

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 042323

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.02.03

(21) Номер заявки
202190342

(22) Дата подачи заявки
2019.07.23

(51) Int. Cl. C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОБИЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ ДЛЯ ИНГИБИРОВАНИЯ АКТИВНОСТИ SHP2

(31) 2018-138244

(32) 2018.07.24

(33) JP

(43) 2021.07.22

(86) PCT/JP2019/028822

(87) WO 2020/022323 2020.01.30

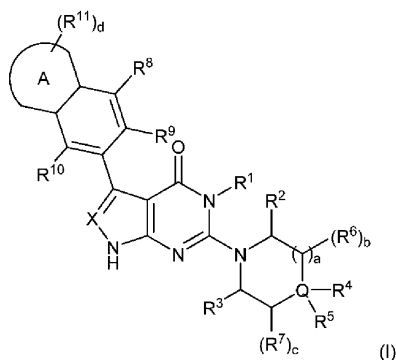
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ТАЙХО ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД.; ОЦУКА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КО., ЛТД. (JP)

(56) WO-A1-2016203404
WO-A1-2018130928
WO-A1-2017156397
WO-A1-2019165073
WO-A1-2019118909

(72) Изобретатель:
Симамура Тадаси, Като Рё, Миура
Рисако, Мита Такаси, Огава
Такахиро, Сагара Юфу (JP), Джонсон
Кристофер Норберт, Говард Стивен,
Дэй Джеймс Эдвард Харви, Сен Дени
Джефффри Дэвид, Либешютц Джон
Уолтер (GB)

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

(57) Представлены соединения формулы (I), где кольцо A, Q, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, X, a, b, c и d имеют значения, определенные в формуле изобретения, фармацевтическая композиция на их основе, их применение для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного SHP2, а также способы профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного SHP2, в том числе рака.



B1

042323

042323

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к новым гетеробифункциональным соединениям для ингибирования активности SHP2, фармацевтическим композициям, включающим такое соединение, и применению таких соединений.

Уровень техники

Содержащая область Src гомологии 2 (SH2) протеинтирозинфосфатаза 2 (SHP2) представляет собой повсеместно экспрессируемую протеинтирозинфосфатазу, кодируемую геном PTPN11. SHP2 содержит два N-концевых tandemных домена SH2 (N-SH2, C-SH2), каталитический фосфатазный (PTP) домен и C-концевой хвост с 2 сайтами фосфорилирования тирозина.

SHP2 переключается между "открытой" активной и "закрытой" неактивной формами из-за аутоингибирующих взаимодействий между N-SH2 и PTP доменом. Такое природное аутоингибирование снимается при связывании бис-тирозилфосфорилированных пептидов с N-SH2 доменами, при этом SHP2 принимает "открытую" конформацию, что приводит к активации фермента и экспонированию PTP домена для распознавания субстрата и катализа.

Мутации PTPN11 были связаны с несколькими заболеваниями человека, включая рак. Мутации PTPN11 зародышевой линии связаны с нарушениями развития, такими как синдром Нунан и синдром LEOPARD, при этом соматические мутации возникают при нескольких типах гемобластных заболеваний, таких как JMML, и более редко при солидных опухолях.

SHP2 требуется для нижестоящей сигнализации рецепторных тирозинкиназ (например, EGFR, ALK, PDGFR) и играет положительную роль в регуляции многих клеточных процессов, таких как пролиферация в ответ на стимуляцию фактором роста и цитокином. Предыдущие исследования показали, что SHP2 действует перед Ras и требуется для полной, длительной активации пути MAPK. Нарушение регуляции RTK часто приводит к широкому спектру онкологических заболеваний, что делает SHP2 важной мишенью в случае RTK-активируемых злокачественных опухолей. Также сообщали, что SHP2 играет роль в регуляции иммунных ответов, опосредуя пути иммунных контрольных точек (например, PD-1) при связывании иммунорецепторных тирозиновых ингибирующих мотивов (ITIM) с SH2 доменами SHP2, опосредуя отрицательный сигнал.

Сообщалось, что некое соединение ингибитор SHP2 демонстрирует ингибирующий эффект на пролиферацию раковых клеток *in vitro* и на увеличение объема опухоли в ксенотрансплантатной модели на мышцах (Nature (2016) 535:148-152).

Список источников

Непатентная литература.

NPL 1: Nature (2016) 535:148-152.

Сущность изобретения

Техническая задача.

Цель настоящего изобретения состоит в предоставлении новой серии соединений, которые селективно ингибируют SHP2 и которые могут применяться для лечения заболевания или состояния, опосредуемого SHP2.

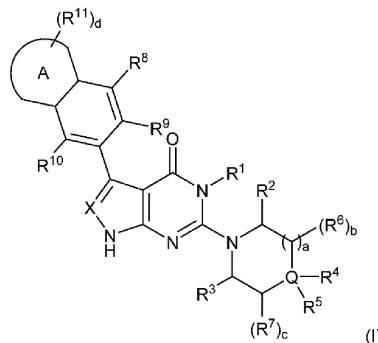
Решение задачи.

Авторы настоящего изобретения провели обширные исследования для достижения вышеуказанной цели и в результате обнаружили, что группа соединений, представленная формулами (I) ниже, показала превосходную ингибирующую активность против SHP2 и была полезна в качестве фармацевтического препарата для лечения заболеваний, опосредованных SHP2, таких как рак. Таким образом, настоящее изобретение было выполнено.

Настоящее изобретение включает следующие пункты.

Пункт 1. Соединение формулы (I).

Хим. 1



или его таутомер или сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой CH или N;

R¹ представляет собой -CH₃;

R^2 и R^3 независимо выбраны из водорода и C_{1-4} алкила;

Q представляет собой C или N;

где в случае, когда Q представляет собой C, то тогда либо:

(i) R^4 представляет собой amino, amino- C_{1-4} алкил или моно- C_{1-4} алкиламино;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, гидрокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил; либо

(ii) R^4 и R^5 вместе с Q образуют четырех-шестичленное кольцо, которое необязательно может содержать 1-3 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, NH, C(O) и S(O)_m, при этом указанное кольцо, образованное R^4 и R^5 , может быть незамещенным или замещенным 1-4 группами, независимо выбранными из amino, галогена, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксила, метокси, метиламино и C_{1-4} алкила, и m выбрано из 1 и 2; и

где в случае, когда Q представляет собой N, тогда:

R^4 отсутствует; и

R^5 представляет собой водород;

R^6 и R^7 независимо выбраны из галогена, C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила и гидроксила при условии, что в случае, когда Q представляет собой N, то тогда R^6 или R^7 не являются галогеном или гидроксильной группой; или

любые две группы, выбранные из R^2 , R^3 , R^6 и R^7 , вместе образуют одно-трехчленную мостиковую группу, выбранную из C_{1-3} алкилена, C_{2-3} алкенилена, метилен- NR^q -метилен и метилен-O-метилен, где мостиковая группа необязательно замещена группой, выбранной из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена, и R^q выбран из водорода и C_{1-4} алкила; или

R^4 и R^7 образуют четырех-шестичленное кольцо, содержащее атом N; или

R^5 и R^7 образуют трех-шестичленное кольцо; или

R^6 и R^7 образуют прямую связь;

a выбрано из 0, 1 и 2;

b выбрано из 0, 1 и 2;

c выбрано из 0, 1 и 2; или

Q представляет собой C, с равно 2, R^4 представляет собой водород, и два R^7 объединяются с образованием 4-6-членного азотсодержащего кольца;

кольцо A представляет собой либо:

(i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, или

(ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; или

(iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S;

R^8 выбран из водорода, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила и галогена;

R^9 выбран из водорода и галогена;

R^{10} выбран из галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, галогена, водорода или C_{1-4} алкокси;

R^{11} независимо выбран из галогена, циано, циано- C_{1-4} алкила, гидроксила, оксо (=O), C_{1-4} алкила, необязательно замещенного пяти- или шестичленной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилсульфона, amino, моно- C_{1-4} алкиламино, ди- C_{1-4} алкиламино, amino- C_{1-4} алкил, - C_{1-4} алкилен-C(=O)NH_(2-q)(C_{1-6} алкил)_q), - C_{1-4} алкилен-NHC(=O) C_{1-6} алкила, сульфонамида, сульфонамид- C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, где необязательный заместитель выбран из C_{1-4} алкила;

q выбрано из 0, 1 или 2; и

d выбрано из 0, 1 и 2.

Пункт 2. Соединение согласно пункту 1 или его таутомер или сольват, или фармацевтически приемлемая соль, где

кольцо A представляет собой пятичленное или шестичленное азотсодержащее гетероароматическое кольцо, где кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S.

Пункт 3. Соединение согласно пункту 1 или 2, или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль, где любые две группы, выбранные из R^2 , R^3 , R^6 и R^7 , вместе образуют одно-трехчленную мостиковую группу, выбранную из C_{1-3} алкилена, C_{2-3} алкенилена, метилен- NR^q -метилен и метилен-O-метилен, где мостиковая группа необязательно замещена группой, выбранной из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена, и R^q выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

Пункт 4. Соединение согласно любому из пунктов 1-3 или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой C.

Пункт 5. Соединение согласно любому из пунктов 1-4 или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 представляет собой amino, amino- C_{1-4} алкил или моно- C_{1-4} алкиламино;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, гидроксигруппу- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил.

Пункт 6. Соединение согласно любому из пунктов 1-4 или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль, где

R^4 и R^5 вместе с Q образуют четырех-шестичленное кольцо, которое необязательно может содержать 1-3 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, NH, C(O) и S(O)_m, при этом указанное кольцо, образованное R^4 и R^5 , может быть незамещенным или замещенным 1-4 группами, независимо выбранными из amino, галогена, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксигруппы, метокси, метиламино и C_{1-4} алкила, и m выбрано из 1 и 2.

Пункт 7. Соединение согласно любому из пунктов 1-5 или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой N.

Пункт 8. Соединение согласно любому из пунктов 1-7 или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH.

Пункт 9. Соединение согласно любому из пунктов 1-7 или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N.

Пункт 10. Соединение согласно пункту 1 или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих:

2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(экзо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(2-(трет-бутил)-4-хлор-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(экзо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

(R)-2-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

(S)-2-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(эндо-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(эндо-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

(R)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

(S)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(3-(гидроксиметил) пиперазин-1-ил)-3-

метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(7-амино-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(экзо-8-амино-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-8-амино-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-((1S,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(экзо-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(5-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(экзо-3-амино-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(пиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-

пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,7-диазабицикло[4.2.0]октан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(1,9-диазаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(1,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2S,4R)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-2-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-2-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3R,4R)-3-амино-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3R,4S)-3-амино-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3-амино-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-

2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-2-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(1-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-2-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(4-(аминометил)-4-метоксиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(4-(аминометил)-4-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-этилбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(6,7-дифтор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(6-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлоро-2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(1Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-

2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(5-(2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилацетамид,
 3-(5-(2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилпропанамид,
 2-(6-(2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-7-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилацетамид,
 2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(5-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилацетамид,
 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 3-(5-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилпропанамид,
 3-(5-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилпропанамид,
 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-

метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-
 3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-
 ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-3-метокси-
 2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-
 (фторметил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-
 7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-
 дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-3-(дифторметил)-
 2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-3-
 (гидроксиметил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-
 он,
 6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-
 1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-
 индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(7-хлор-2-
 метилбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-
 индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-
 индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-
 метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-
 метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

рац-6-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

рац-6-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(3,4-дихлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

2-((1R,2S,3R,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-((1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-((1R,2R,3R,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-((1S,2S,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рац-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рац-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

рац-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1S,4S,7S)-7-(метиламино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

эндо-6-[3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(1R,3S)-1-амино-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 экзо-6-[3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-{2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил}-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-[(1R,3R)-1-амино-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-{3-окса-7,9-дiazабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-{3-окса-7,9-дiazабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-[(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-[(1R,2R,5R)-2-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1R,6S)-3,9-дiazабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-(4-аминоазепан-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рел-2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рел-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рел-2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рел-2-((1S,4S,7S)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

5-(2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4-хлор-2-этил-2H-индазол-3-карбонитрил,
 6-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2S,3S,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(рац-(1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1S, 2S, 4R)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-метил-5-(3,4,7-трихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-((1R,2R,4S)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-6-((1R,2R,4S)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(5-хлорхиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-((1R,2R,4S)-2-(этиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-(2-

метоксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-6-((1R,2R,4S)-2-(изопропиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-4-фтор-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(7-хлор-2-этил-2H-индазол-6-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-2H-индазол-6-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-7-фтор-2H-индазол-6-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(эндо)-3-амино-3-(дифторметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-7-фтор-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-5-(7-хлор-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-[(1R,6S)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-2-[(1R,5R)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-2-[(1S,5S)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-2-[(1S,5R)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил]-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-2-[(1R,5S)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил]-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(эндо)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 Рац-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-2-{2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил}-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(1R,2S,3S,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-[8-хлор-2-(диметиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он и
 2-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-[8-хлор-2-(метиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

Пункт 11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение согласно любому из пунктов 1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

Пункт 12. Фармацевтическая композиция согласно пункту 11 для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного SHP2.

