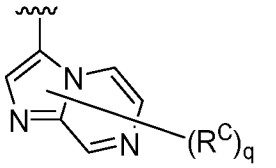
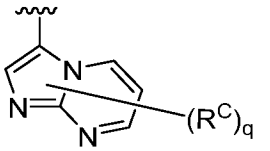
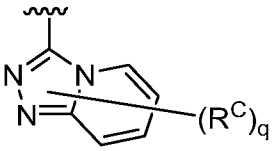
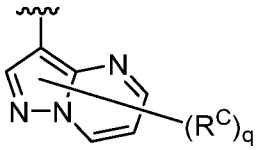
22. Соединение по п. 20, где R^2 представляет собой 

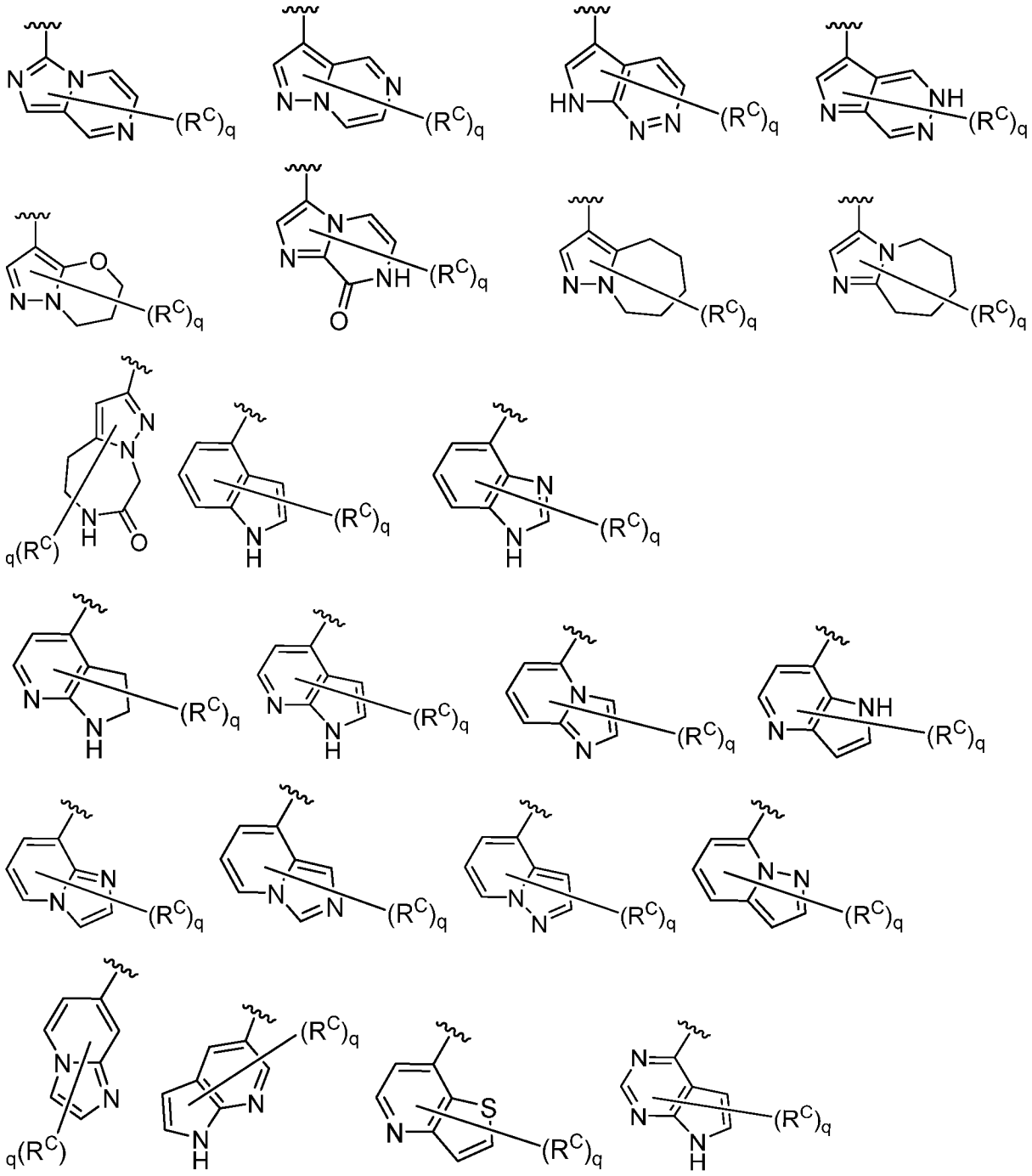

























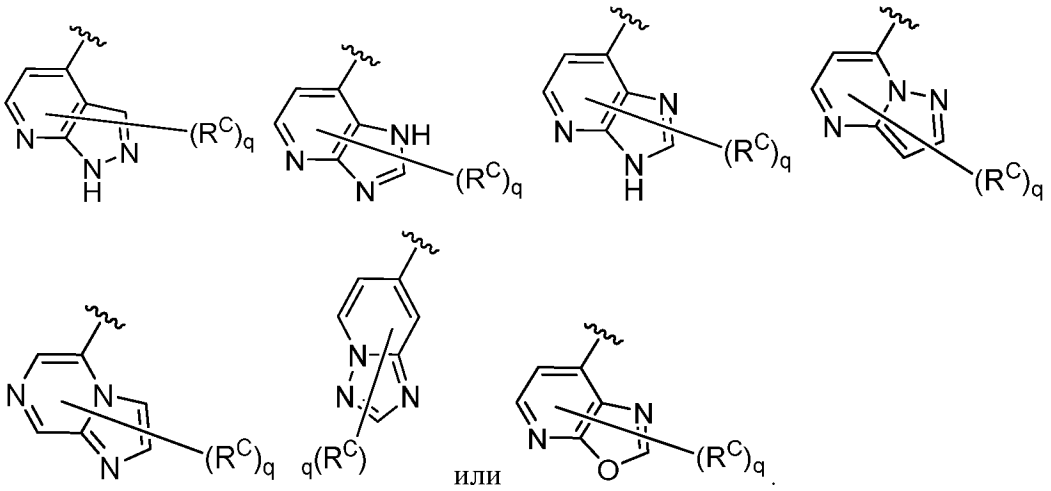











или