Пункт 13. Соединение согласно любому из пунктов 1-10 для применения в терапии.

Пункт 14. Соединение согласно любому из пунктов 1-10 для применения в профилактике или лечении заболевания или состояния, опосредованного SHP2.

Пункт 15. Применение соединения согласно любому из пунктов 1-10 для производства лекарственного средства для применения в профилактике или лечении заболевания или состояния, опосредованного SHP2.

Пункт 16. Способ профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного SHP2, включающий введение пациенту соединения согласно любому из пунктов 1-10.

Пункт 17. Фармацевтическая композиция согласно пунктам 11 и 12, соединение согласно пунктам 13 и 14, применение согласно пункту 15 или способ согласно пункту 16, где предметом терапии заболевания или состояния, опосредованного SHP2, является рак.

Следует понимать, что "соединение" в фармацевтической композиции, соединение, применение или способ согласно пунктам 11-17 охватывает таутомер или сольват или фармацевтически приемлемую соль соответствующего соединения.

рац-2-[(1R,2R,5R)-2-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он в настоящем описании, указанный как соединение 152, которое выходит за рамки пункта 1, может быть независимо заявлено как соединение или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль. Фармацевтическая композиция, соединение, применение или способ, где соединение 152 включено, применяется или вводится, может быть заявлено аналогично пунктам 11-17.

Полезные эффекты изобретения

Было показано, что соединение формулы (I) или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль обладает превосходной SHP2-ингибирующей активностью. Таким образом, соединение согласно настоящему изобретению или его производное может применяться в качестве средства для предупреждения и/или лечения SHP2-опосредованных заболеваний, таких как рак.

Соединение формулы (I) или его таутомер или сольват или фармацевтически приемлемая соль обладает превосходными свойствами в некоторых аспектах, например, активностью, селективностью, фармакокинетическими свойствами, например, свойства АРМЭ, биодоступность при приеме внутрь, способность проникать через гематоэнцефалический барьер, продолжительность действия, физико-химические свойства, hERG активность, удлинение интервала QT и т.д.

Описание вариантов осуществления

Соединение, представленное формулой (I) согласно настоящему изобретению является новым пирролопириимидиновым или пиразолопириимидиновым соединением, включающим: (i) моноциклическую, бициклическую, мостиковую циклическую или спироциклическую, азотсодержащую насыщенную пяти-семичленную гетероциклическую группу и (ii) ароматическое или неароматическое конденсированное кольцо, содержащее бензольное кольцо, и пяти или шестичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо.

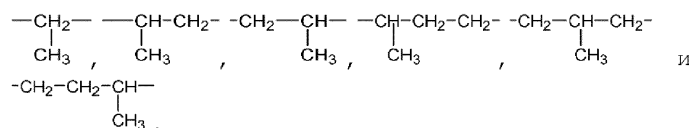
В настоящем описании * обозначает положение связывания, если не определено иное.

В настоящем описании примеры "галогена" включают фтор, хлор, бром, йод и т.п., причем фтор, хлор, бром или йод являются предпочтительными, и фтор или хлор являются более предпочтительными.

В настоящем описании "алкил" может быть нормальным или разветвленным. Примеры C₁₋₆алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил и н-гексил. Примеры C₁₋₄алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил.

В настоящем описании "алкилен" является двухвалентной группой, где один водород удален из перечисленных выше алкильных групп. Примеры C₁₋₄алкилена включают нормальный C₁₋₄алкилен, такой как метилен, этилен, пропилен, бутилен, и разветвленный C₁₋₄алкилен, такой как:

Хим. 2



В настоящем описании "гетероциклическое кольцо" включает любую моноциклическую или полициклическую, насыщенную или ненасыщенную кольцевую систему, включающую атомы углерода и по меньшей мере один гетероатом. "Гетероциклическое кольцо" охватывает ароматические и неароматические группы.

В настоящем описании примеры "C₂₋₃алкенилена" включают винилен и аллилен.

В настоящем описании "3-6-членный циклоалкил" включает циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

В настоящем описании "амино-C₁₋₄алкил" представляет собой перечисленный выше нормальный или разветвленный C₁₋₄алкил, имеющий одну аминогруппу, и относится к группе, представленной -C₁₋₄алкилен-NH₂. Примеры включают -метилен-амино, -этилен-амино, -пропилен-амино, -бутилен-амино и т.п.

Примеры "моно-C₁₋₄алкиламино" включают амино, монозамещенный нормальный или разветвленный C₁₋₄алкил, такой как метиламино, этиламино, н-пропиламино, изопропиламино, н-бутиламино, изобутиламино, трет-бутиламино и т.п.

Примеры "ди-C₁₋₄алкиламино" включают амино, дизамещенный одинаковыми или разными, нормальными или разветвленными C₁₋₄алкильными группами, такие как диметиламино, диэтиламино, ди(н-пропил)амино, диизопропиламино, ди(н-бутил)амино, диизобутиламино, ди(трет-бутил)амино и т.п.

В настоящем описании примеры "гидрокси- C_{1-4} алкил" включает перечисленные выше нормальные или разветвленные алкильные группы, имеющие по меньшей мере одну гидроксигруппу (например, одну или две гидроксигруппы). Конкретные примеры включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 1-метил-2-гидроксиэтил, 4-гидроксипропил, 2,2-диметил-2-гидроксиэтил и т.п., причем гидроксиалкил, имеющий одну гидроксигруппу, является предпочтительным.

В настоящем описании " C_{1-4} алкокси" относится к окси (-O-), с которым связан перечисленный выше нормальный или разветвленный C_{1-4} алкил. Примеры включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, трет-бутокси и т.д.

В настоящем описании примеры "циано- C_{1-4} алкила" включают перечисленные выше нормальные или разветвленные C_{1-4} алкильные группы, имеющие по меньшей мере одну цианогруппу (например, одну или две цианогруппы). Конкретные примеры включают цианометил, 2-цианоэтил, 1-цианоэтил, 3-цианопропил, 2-цианопропил, 1-метил-2-цианоэтил, 4-цианобутил, 2,2-диметил-2-цианоэтил и т.п., причем цианоалкил, имеющий одну цианогруппу, является предпочтительным.

В настоящем описании "галоген- C_{1-4} алкил" представляет собой перечисленный выше нормальный или разветвленный C_{1-4} алкил, содержащий 1-7 атомов галогена (галоген- C_{1-4} алкил). Примеры включают фторметил, дифторметил, трифторметил, трихлорметил, фторэтил, 1,1,1-трифторэтил, монофтор-н-пропил, перфтор-н-пропил и перфторизопропил.

В настоящем описании " C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил" представляет собой перечисленный выше нормальный или разветвленный C_{1-4} , содержащий один из перечисленных выше C_{1-4} алкокси, и относится к группе, представленной $-C_{1-4}$ алкилен- C_{1-4} алкокси ($-C_{1-4}$ алкилен-O- C_{1-4} алкилом). Примеры C_{1-4} алкилена, C_{1-4} алкокси и C_{1-4} алкила перечислены выше.

В настоящем описании " C_{1-4} алкилсульфон" относится к группе, представленной $-SO_2-C_{1-4}$ алкилом. Примеры включают метилсульфон, этилсульфон, пропилсульфон, бутилсульфон и т.п.

В настоящем описании примеры " $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ алкил) $_q$ " где q является целым числом 0, 1 или 2, включают $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NH_2$, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NH(C_{1-6}$ алкил) и $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)N(C_{1-6}$ алкил) $_2$. Примеры C_{1-4} алкилена и C_{1-6} алкила перечислены выше.

В настоящем описании " $-C_{1-4}$ алкилен-NHC(=O) C_{1-6} алкил" относится к группе, где вышеуказанные C_{1-4} алкилен и C_{1-6} алкил соединены амидной связью ($-NHC(=O)-$). Примеры C_{1-4} алкилена и C_{1-6} алкила перечислены выше.

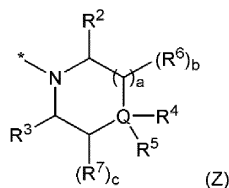
В настоящем описании "сульфонамид- C_{1-4} алкил" относится к группе, представленной $-C_{1-4}$ алкилен- SO_2-NH_2 . Примеры включают $-SO_2-NH_2$, -метилен- SO_2-NH_2 , -этилен- SO_2-NH_2 , -пропилен- SO_2-NH_2 , -бутилен- SO_2-NH_2 и т.п.

В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, X представляет собой CH или N. Когда X представляет собой CH, соединение, представленное формулой (I), является пирролопиримидиновым соединением, и когда X представляет собой N, соединение, представленное формулой (I), является пиазолопиримидиновым соединением.

В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, R^1 представляет собой метил ($-CH_3$).

В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, следующая часть (именуемая далее как часть Z).

Хим. 3



где Q, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , a, b и c имеют определенное выше значение; представляет собой моноциклическую, бициклическую, мостиковую циклическую или спироциклическую, азотсодержащую насыщенную гетероциклическую группу.

В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, R^2 и R^3 независимо представляют собой любой, выбранный из водорода и C_{1-4} алкила.

В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, R^6 и R^7 независимо представляют собой любой, выбранный из галогена, C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила и гидроксила. Когда Q представляет собой N, тогда R^6 или R^7 не являются галогеном или гидроксильной группой, таким образом, представляют собой C_{1-4} алкил.

В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, Q представляет собой S или N.

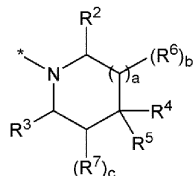
В одном варианте осуществления, когда Q представляет собой C, R^4 представляет собой амино, амино- C_{1-4} алкил или моно- C_{1-4} алкиламино;

R^5 представляет собой водород, C_{1-4} алкил, галоген, гидрокси- C_{1-4} алкил, C_{1-4} алкокси,

галоген- C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкил. В одном варианте осуществления, когда R^4 представляет собой amino, то тогда R^5 выбран из водорода, C_{1-4} алкила, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила.

В таком варианте осуществления часть Z представляет собой моноциклическую азотсодержащую, насыщенную пяти-семичленную гетероциклическую группу, содержащую один азот, представленную формулой ниже.

Хим. 4

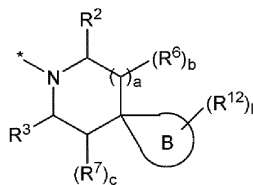


где R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , a, b и c имеют определенное выше значение;

в другом варианте осуществления, когда Q представляет собой C, R^4 и R^5 вместе с Q образуют четырех-шестичленное кольцо, которое необязательно может содержать 1-3 гетероатома или группы, независимо выбранных из N, O, S, NH, C(O) и S(O)_m, причем указанное кольцо, образованное R^4 и R^5 , может быть незамещенным или замещенным 1-4 группами, независимо выбранными из amino, галогена, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксила, метокси, метиламино, C_{1-4} алкила, и m выбрано из 1 и 2.

В таком варианте осуществления часть Z представляет собой спироциклической азотсодержащей, насыщенной гетероциклической группой, содержащей восемь-двенадцать членов, включая Q, причем один - четыре из членов являются азотом, и один-четыре из членов необязательно являются идентичными или разными гетероатомами, выбранными из кислорода и серы. В таком варианте осуществления часть Z представлена формулой ниже.

Хим. 5



где R^2 , R^3 , R^6 , R^7 , a, b и c имеют определенное выше значение;

где кольцо B является насыщенным четырех-шестичленным кольцом, которое необязательно может содержать 1-3 гетероатома или группы, независимо выбранных из N, O, S, NH, C(O) и S(O)_m,

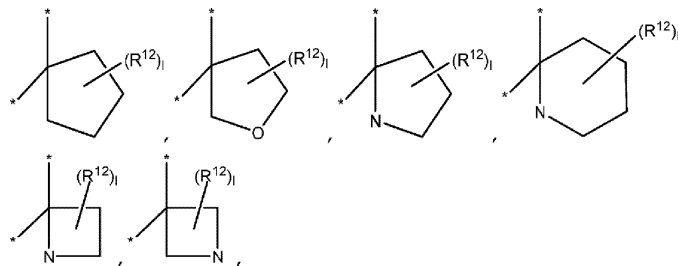
R^{12} независимо выбран из amino, галогена, галоген- C_{1-4} алкила, гидроксила, метокси, метиламино, C_{1-4} алкила,

l является целым числом, выбранным из 0, 1, 2, 3 и 4,

m является целым числом, выбранным из 1 и 2.

Примеры четырех-шестичленного кольца, которое необязательно может содержать 1-3 гетероатома или группы, независимо выбранных из N, O, C(O) и S(O)_m, включают:

Хим. 6

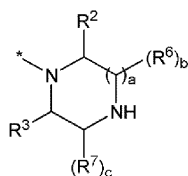


где R^{12} и l имеют определенное выше значение.

В одном варианте осуществления, когда Q представляет собой N, то тогда R^4 отсутствует, а R^5 является водородом.

В таком варианте осуществления часть Z может быть представлена формулой ниже.

Хим. 7



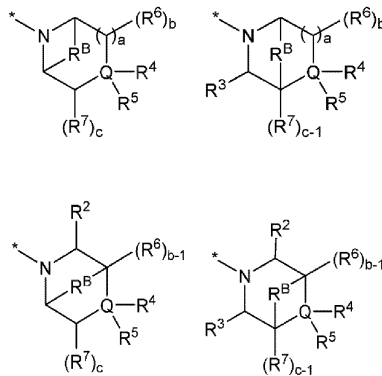
где R^2 , R^3 , a, b и c имеют определенное выше значение; R^6 и R^7 независимо выбраны из гидрокси- C_{1-4} алкила и C_{1-4} алкила при условии, что a не равно нулю;

и является моноциклической азотсодержащей, насыщенной пяти-семичленной гетероциклической группой, содержащей два азота.

В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, R^2 , R^3 , R^6 и R^7 могут в альтернативном варианте иметь следующую структуру, где любые две группы, выбранные из R^2 , R^3 , R^6 и R^7 , вместе образуют одно-трехчленную мостиковую группу, выбранную из C_{1-3} алкилена, C_{2-3} алкенилена, метилен- NR^q -метилен и метилен-О-метилен, где мостиковая группа необязательно замещена группой, выбранной из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена, и R^q выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

Примеры такого варианта осуществления включают часть Z, представленную любой из формул ниже.

Хим. 8

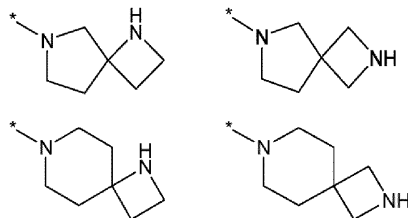


где Q, R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 и R^7 , a, b и c имеют определенное выше значение при условии, что в формулах, содержащих "b-1" и/или "c-1", "b-1" (может быть указано как b') и "c-1" (может быть указано как c') независимо выбраны из 0 и 1.

R^B представляет собой одно-трехчленную мостиковую группу, выбранную из нормального C_{1-3} алкилена, C_{2-3} алкенилена, метилен- NR^q -метилен и метилен-О-метилен, где мостиковая группа необязательно замещена группой, выбранной из C_{1-4} алкила, гидроксила и галогена, и R^q выбран из водорода и C_{1-4} алкила.

В другом варианте осуществления соединения, представленного формулой (I) согласно настоящему изобретению, Q представляет собой C, с равно 2, R^4 представляет собой водород, и два R^7 соединены с образованием 4-6-членного азотсодержащего кольца. Примеры такого варианта осуществления включают часть Z, представленную любой из формул ниже.

Хим. 9



В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, R^4 и R^7 могут в альтернативном варианте образовывать четырех-шестичленное кольцо, содержащее один атом N. Примеры такого варианта осуществления, где включена часть Z, представлены любой из формул ниже.

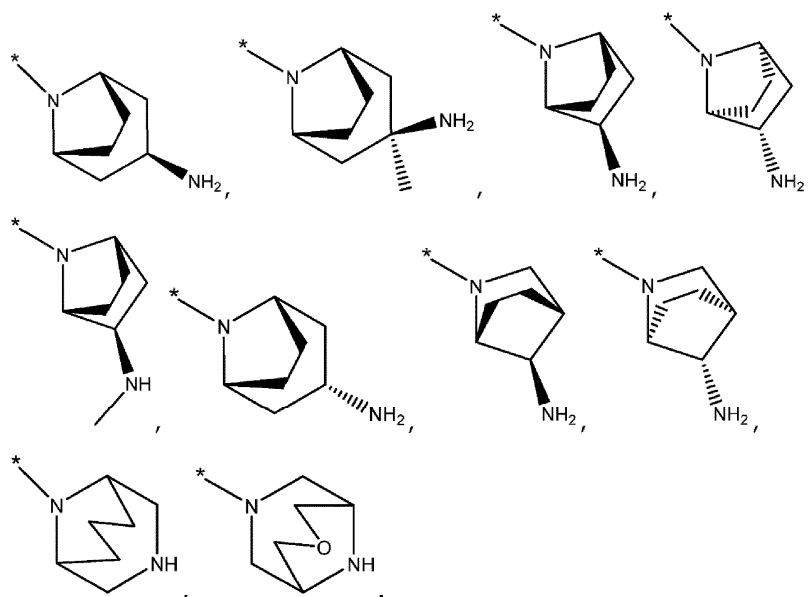
В соединении, представленном формулой (I), а является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2.

В соединении, представленном формулой (I), b является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2.

В соединении, представленном формулой (I), с является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2.

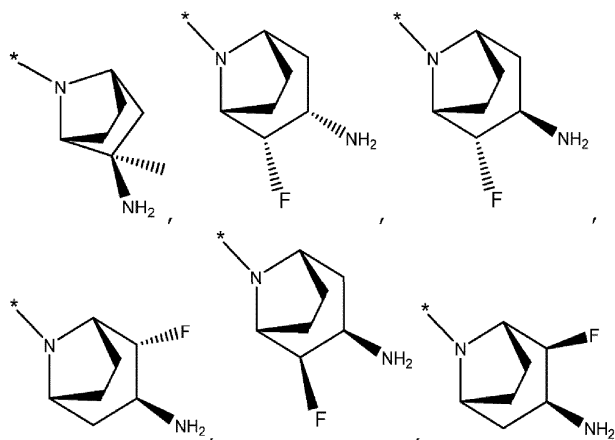
Предпочтительные варианты осуществления включают часть Z, представленную любой из формул ниже.

Хим. 13



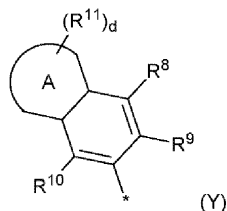
Другие предпочтительные варианты осуществления включают часть Z, представленную любой из формул ниже.

Хим. 14



В соединении, представленном формулой (I) согласно настоящему изобретению, следующая часть (именуемая далее как часть Y).

Хим. 15



где кольцо A, R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} и d имеют определенное выше значение; является ароматическим или неароматическим конденсированным кольцом, содержащим бензо-кольцо, и пяти или шестичленным азотсодержащим гетероциклическим кольцом.

В соединении, представленном формулой (I), кольцо A, представленное ниже.



образует, вместе с бензо-кольцом, с которым эта группа связана, пяти или шестичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо.

В частности, кольцо А представляет собой либо:

(i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо обязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; или

(ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо обязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; или

(iii) шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо обязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S.

Пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо обязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S, может быть пятичленным ароматическим азотсодержащим гетероциклическим кольцом или пятичленным неароматическим азотсодержащим гетероциклическим кольцом. Такое гетероциклическое кольцо содержит два-четыре атома углерода, включая два атома углерода, которые поделены с бензо-кольцом, с которым эта группа связана, один-три атома азота и атомы углерода, которые не поделены с бензо-кольцом (один или два атома углерода), замененные атомом кислорода или атомом серы.

Примеры пятичленных ароматических азотсодержащих гетероциклических колец включают пиррол, имидазол, пиразол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол и т.п.

Примеры пятичленных неароматических азотсодержащих гетероциклических колец включают пирролидин, пиразолидин, триазолидин, оксазолидин, изоксазолидин, тиазолидин, изотиазолидин и т.п.

Шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо обязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S. Такое гетероциклическое кольцо содержит два-пять атомов углерода, включая два атома углерода, которые поделены с бензо-кольцом, с которым эта группа связана, один-три атома азота и атомы углерода, которые не поделены с бензо-кольцом (один, два или три атома углерода), замененные атомом кислорода или атомом серы.

Примеры шестичленного ароматического азотсодержащего гетероциклического кольца включают пиридин, пиазин, пиримидин, пиридазин, триазин, оксазин, тиазин и т.п.

Шестичленное неароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо обязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N и S. Такое гетероциклическое кольцо содержит два-пять атомов углерода, включая два атома углерода, которые поделены с бензо-кольцом, с которым эта группа связана, один-три атома азота и атомы углерода, которые не поделены с бензо-кольцом (один, два или три атома углерода), замененные атомом серы.

Примеры шестичленного неароматического азотсодержащего гетероциклического кольца включают пиперидин, пиперазин, тетрагидрооксазин и т.п.

В соединении, представленном формулой (I), R^8 представляет собой группу, выбранную из водорода, C_{1-4} алкила, галоген- C_{1-4} алкила и галогена.

В соединении, представленном формулой (I), R^9 представляет собой группу, выбранную из водорода и галогена.

В соединении, представленном формулой (I), R^{10} представляет собой группу, выбранную из галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, галогена, водорода и C_{1-4} алкокси.

В соединении, представленном формулой (I), каждый R^{11} независимо представляет собой группу, выбранную из галогена, циано, циано- C_{1-4} алкила, гидроксила, оксо ($=O$), C_{1-4} алкила, обязательно замещенного пяти- или шестичленной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилсульфона, амина, моно- C_{1-4} алкиламина, ди- C_{1-4} алкиламина, амина- C_{1-4} алкила, - C_{1-4} алкилен- $C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}алкил)_q$, - C_{1-4} алкилен-NHC($=O$) C_{1-6} алкила, сульфонамида, сульфонамид- C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группой, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, и обязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, где обязательный заместитель выбран из C_{1-4} алкила.

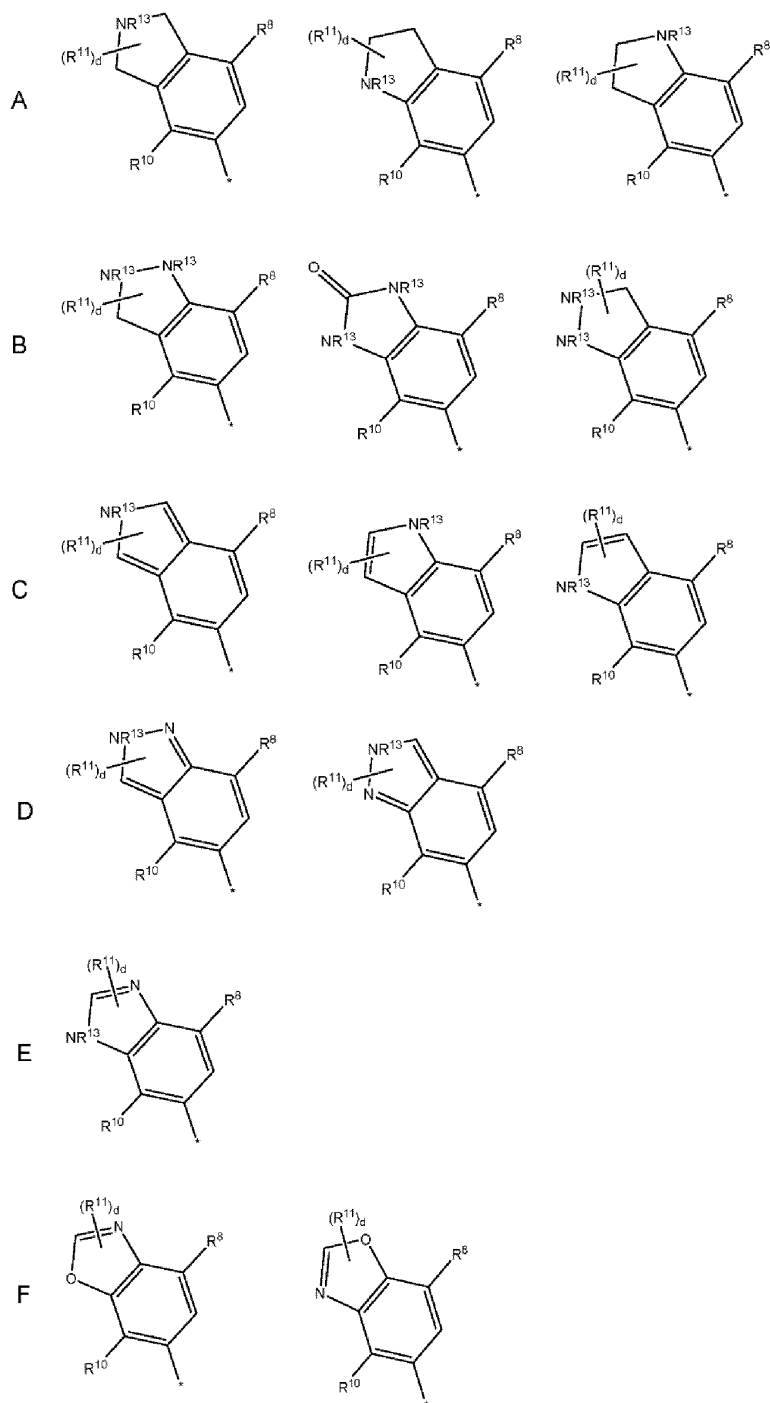
Когда R^{11} представляет собой оксо ($=O$), атомная связь между R^{11} и кольцом А является двойной связью. В других случаях, где R^{11} является моновалентной группой, атомная связь между R^{11} и кольцом А является одинарной связью.