23. Соединение по любому из пп. 1-5, где R^2 представляет собой

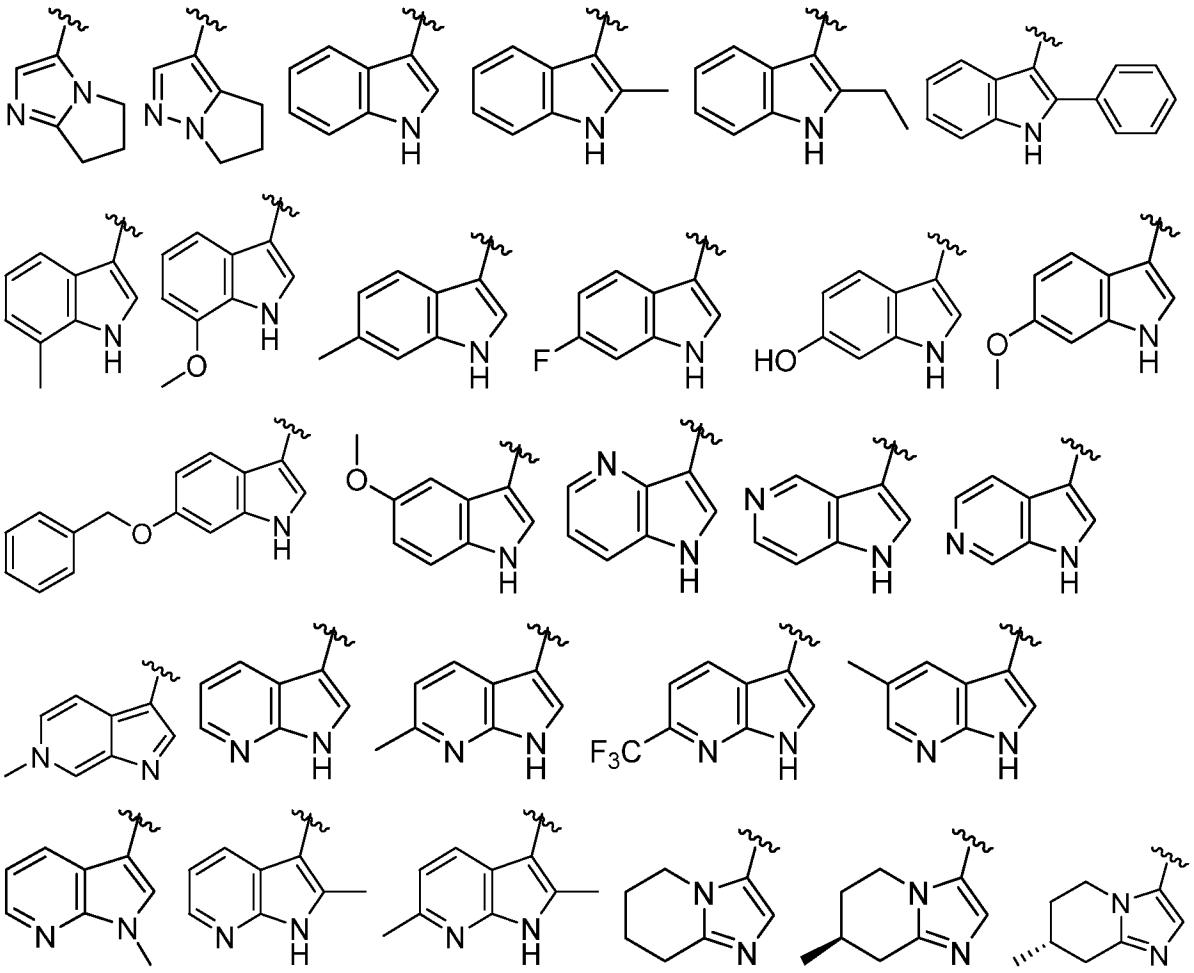






















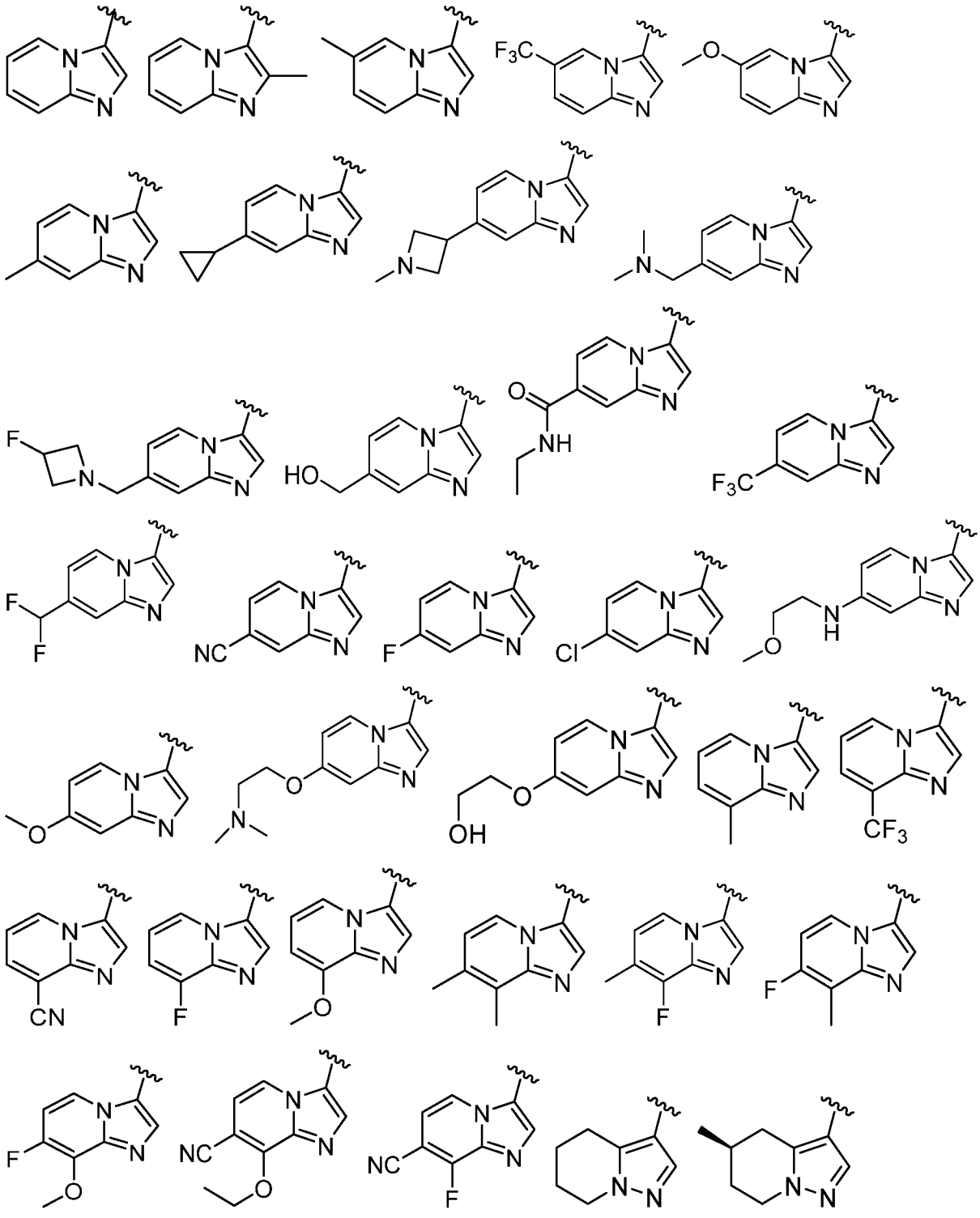


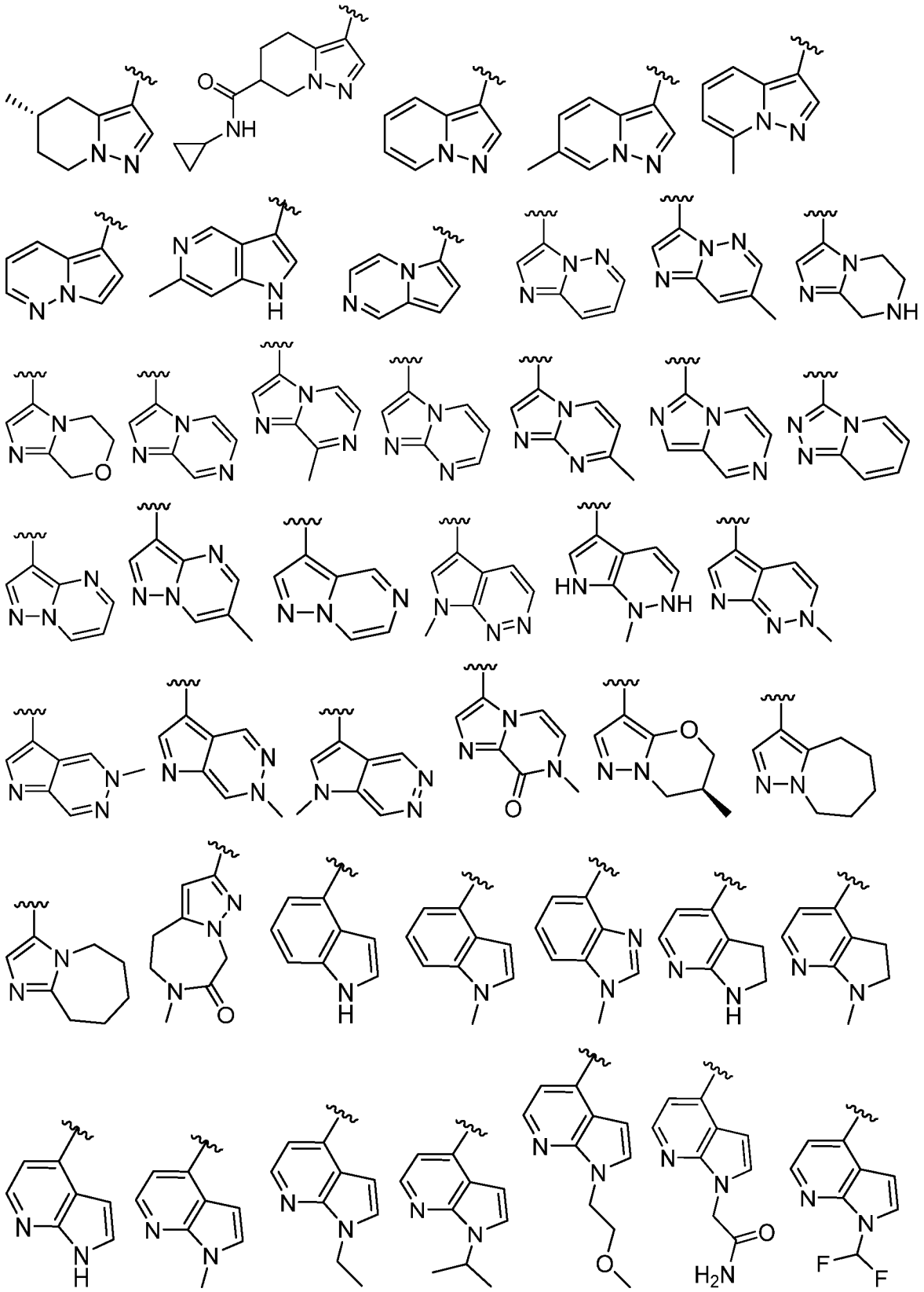


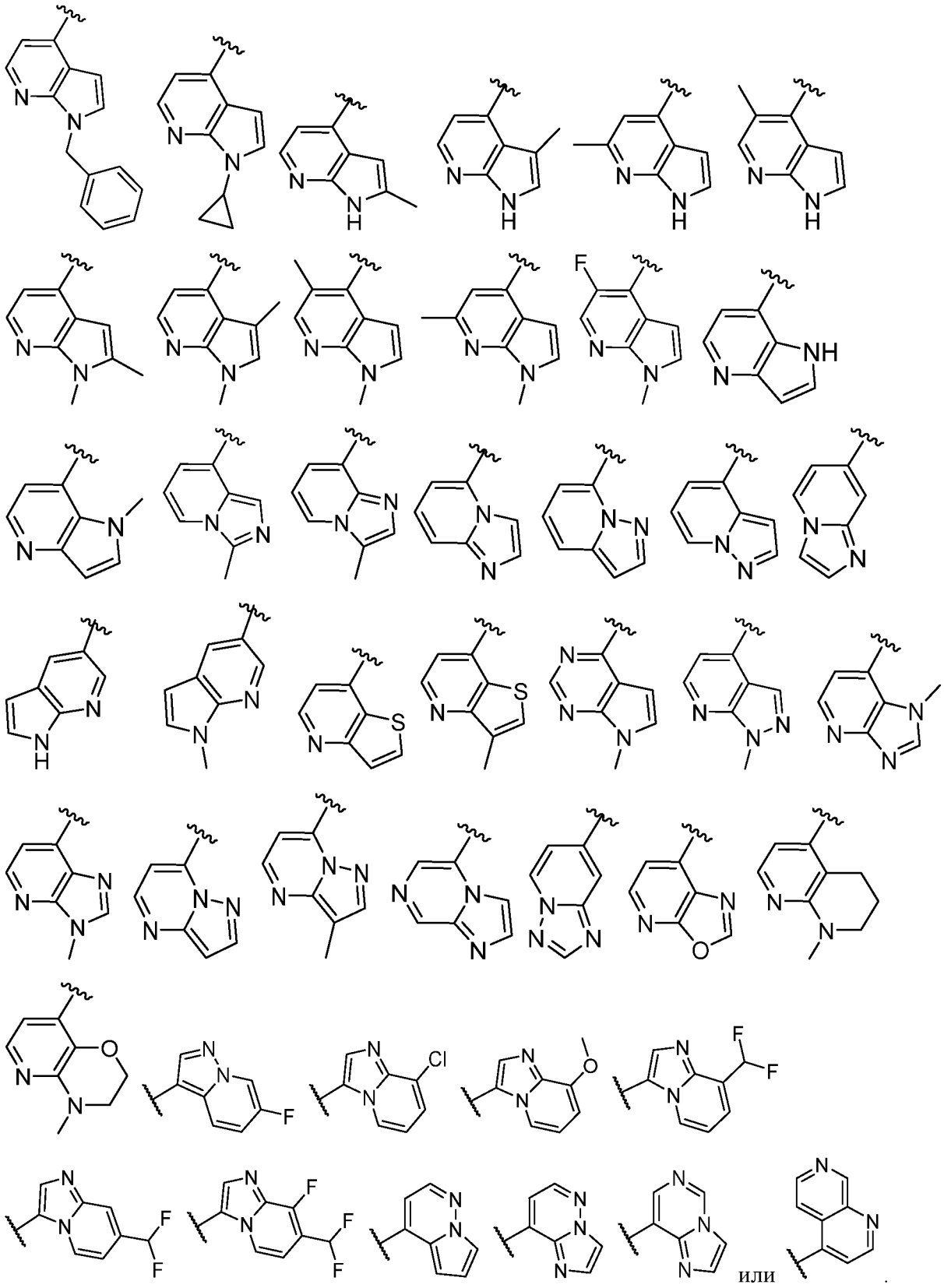
или

24. Соединение по любому из пп. 1-5 или 20, где R^2 представляет собой









или

25. Соединение по любому из пп. 1-24, где указанное соединение выбрано из соединений, изображенных в **таблице 1**, или его фармацевтически приемлемая соль.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-25 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или несущую среду.

27. Соединение по любому из пп. 1-25 или фармацевтическая композиция по п. 26 для применения в качестве лекарственного средства.

28. Способ ингибирования HPK1 в биологическом образце, включающий приведение образца в контакт с соединением по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемой солью, или фармацевтической композицией по п. 26.

29. Способ лечения опосредованного HPK1 расстройства, заболевания или состояния у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 26.

30. Способ по п. 29, где указанное расстройство представляет собой пролиферативное расстройство.

31. Способ по п. 30, где указанное пролиферативное расстройство представляет собой рак.

32. Способ по п. 30, где указанное пролиферативное расстройство связано с одной или более активирующими мутациями в HPK1.

33. Способ по п. 29, где заболевание представляет собой хроническую вирусную инфекцию.

34. Способ повышения эффективности вакцинации у пациента, включающий введение указанному пациенту соединения по любому из пп. 1-25, или его фармацевтически приемлемой соли, или фармацевтической композиции по п. 26 в качестве адъюванта.