В соединении, представленном формулой (I), q является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2.

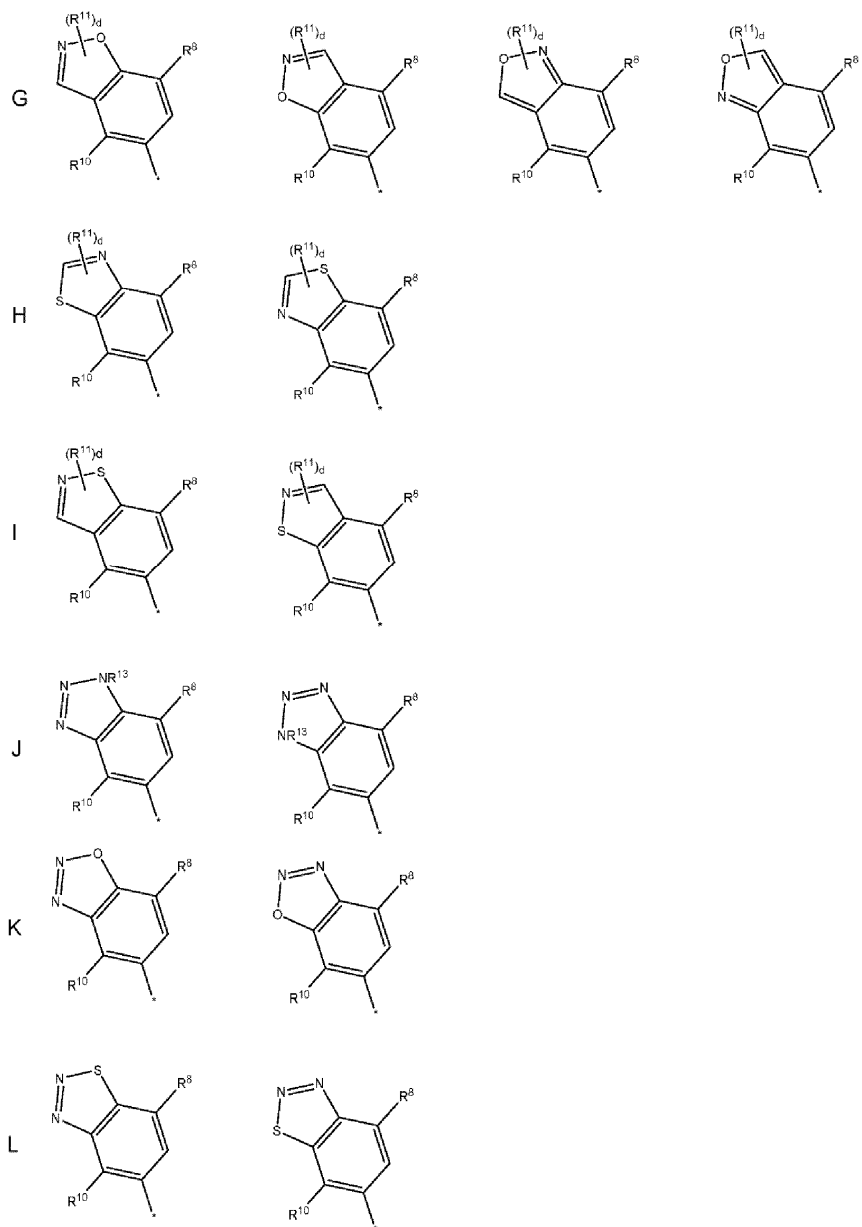
В соединении, представленном формулой (I), d является целым числом, выбранным из 0, 1 и 2.

Предпочтительные варианты осуществления включают часть Y, представленную любой из формул ниже.

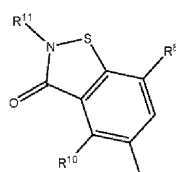
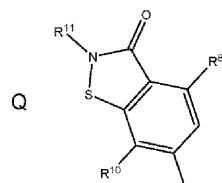
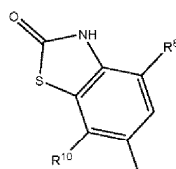
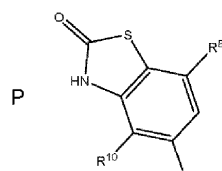
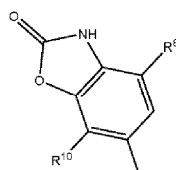
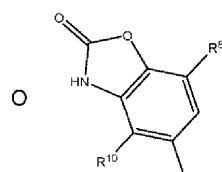
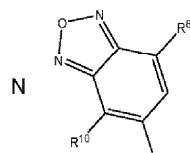
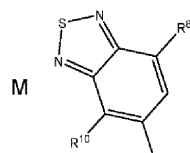
Хим. 17



Хим. 18



Хим. 19

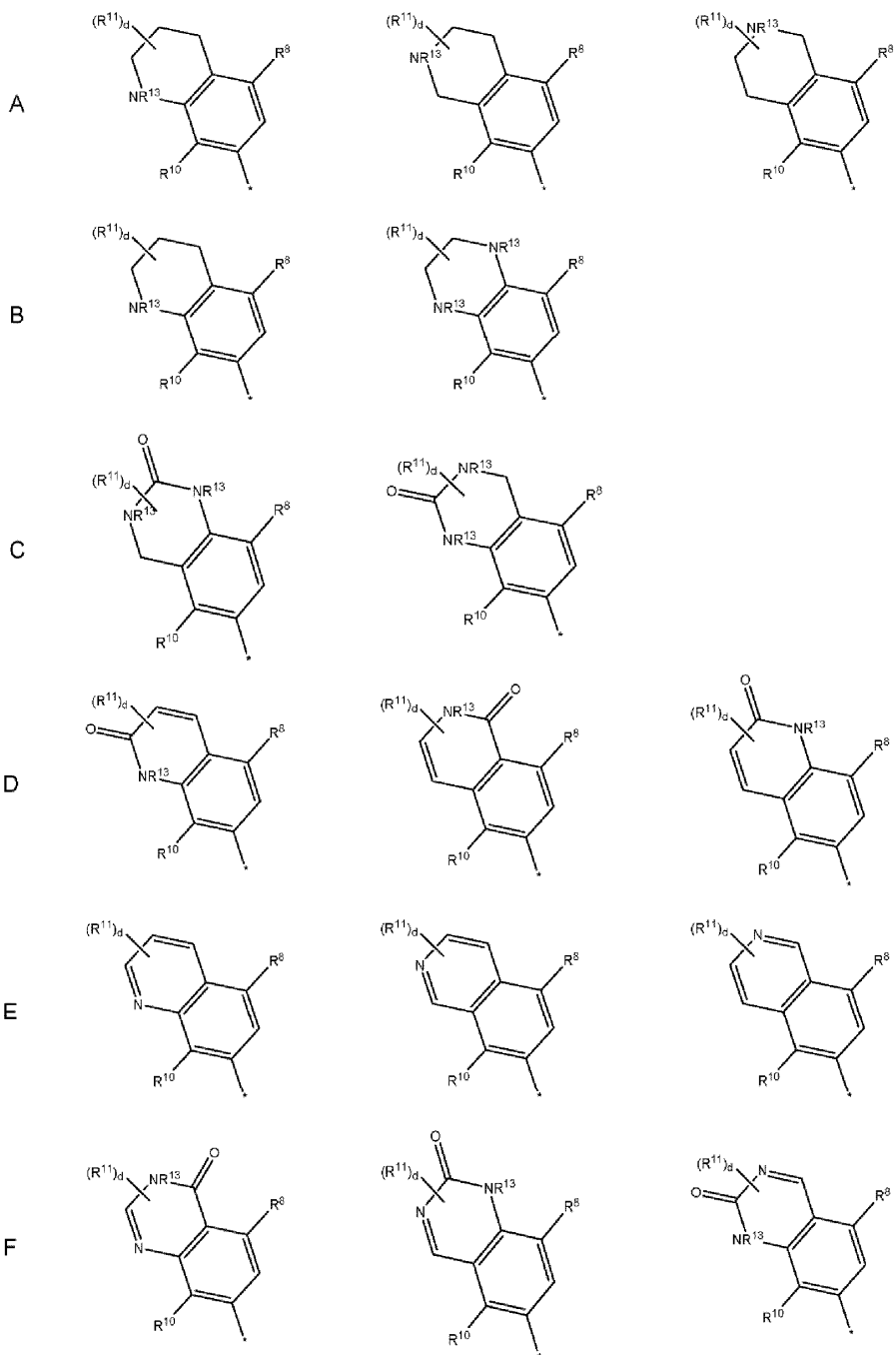


где R^8 , R^{10} , R^{11} и d имеют определенное выше значение;

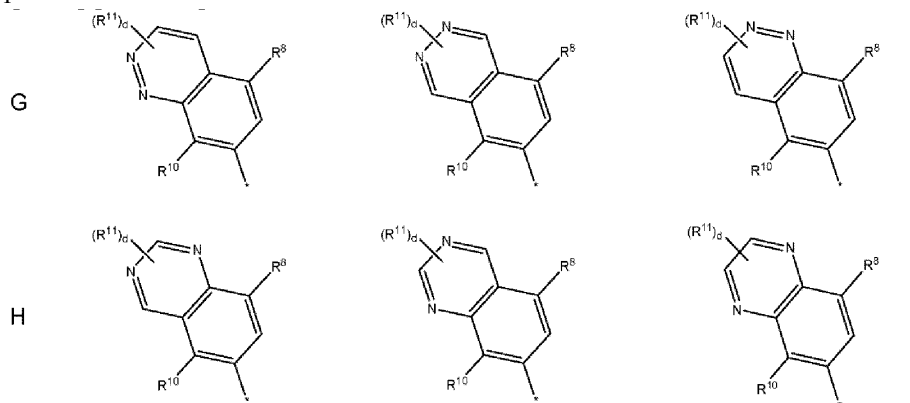
R^{13} независимо выбраны из водорода, циано, циано- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного пяти- или шестичленной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидроксиг- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилсульфона, амино- C_{2-4} алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ алкил) $_q$, $-C_{1-4}$ алкилен- $NHC(=O)C_{1-6}$ алкила, сульфонамид- C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, где необязательный заместитель выбран из C_{1-4} алкила.

Другие предпочтительные варианты осуществления включают часть Y, представленную любой из формул ниже.

Хим. 20



Хим. 21

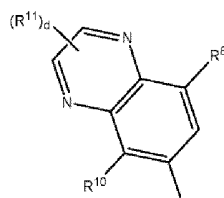


где R^8 , R^{10} , R^{11} и d имеют определенное выше значение;
 R^{13} независимо выбраны из водорода, циано, циано- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, необязательно замещен-

ного пяти- или шестичленной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, галоген- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, гидрокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси- C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкилсульфона, амино- C_{2-4} алкила, $-C_{1-4}$ алкилен- $C(=O)NH_{(2-q)}(C_{1-6}$ алкил) $_q$, $-C_{1-4}$ алкилен-NHC(=O) C_{1-6} алкила, сульфонамид- C_{1-4} алкила, 3-6-членного циклоалкила, C_{1-4} алкила, замещенного 3-6-членным циклоалкилом, пяти- или шестичленной ненасыщенной гетероциклической группы, содержащей 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из O, N или S, и необязательно замещенной четырех-шестичленной насыщенной гетероциклической группы, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N или S, где необязательный заместитель выбран из C_{1-4} алкила.

Другие предпочтительные варианты осуществления включают часть Y, представленную любой из формул ниже.

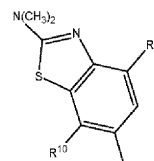
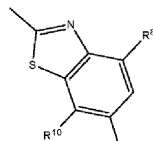
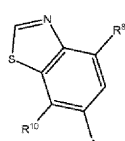
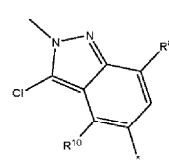
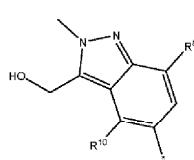
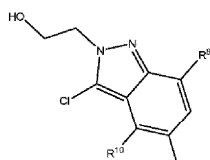
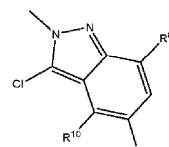
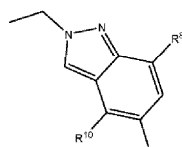
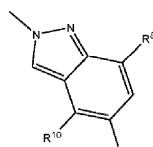
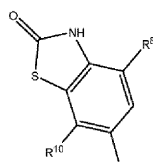
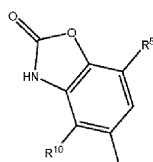
Хим. 22

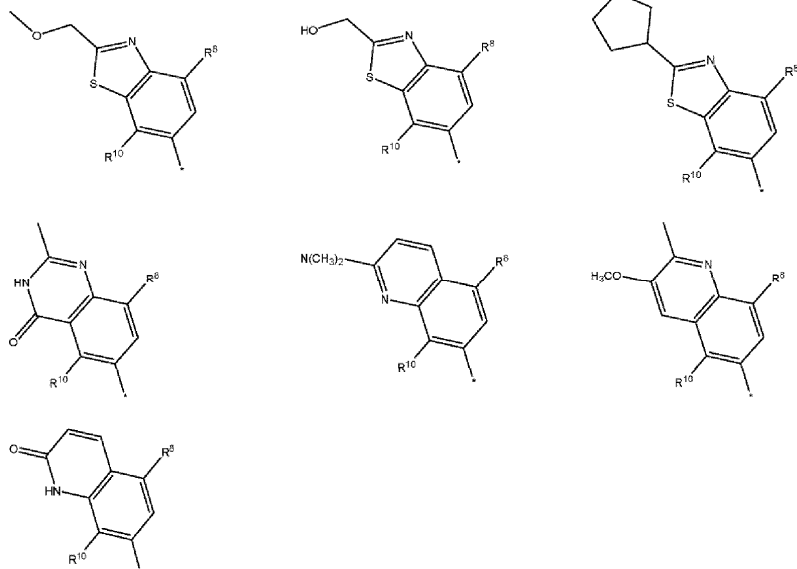


где R^8 , R^{10} , R^{11} и d имеют определенное выше значение;

более предпочтительные варианты осуществления включают часть Y, представленную любой из формул ниже.

Хим. 23

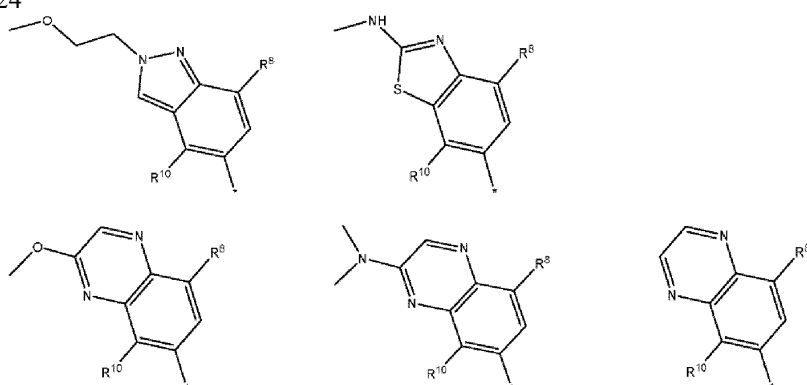




где R^8 и R^{10} имеют определенное выше значение.

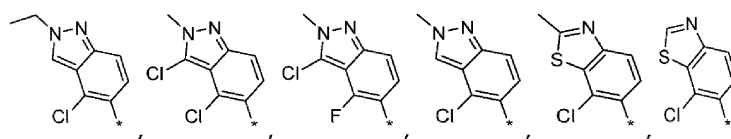
Более предпочтительные варианты осуществления включают часть Y, представленную любой из формул ниже.

Хим. 24



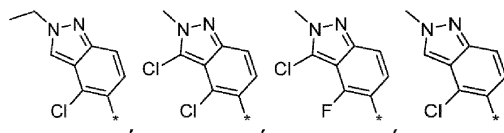
Более предпочтительные варианты осуществления включают часть Y, представленную любой из формул ниже.

Хим. 25



Особенно предпочтительные варианты осуществления включают часть Y, представленную любой из формул ниже.

Хим. 26



Следующее представляет собой примеры предпочтительных соединений настоящего изобретения:

2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(экзо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(2-(трет-бутил)-4-хлор-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(экзо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-2-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-2-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(эндо-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(эндо-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-

3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(3-(гидроксиметил) пиперазин-1-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-(3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(7-амино-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(экзо-8-амино-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-8-амино-3-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-((1S,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(2,5-диазабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(экзо-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-6-амино-3-азабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(5-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(экзо-3-амино-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-9-азабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-

ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(1,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(пиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,7-дiazабицикло[4.2.0]октан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(1,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(1,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1S,2S,4R)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-2-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-2-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3R,4R)-3-амино-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3R,4S)-3-амино-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-

3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3-амино-3-(гидроксиметил)пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (R)-2-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(1-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(6-амино-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 (S)-2-(3-(аминометил)пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(4-(аминометил)-4-метоксипиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(4-(аминометил)-4-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-этилбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(6,7-дифтор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(6-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(1Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-

дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(5-(2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилацетамид,
 3-(5-(2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилпропанамид,
 2-(6-(2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-7-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-N, N-диметилацетамид,
 2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(5-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилацетамид,
 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 3-(5-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилпропанамид,
 3-(5-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-3,4-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-N, N-диметилпропанамид,
 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-

азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-
 метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-
 3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-
 ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-3-метокси-
 2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-
 (фторметил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-
 7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-
 азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-
 дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-3-(дифторметил)-
 2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-3-
 (гидроксиметил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-
 он,
 6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-
 1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-
 индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(7-хлор-2-
 метилбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-
 индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-
 индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-
 метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 рац-6-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 рац-6-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2S,3R,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,3R,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1S,2S,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 рац-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1S,4S,7S)-7-(метиламино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 эндо-6-[3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-{3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил}-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(1R,3S)-1-амино-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

экзо-6-[3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-{2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил}-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(1R,3R)-1-амино-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-{3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-{3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

6-[(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,

2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рац-2-[(1R,2R,5R)-2-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рац-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1R,6S)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рац-2-(4-аминоазепан-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рел-2-[(1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рел-2-[(1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рел-2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рел-2-((1S,4S,7S)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4-хлор-2-этил-2Н-индазол-3-карбонитрил.
 6-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 6-((3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2S,3S,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-(рац-(1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1S,2S,4R)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-метил-5-(3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 6-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-2-((1R,2R,4S)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-6-((1R,2R,4S)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(5-хлорхиноксалин-6-ил)-3-

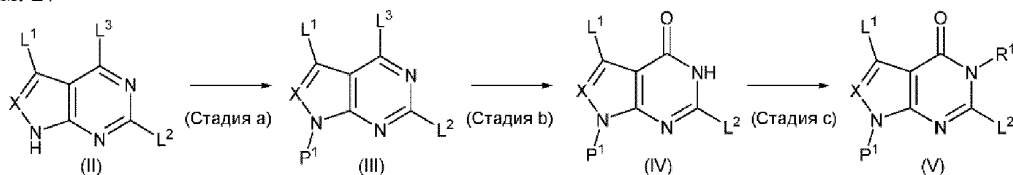
метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-((1R,2R,4S)-2-(этиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-((1R,2R,4S)-2-(изопропиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пирразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-4-фтор-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(7-хлор-2-этил-2Н-индазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-2Н-индазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-7-фтор-2Н-индазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(эндо)-3-амино-3-(дифторметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-7-фтор-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-5-(7-хлор-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1R,6S)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-{(1R,5R)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-{(1S,5S)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил}-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1S,5R)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1R,5S)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(эндо)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-{2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил}-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(1R,2S,3S,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-[8-хлор-2-(диметиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он и
 2-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-[8-хлор-2-(метиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

Способы получения соединений формулы (I).

Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со способами синтеза, известными специалисту.

Согласно другому аспекту изобретения предложен способ получения соединения формулы (I) или его таутомера, стереоизомера, фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающий.

Хим. 27



(где P^1 является защитной группой, L^1 , L^2 и L^3 являются уходящими группами, R^1 и X имеют определенное выше значение). L^1 , L^2 и L^3 могут быть, например, любым из хлорида, бромиды и иодида.

Стадия а.

В этой стадии соединение формулы (II) защищают с получением соединения формулы (III).

Соединения формулы (II) либо были доступны в продаже, либо были получены при использовании способов, аналогичных описанным в примерах.

Примеры защитной группы, представленной P^1 в соединении формулы (III), включают ((2-триметилсилил)этокси)метил (SEM) или тетрагидро-2Н-пиран-2-ил (THP).

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (II) с ((2-триметилсилил)этокси)метилхлоридом (SEMCl) в подходящем растворителе, подходящем основании при подходящей температуре. Примерами подходящих оснований является гидрид натрия, триэтиламин или N, N-диизопропилэтиламин. Примерами подходящих растворителей является тетрагидрофуран или N, N-диметилформамид. Количество используемого SEMCl обычно составляет 1-10 моль, и предпочтительно 1-5 моль, на моль соединения, представленного формулой (II). Количество используемого основания обычно составляет 1-100 моль, предпочтительно 1-10 моль, на моль соединения, представленного формулой (II).

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (II) с 3,4-дигидро-2Н-пираном в подходящем растворителе, подходящей кислоте при подходящей температуре. Примерами подходящих кислот является моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты или камфорсульфоновая кислота. Примерами подходящих растворителей является тетрагидрофуран или метиленхлорид. Используемое количество 3,4-дигидро-2Н-пирана обычно составляет 1-10 моль, и предпочтительно 1-5 моль, на моль соединения, представленного формулой (II). Количество используемой кислоты обычно составляет 0,001-100 моль, предпочтительно 0,01-10 моль, на моль соединения, представленного формулой (II).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от комнатной температуры до 150°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (III) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Стадия b.

В этой стадии соединение формулы (III) гидроксилируют с получением соединения формулы (IV).

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (III) с подходящим основанием в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примерами подходящего основания является гидроксид натрия или гидроксид калия. Примерами подходящих растворителей является тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан или 1,4-диоксан с водой.

Количество используемого основания обычно составляет 0,1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (III).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от комнатной температуры до 150°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (IV) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Стадия c.

В этой стадии соединение формулы (IV) подвергают реакции с алкилирующим агентом, таким как иодметан с получением соединения формулы (V).

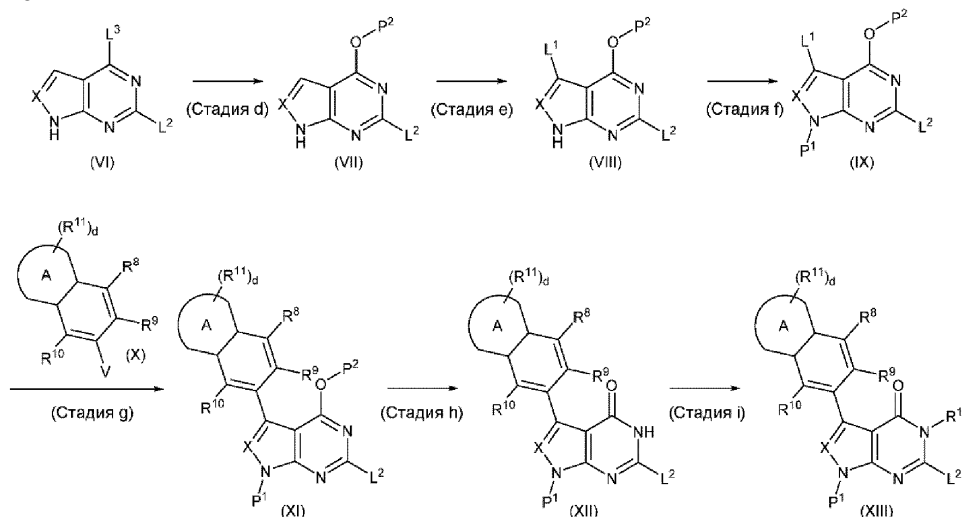
Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (IV) с иодметаном и подходящим основанием в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примерами подходящего основания является карбонат калия или карбонат цезия. Примерами подходящих растворителей является N, N-диметилформамид или N-метил-2-пирролидинон.

Количество используемого иодметана обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (IV). Количество используемого основания обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (IV).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от 0 до 100°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (V) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Хим. 28



(где P^1 , P^2 представляют собой защитные группы, L^1 , L^2 и L^3 представляют собой уходящие группы, V представляет собой металл или остаток металлоида (такой как бороновую кислоту, пинаколборонат), кольцо A , R^1 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , X и d имеют определенное выше значение).

Стадия d.

В этой стадии соединение формулы (VI) реагирует со спиртом P^2 -ОН с получением соединения формулы (VII).

Соединения формулы (VI) либо были доступны в продаже, либо были получены с использованием способов, аналогичных описанным в примерах.

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (VI) со спиртом, таким как 4-метоксibenзиловый спирт, и подходящим основанием в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примерами подходящего основания является трет-бутилат калия или трет-бутилат натрия. Примерами подходящих растворителей является тетрагидрофуран или 1,4-диоксан.

Количество используемого спирта обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (VI).

Количество используемого основания обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (VI).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от 0 до 100°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (VII) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Стадия e.

В этой стадии соединение формулы (VII) галогенируют с получением соединения формулы (VIII), где L^1 является галогеном.

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (VII) с галогенирующим реагентом в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примерами галогенирующих реагентов является N-бромсукцинимид или N-иодсукцинимид. Примерами подходящих растворителей является тетрагидрофуран или N, N-диметилформамид.

Количество используемого галогенирующего реагента обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (VII).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от -78 до 100°C, предпочтительно от -20 до 100°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (VIII) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Стадия f.

Эта стадия может быть выполнена аналогично стадии a.

Стадия g.

В этой стадии соединение формулы (IX) подвергается реакции сочетания с соединением формулы (X) с получением соединения формулы (XI).

Соединения формулы (X) либо были доступны в продаже, либо были получены с использованием способов, аналогичных описанным в примерах.

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (IX) с соединением формулы (X) с подходящим катализатором, подходящим основанием в подходящем растворителе при подходящей температуре.

Примерами подходящих катализаторов являются дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия (II), тетраakis-трифенилфосфинпалладий или трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) с подходящим лигандом (такие как трифенилфосфин, трет-бутилфосфин, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил). Другим примером подходящего катализатора является (ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)фосфин)-дихлорпалладий (ii). Примерами подходящего основания является карбонат натрия, карбонат калия или фосфат калия. Примерами подходящих растворителей является тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан или 1,4-диоксан с водой).

Используемое количество соединения формулы (X) обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (IX). Количество используемого катализатора обычно составляет 0,0001-1 моль, и предпочтительно 0,001-0,5 моль, на моль соединения, представленного формулой (IX). Количество используемого лиганда обычно составляет 0,0001-4 моль, и предпочтительно 0,001-2 моль, на моль соединения, представленного формулой (IX). Количество используемого основания обычно составляет 0,1-10 моль, и предпочтительно 1-5 моль, на моль соединения, представленного формулой (IX).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от комнатной температуры до 150°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (XI) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Стадия h.

В этой стадии соединение формулы (XI) подвергают снятию защиты с получением соединения формулы (XII).

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (XI) с 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохиноном в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примером подходящего растворителя является дихлорметан.

Количество используемого 2,3-дихлор-5,6-дициано-п-бензохинона обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (XI).

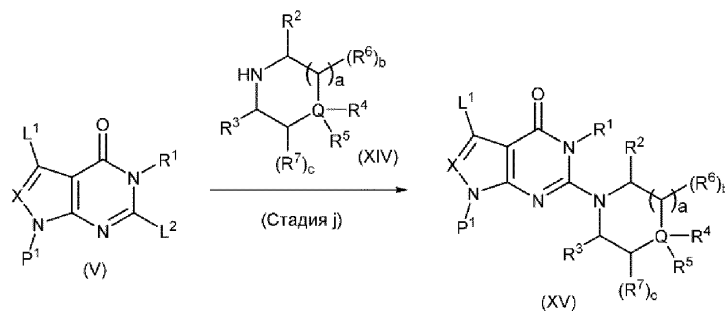
Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от комнатной температуры до 100°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (XII) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Стадия i.

Эта стадия может быть выполнена аналогично стадии c.

Хим. 29



(где P¹ является защитной группой, L¹, L² являются уходящей группой, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, Q, X, a, b и c имеют определенное выше значение).

Стадия j.

В этой стадии соединение формулы (V) подвергают реакции сочетания с соединением формулы (XIV) с получением соединения формулы (XV).

Необязательно ее проводят в присутствии активирующего реагента.

Соединения формулы (XIV) или были доступны в продаже, либо были получены с использованием способов, аналогичных описанным в примерах.

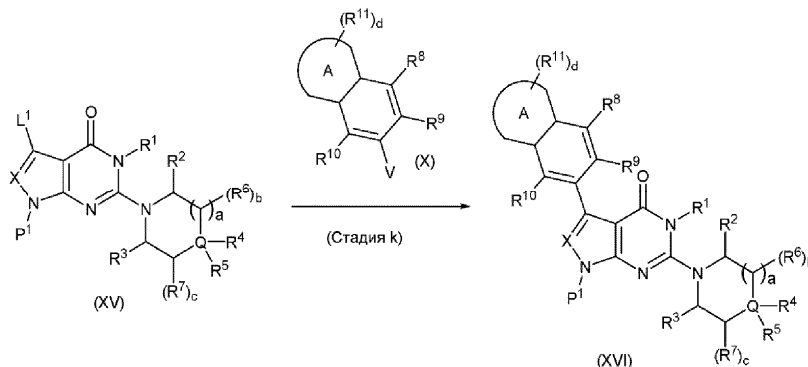
Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (V) с соединением формулы (XIV) и подходящим основанием в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примером подходящего основания является N, N-диизопропилэтиламин. Примерами подходящих растворителей является N-метил-2-пирролидинон или N, N-диметилформамид.

Используемое количество соединения формулы (XIV) обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-10 моль, на моль соединения, представленного формулой (V). Количество используемого основания обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (V).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от комнатной температуры до 200°C, предпочтительно от комнатной температуры до 150°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (XV) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Хим. 30

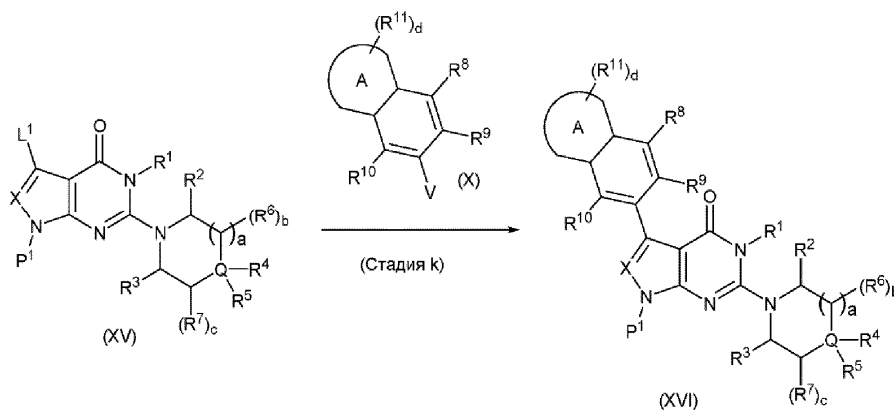


(где P^1 является защитной группой, L^1 является уходящей группой, V представляет собой металл или остаток металлоида (такой как бороновую кислоту или пинаколборонат), кольцо A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Q, X, a, b, c и d имеют определенное выше значение).

Стадия k.

Эта стадия может быть выполнена аналогично стадии g.

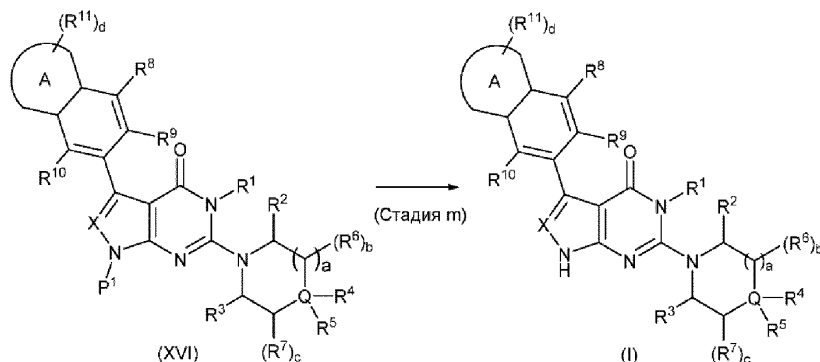
Хим. 31



(где P^1 является защитной группой, L^2 является уходящей группой, кольцо A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Q, X, a, b, c и d имеют определенное выше значение).

Стадия l.

Эта стадия может быть выполнена аналогично стадии j.



(где P^1 является защитной группой, кольцо A, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} , Q, X, a, b, c и d имеют определенное выше значение).

Стадия m.

В этой стадии соединение формулы (XVI) подвергают снятию защиты с получением соединения формулы (I).

Способ, как правило, включает любую подходящую реакцию снятия защитных групп, условия которой будут зависеть от природы защитных групп. Когда P^1 защитная группа представляет собой ((2-триметилсилил)этокси)метильную группу (SEM), такая реакция снятия защиты, как правило, будет включать использование подходящей кислоты в подходящем растворителе, с последующим удалением гидроксиметильного аддукта, образующегося во время кислотного удаления защитной SEM группы этилендиамин или гидроксидом натрия. Например, кислота может соответственно включать трифторуксусную кислоту или хлороводород, и растворитель может соответственно включать дихлорметан, хлороформ, N, N-диметилформамид или метанол. Необязательно может использоваться смесь растворителей, например, воды и метанола. Вторая стадия включает выпаривание в вакууме, с последующим растворением неочищенного материала в подходящем растворителе, таком как метанол, и обработку подходящим нейтрализующим реагентом, таким как этилендиамин или гидроксид натрия.

Количество используемой кислоты обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (XVI). Используемое количество нейтрализующего реагента обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (XVI).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от комнатной температуры до 100°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

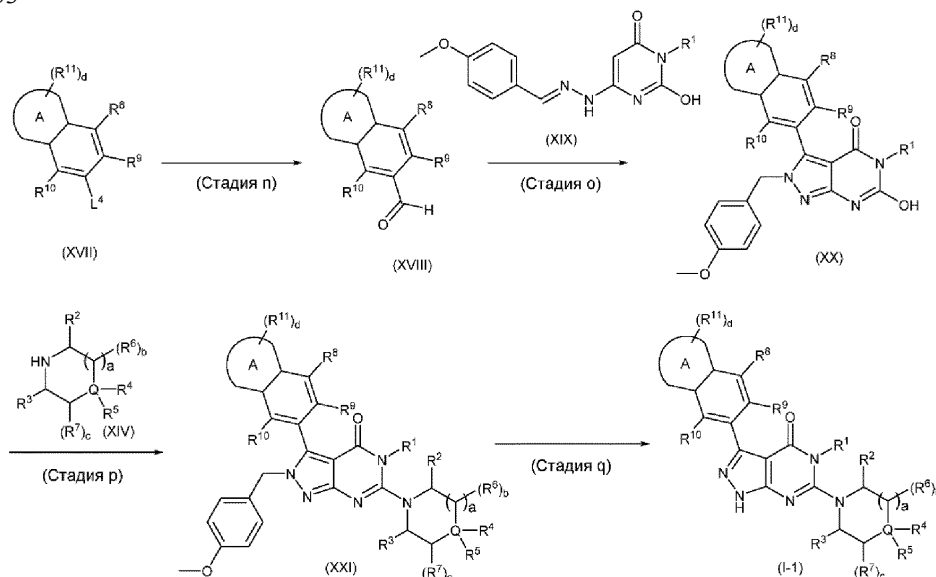
Если защитная группа представляет собой тетрагидро-2Н-пиран-2-ильную группу (THP), сильная кислота, такая как хлороводородная кислота, может использоваться в подходящих растворителях, таких как метанол, при подходящей температуре.

Количество используемой кислоты обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (XVI).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от комнатной температуры до 100°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (I) может быть выделено и очищено с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Снятие защиты может быть выполнено в соответствии с методиками, описанными в настоящем документе, в качестве общих методик получения соединений формулы (I).



(где L^4 является уходящей группой, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}$, кольцо A, Q, a, b, c и d имеют определенное выше значение). L^4 может быть, например, любым бромидом, иодидом и трифторметансульфонатом.

Стадия п.

В этой стадии соединение формулы (XVII) подвергают формилированию с получением соединения формулы (XVIII).

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (XVII) с металлоорганическим реагентом, таким как *i*-PrMgCl, и формилирующим реагентом, таким как N, N-диметилформамид, в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примером подходящего растворителя является тетрагидрофуран.

Используемое количество *i*-PrMgCl обычно составляет 1-10 моль, и предпочтительно 1-5 моль, на моль соединения, представленного формулой (XVII). Используемое количество N, N-диметилформамида обычно составляет 1-20 моль, и предпочтительно 1-10 моль, на моль соединения, представленного формулой (XVII).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 100°C, предпочтительно от 0 до 60°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (XVIII) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Стадия о.

В этой стадии соединение формулы (XVIII) подвергают реакции циклизации с соединением формулы (XIX) с получением соединения формулы (XX).

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (XVIII) и соединения формулы (XIX) с подходящим основанием в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примером подходящего основания является пиперидин. Примерами подходящих растворителей является N, N-диметилформамид и изопропанол.

Используемое количество соединения формулы (XVIII) обычно составляет 1-10 моль, и предпочтительно 1-5 моль, на моль соединения, представленного формулой (XIX). Используемое количество основания обычно составляет 1-10 моль, и предпочтительно 1-5 моль, на моль соединения, представленного формулой (XIX).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 100°C, предпочтительно от 0 до 60°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (XX) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Соединения формулы (XIX) известны или могут быть получены способами, аналогичными описанным в литературе.

Стадия р.

В этой стадии соединение формулы (XX) подвергают реакции сочетания с соединением формулы (XIV) с получением соединения формулы (XXI).

Соединения формулы (XIV) либо были доступны в продаже, либо были получены с использованием способов, аналогичных описанным в примерах.

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (XX) с соединением формулы (XIV), активирующим реагентом, таким как PyBOP и подходящим основанием в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примерами подходящих оснований являются DBU или N, N-диизопропилэтиламин. Примерами подходящих растворителей является N-метил-2-пирролидинон или N, N-диметилформамид.

Используемое количество соединения формулы (XVIII) обычно составляет 1-10 моль, и предпочтительно 1-5 моль, на моль соединения, представленного формулой (XX). Используемое количество PyBOP обычно составляет 1-10 моль, и предпочтительно 1-5 моль, на моль соединения, представленного формулой (XX). Используемое количество основания обычно составляет 1-20 моль, и предпочтительно 1-10 моль, на моль соединения, представленного формулой (XX).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 100°C, предпочтительно от 0 до 60°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (XXI) может быть подвергнуто следующей стадии после или без выделения или очистки с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Стадия q.

В этой стадии соединение формулы (XXI) подвергают снятию защиты с получением соединения формулы (I-1).

Способ, как правило, включает взаимодействие соединения формулы (XXI) с подходящей кислотой в подходящем растворителе при подходящей температуре. Примером подходящей кислоты является трифторметансульфоновая кислота. Примерами подходящих растворителей является дихлорметан или хлороформ.

Используемое количество трифторметансульфоновой кислоты обычно составляет 1-100 моль, и предпочтительно 1-20 моль, на моль соединения, представленного формулой (XXI).

Температура реакции обычно изменяется в пределах от 0 до 200°C, предпочтительно от 0 до 100°C. Время реакции обычно изменяется от 5 мин до 7 дней, предпочтительно от 30 мин до 4 дней.

Полученное таким способом соединение формулы (I-1) может быть выделено и очищено с помощью известных способов разделения и очистки, таких как выпаривание, выпаривание в вакууме, кристаллизация, экстракция растворителем, переосаждение и хроматография.

Снятие защиты может быть выполнено в соответствии с методиками, описанными в настоящем документе, в качестве общих методик получения соединений формулы (I-1).

В любой из вышеуказанных стадий может быть соответственно выполнена защита заместителя, и удаление или превращение защитной группы. Например, для функциональных групп, таких как амина, имино, гидроксид, карбокси, карбонильная и амидная группы, а также функциональных групп, имеющих активный протон, таких как индол, могут использоваться защищенные реагенты, или защитная группа может быть введена в такую функциональную группу согласно стандартному методу; затем защитную группу могут удалять в соответствующей стадии в каждом способе получения.

Защитная группа аминогруппы или защитная группа иминогруппы специально не ограничена при условии, что она обладает защитной функцией. Примеры таких защитных групп включают аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 3,4-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил, бензгидрил, тритил и кумил; низшие алканоильные группы, такие как формил, ацетил, пропионил, бутирил, пивалоил, трифторацетил и трихлорацетил; бензоил; арилалканоильные группы, такие как фенилацетил и феноксиацетил; низшие алкоксикарбонильные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропилоксикарбонил и трет-бутоксикарбонил; аралкилоксикарбонильные группы, такие как п-нитробензилоксикарбонил и фенэтилоксикарбонил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; низшие алкилсульфонильные группы, такие как метилсульфонил, этилсульфонил и трет-бутилсульфонил; низшие алкилсульфинильные группы, такие как трет-бутилсульфинил; арилсульфонильные группы, такие как бензолсульфонил и толуолсульфонил; и имидогруппы, такие как фталимидо. В частности, предпочтительными являются трифторацетил, ацетил, трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, триметилсилилэтоксиметил, кумил и т.п.

Защитная группа гидроксигруппы специально не ограничена при условии, что она обладает защитной функцией. Примеры таких защитных групп включают низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; низшие алкоксиметильные группы, такие как метоксиметил и 2-метоксиэтоксиметил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,3-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил и тритил; и ацильные группы, такие как формил, ацетил и трифторацетил. В частности, предпочтительными являются метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, триметилсилилэтоксид-метил, трет-бутилдиметилсилил и ацетил.

Защитная группа карбоксигруппы специально не ограничена при условии, что она обладает защитной функцией. Примеры таких защитных групп включают низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие галогеналкильные группы, такие как 2,2,2-трихлорэтил; низшие алкенильные группы, такие как аллил; триметилсилилэтоксиметил; и аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, п-нитробензил, бензгидрил и тритил. В частности, предпочтительными являются метил, этил, трет-бутил, аллил, бензил, п-метоксибензил, триметилсилилэтоксиметил и т.п.

Защитная группа карбонильной группы специально не ограничена при условии, что она обладает защитной функцией. Примеры таких защитных групп включают этиленкеталь, триметиленкеталь, диметилкеталь, этиленацеталь, триметилен-ацеталь, диметилацеталь и подобные кетали и ацетали.

Защитная группа амидной группы или защитная группа функциональной группы, имеющей активный протон, такой как индол, специально не ограничена при условии, что она обладает защитной функцией. Примеры таких защитных групп включают низшие алкильные группы, такие как метил, этил, пропил, изопропил и трет-бутил; низшие алкилсилильные группы, такие как триметилсилил и трет-бутилдиметилсилил; низшие алкоксиметильные группы, такие как метоксиметил и 2-метоксиэтоксиметил; тетрагидропиранил; триметилсилилэтоксиметил; аралкильные группы, такие как бензил, п-метоксибензил, 2,3-диметоксибензил, о-нитробензил, п-нитробензил и тритил; и ацильные группы, такие как формил, ацетил и трифторацетил. В частности, предпочтительными являются метил, метоксиметил, тетрагидропиранил, триметилсилил-этоксиметил, трет-бутилдиметилсилил и ацетил.

Способ удаления такой защитной группы может изменяться в зависимости от типа защитной группы, стабильности целевого соединения (I) и т.д. Например, могут использоваться следующие методы: сольволиз с использованием кислоты или основания согласно методу, раскрытому в публикации (Protective Groups in Organic Synthesis, third edition, T.W. Green, John Wiley & Sons (1999)), или подобный метод, т.е. метод, включающий реакцию с 0,01 моль или большим избытком кислоты, предпочтительно трифторуксусной кислоты, муравьиной кислоты или соляной кислоты, или эквивалентным количеством, до более избыточного молярного количества, основания, предпочтительно гидроксида калия или гидроксида кальция; химическое восстановление с использованием металлгидридного комплекса и т.д.; или каталитическое восстановление с использованием катализатора, такого как палладий на угле, никель Ренея, и т.д.

Соединение согласно настоящему изобретению может быть легко выделено и очищено с помощью стандартных способов выделения и очистки. Примеры таких способов включают экстракцию растворителем, перекристаллизацию, препаративную обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию, колоночную хроматографию, препаративную тонкослойную хроматографию и т.п.

Если соединение согласно настоящему изобретению имеет изомеры, такие как оптические изомеры, стереоизомеры, поворотные изомеры и таутомеры, любой из изомеров и их смеси включены в объем соединения согласно настоящему изобретению, если не определено иное. Например, если соединение согласно настоящему изобретению имеет оптические изомеры, оптический изомер, выделенный из рацемической смеси, также включен в объем соединения согласно настоящему изобретению, если не определено иное. Каждый из таких изомеров может быть получен в виде отдельного соединения с помощью известных способов синтеза и разделения (например, выпаривания, экстракции растворителем и колоночной хроматографии, перекристаллизации).

Как указано выше, если не определено иное, соединение согласно настоящему изобретению включает все энантиомеры и их смеси. Соединение согласно настоящему изобретению может быть смесью R и S энантиомеров. Такая смесь может быть смесью, включающей 55% или больше, 60% или больше, 65% или больше, 70% или больше, 75% или больше, 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше или 99% или больше энантиомера R; смесью, включающей 55% или больше, 60% или больше, 65% или больше, 70% или больше, 75% или больше, 80% или больше, 85% или больше, 90% или больше, 95% или больше или 99% или больше энантиомера S; и т.п.

Способы хирального разделения включают, например: диастереомерный метод, в котором хиральный разделяющий агент действует на соединение согласно настоящему изобретению с образованием соли, после чего один из энантиомеров выделяют при использовании разности в растворимости и т.д. полученной соли; метод избирательной кристаллизации с добавлением одного из энантиомеров к пересыщенному раствору рацемата в качестве затравки для кристаллизации; и колоночную хроматографию, такую как ВЭЖХ с использованием хиральной колонки. Хиральный разделяющий агент, который может использоваться в диастереомерном методе, может быть соответствующим образом выбран, например, из кислотных разделяющих агентов, таких как винная кислота, яблочная кислота, молочная кислота, миндальная кислота, 10-камфорсульфоновая кислота и их производные; и основных разделяющих агентов, таких как бруцин, стрихнин, хинин и подобные соединения алкалоиды, производные аминокислот, цинхонидин и α -метилбензиламин. Один из энантиомеров соединения согласно настоящему изобретению может быть получен не только путем получения соединения настоящего изобретения в виде смеси энантиомеров и последующего хирального разделения, как указано выше, но также путем получения одного энантиомера соединения согласно настоящему изобретению посредством хирального разделения, как указано выше, или других методов, и его использования в качестве исходного соединения в синтезе со-

единения настоящего изобретения. Кроме того, способы получения одного из энантиомеров соединения согласно настоящему изобретению или его исходного соединения включают способ предпочтительного получения одного из энантиомеров путем регулирования условий реакции для катализатора и т.п. в стадии реакции образования асимметричного углерода.

Соединения формулы (I) необязательно могут быть превращены в фармакологически приемлемую соль. Соединение согласно настоящему изобретению или его соль может быть в форме кристаллов. Монокристаллы и полиморфные кристаллические смеси включены в объем соединения согласно настоящему изобретению или его соли. Такие кристаллы могут быть получены при кристаллизации согласно методу кристаллизации, хорошо известному в уровне техники. Соединение согласно настоящему изобретению или его соль может быть сольватом (например, гидратом) или не сольватом. Любая из таких форм включена в объем соединения согласно настоящему изобретению или его соли. Соединения, меченные одним или более изотопами (например, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S и ^{125}I), также включены в объем соединения согласно настоящему изобретению или его соли.

Соли соединений согласно настоящему изобретению или их промежуточных соединений относятся к обычным солям, используемым в области органической химии. Примеры таких солей включают соли присоединения оснований к карбоксильной группе, когда соединение имеет карбоксильную группу, и соли присоединения кислот к amino или основной гетероциклической группе, когда соединение имеет amino или основную гетероциклическую группу.

Примеры солей присоединения оснований включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и соли магния; соли аммония; и соли органических аминов, такие как соли триметиламина, соли триэтиламина, соли дициклогексиламина, соли этаноламина, соли диэтанолламина, соли триэтанолламина, соли прокаина и соли N, N'-дибензилэтилендиамина.

Примеры солей присоединения кислот включают соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, сульфат, нитрат, фосфат и перхлорат; соли органических кислот, такие как ацетат, формиат, малеат, фумарат, тартрат, цитрат, аскорбат и трифторацетат; и сульфонаты, такие как метансульфонат, изэтионат, бензолсульфонат и п-толуолсульфонат. Формула (I) также охватывает любые пролекарства соединений формулы (I). Под "пролекарствами" подразумевается, например, любое соединение, которое *in vivo* превращается в биологически активное соединение формулы (I). Такие пролекарства, например, могут быть получены путем замены соответствующих функциональных групп, присутствующих в соединениях формулы (I), определенными группами, известными специалистам в данной области. В одном варианте осуществления некоторые соединения формулы (I) могут сами действовать как пролекарства других соединений формулы (I). В одном варианте осуществления формула (I) не включает в свой объем пролекарства соединений формулы (I).

Благодаря своей превосходной SHP2-ингибирующей активности, соединения согласно настоящему изобретению или их соли могут применяться в качестве фармацевтического препарата для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного SHP2.

Примеры "заболевания или состояния, опосредованного SHP2", включают заболевания или состояния, частота которых может быть снижена, и симптомы которых могут быть ослаблены, облегчены и/или полностью устранены путем элиминации, подавления и/или ингибирования функции SHP2. Такие заболевания могут охватить заболевания, при которых активность/существование/статус SHP2 нарушены вследствие aberrантного статуса сигнального пути RAS-ERK или сигнального пути рецепторной тирозинкиназы, или заболевания, при которых активность/существование/статус SHP2 нарушены вследствие aberrантного статуса иммунного ответа. Примеры "заболевания или состояния, опосредованного SHP2", включают, без ограничения, злокачественные опухоли и т.д.

Тип злокачественной опухоли, подлежащей лечению соединением или его солью согласно настоящему изобретению, специально не ограничен. Примеры таких злокачественных опухолей включают рак головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, рак желчного пузыря, холангиокарциному, рак желчевыводящих путей, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак эндометрия, рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, опухоль яичка, остеосаркому, саркому мягких тканей, лейкоз, миелодиспластический синдром, хроническое миелопролиферативное заболевание, злокачественную лимфому, множественную миелому, рак кожи, опухоль головного мозга, мезотелиому и т.п.

При использовании соединений или их солей согласно настоящему изобретению в качестве фармацевтических препаратов, в случае необходимости может быть добавлен фармацевтически приемлемый носитель с получением в результате подходящей лекарственной формы в соответствии с целями профилактики и лечения. Примеры лекарственной формы включают препараты для перорального введения, препараты для инъекций, суппозитории, мази, пластыри и т.п.; предпочтительно препараты для перорального введения. Такие лекарственные формы могут быть получены способами, широко известными специалистам в данной области.

В качестве фармацевтически приемлемого носителя различные стандартные органические или неорганические материалы-носители, используемые в качестве материалов в препаратах, могут быть сме-

шаны в качестве вспомогательного вещества, связующего, разрыхлителя, смазывающего вещества или вещества для получения покрытия в твердых препаратах; или в качестве растворителя, солюбилизатора, суспендирующего вещества, изотонического вещества, регулятора pH/буфера или успокаивающего средства в жидких препаратах. Кроме того, при необходимости также могут использоваться добавки для фармацевтических препаратов, такие как антисептики, антиоксиданты, красители, подсластители и стабилизаторы.

При изготовлении твердого препарата для перорального введения к соединению согласно настоящему изобретению необязательно могут добавлять вспомогательное вещество, связующее, разрыхлитель, смазывающее вещество, краситель, подсластитель и т.п., и полученную смесь могут включать в таблетки, таблетки, покрытые оболочкой, гранулы, порошки, капсулы и т.д. согласно стандартному способу.

При изготовлении препарата для инъекций к соединению согласно настоящему изобретению могут добавлять регулятор pH, буфер, стабилизатор, изотонизирующее вещество, местный анестетик и т.п., при необходимости; и полученную смесь могут включать в препараты для подкожных, внутримышечных и внутривенных инъекций согласно стандартному способу.

Количество соединения согласно настоящему изобретению, которое будет включено в каждую из таких стандартных лекарственных форм, зависит от состояния пациента, которому вводят соединение, лекарственной формы и т.д. Как правило, в случае средства для перорального введения, препарата для инъекций и суппозитория количество соединения согласно настоящему изобретению предпочтительно составляет 0,05-1000 мг, 0,01-500 мг и 1-1000 мг, соответственно, в стандартной лекарственной форме.

Количество вводимого активного соединения будет зависеть от млекопитающего, подвергаемого лечению, тяжести нарушения или состояния, скорости введения, распределения соединения и решения лечащего врача. Эффективная доза обычно находится в диапазоне от приблизительно 0,001 до приблизительно 100 мг на 1 кг массы тела в день, предпочтительно от приблизительно 0,01 до приблизительно 40 мг/кг/день, в однократной или разделенной дозах. Например, суточная доза соединения согласно настоящему изобретению для взрослого (масса тела: 50 кг) может обычно составлять от приблизительно 0,05 до приблизительно 5000 мг и предпочтительно от приблизительно 0,5 до приблизительно 2000 мг. В некоторых случаях уровни дозы ниже нижней границы вышеуказанного диапазона могут быть более чем достаточными, тогда как в других случаях могут использоваться более высокие дозы, не вызывающие каких-либо вредных побочных эффектов. Такие более высокие дозы обычно можно делить на несколько меньших доз для приема в течение дня. Общую суточную дозу могут вводить в однократной или разделенных дозах. По усмотрению врача общая суточная доза может выходить за границы стандартного диапазона для среднего пациента, например, имеющего вес от приблизительно 50 до приблизительно 70 кг. Врач легко сумеет определить дозы для субъектов, вес которых выходит за границы этого диапазона, таких как грудные дети и пациенты пожилого возраста.

Примеры

Способы синтеза.

Соединения, представленные ниже, были получены согласно следующим способам, подобным и/или аналогичным общим методикам, приведенным ниже.

Следующие методики синтеза представлены для иллюстрации используемых способов; для данного препарата или стадии используемый прекурсор не должен обязательно происходить из отдельной партии, синтезированной согласно стадии в приведенном описании.

Если соединение описано как смесь двух диастереоизомеров/эпимеров, конфигурация стереоцентра не указана и представлена прямыми линиями.

Как будет понятно специалисту в данной области, соединения, синтезированные при использовании указанных методик, могут существовать в виде сольвата, например гидрата, и/или содержать остаточный растворитель или незначительные примеси. Соединения, выделенные в форме соли, могут иметь целочисленную стехиометрию, то есть могут быть моно- или дисолями, или могут иметь промежуточную стехиометрию.

Некоторые соединения ниже выделены в виде соли, например, в зависимости от кислоты, используемой в способе очистки. Некоторые соединения выделены в виде свободного основания.

Соединения, содержащие один стереоцентр, как правило, выделяют в виде единственного изомера с помощью препаративной хиральной ВЭЖХ (как описано в общих методах); в последней стадии (или перед ней) последовательности синтеза. В этих случаях стереохимию определяют в соответствии с правилами ИЮПАК, при использовании "штриховых" или "сплошных" клиновидных линий. Если не указано иное, прямая линия в стереоцентре указывает, что соединение существует в виде смеси обоих изомеров.

Соединения, содержащие второй стереоцентр, как правило, выделяют в виде единственного изомера с помощью препаративной ахиральной и/или хиральной ВЭЖХ.

Оптические изомеры могут быть охарактеризованы по своей оптической активности (т.е. как + и - изомеры или d и l изомеры). Стереоцентр также можно обозначить как "R" или "S" в соответствии с номенклатурой, разработанной Каном, Ингольдом и Прелогом, см. Advanced Organic Chemistry by Jerry

March, 4th Edition, John Wiley & Sons, New York, 1992, p. 109-114, также см. Cahn, Ingold & Prelog, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, p. 385-415.

Оптические изомеры могут быть разделены с помощью различных методов, включая хиральную хроматографию (хроматографию на хиральной подложке), при этом такие методики известны специалисту в данной области.

В качестве альтернативы хиральной хроматографии, оптические изомеры основных соединений можно разделять путем образования диастереоизомерных солей с хиральными кислотами, такими как (+)-винная кислота, (-)-пироглутаминовая кислота, (-)-ди-толуил-L-винная кислота, (+)-миндальная кислота, (-)-яблочная кислота и (-)-камфорсульфоновая кислота, разделения диастереоизомерных солей при избирательной кристаллизации с последующей диссоциацией солей с получением индивидуального энантиомера свободного основания. Аналогичным образом, оптические изомеры кислотных соединений можно разделять путем образования диастереоизомерных солей с хиральными аминами, такими как бруцин, цинхонидин, хинин и т.д.

Кроме того, энантиомерное разделение может быть достигнуто путем ковалентного связывания энантиомерно чистого вспомогательного вещества с соединением и последующего разделения диастереоизомеров при использовании стандартных методов, таких как хроматография. Затем проводят расщепление вышеуказанной ковалентной связи с образованием подходящего энантиомерно чистого продукта. Примеры могут включать получение сложных ментоловых эфиров кислотного соединения.

Когда соединения формулы (I) существуют в виде двух или более оптических изомерных форм, один энантиомер в паре энантиомеров может обладать преимуществами по сравнению с другим энантиомером, например, в отношении биологической активности. Таким образом, в некоторых обстоятельствах может потребоваться использовать в качестве терапевтического средства только один из пары энантиомеров или только один из множества диастереоизомеров.

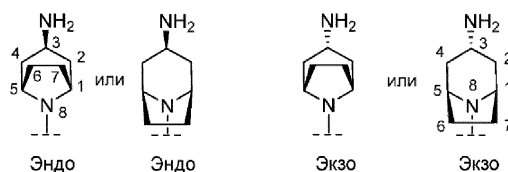
Таким образом, в изобретении предложены композиции, содержащие соединение формулы (I), имеющее один или более хиральных центров, где по меньшей мере 55% (например, по меньшей мере 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90 или 95%) соединения формулы (I) присутствует в виде одного оптического изомера (например, энантиомера или диастереоизомера). В одном общем варианте осуществления 99% или более (например, по существу все) от общего количества соединения формулы (I) может присутствовать в виде одного оптического изомера (например, энантиомера или диастереоизомера).

Соединения, содержащие двойные связи, могут иметь стереохимию E (entgegen) или Z (zusammen) по указанной двойной связи. Заместители на двухвалентных циклических или (частично) насыщенных радикалах могут иметь цис- или трансконфигурацию. Термины цис и транс, при использовании в настоящем описании, соответствуют номенклатуре Chemical Abstracts (*J. Org. Chem.* 1970, 35 (9), 2849-2867) и относятся к положению заместителей в циклической группе.

Особый интерес представляют соединения формулы (I), которые являются стереохимически чистыми. Если соединение формулы (I), например, указано как R, это означает, что соединение по существу не содержит S изомер. Если соединение формулы (I), например, указано как E, это означает, что соединение по существу не содержит Z изомер. Термины цис, транс, R, S, E и Z хорошо известны специалисту в данной области.

Термины экзо и эндо относятся к стереохимии мостикового бициклоалкана, такого как замещенный тропан, описанный в РАС, 1996, 68, 2193, основной терминологии стереохимии (Рекомендации ИЮПАК 1996). Если заместитель, например аминогруппа, ориентирован по направлению к мостику с наибольшим порядковым номером, ему присваивают обозначение экзо; если он ориентирован по направлению от мостика с наибольшим порядковым номером, ему присваивают обозначение эндо. Когда на одном атоме углерода присутствуют два заместителя, термины экзо и эндо относятся к заместителю более высокого приоритета. На фигуре ниже приведено графическое представление того, как аминотропан определен в данном патенте.

Хим. 34



Примеры.

Далее изобретение будет проиллюстрировано, но не ограничено, со ссылкой на конкретные варианты осуществления, описанные в следующих примерах. Названия соединениям дают, например, при использовании пакета автоматического присвоения названий, такого как AutoNom (MDL), с использованием правил ИЮПАК или названий поставщиков химических соединений. В примерах используются следующие сокращения.

Мат. 1

Ac	ацетил
водн.	водный
Boc	трет-бутилоксикарбонил
Boc ₂ O	ди-трет-бутилдикарбонат
BuLi	бутиллитий
t-BuOK	трет-бутилат калия
t-BuONa	трет-бутилат натрия
Cbz	карбоксибензил
DBU	1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
ДХМ	дихлорметан
DIAD	диизопропилазодикарбоксилат
DIBAL-H	диизобутилалюминийгидрид
DIPEA	N, N-диизопропилэтиламин
DMA	N, N-диметилацетамид
DME	1,2-диметоксиэтан
DMEAD	ди-2-метоксиэтилазодикарбоксилат
ДМФА	N, N-диметилформамид
ДМСО	диметилсульфоксид
Et ₂ O	диэтиловый эфир
EtOAc	этилацетат
EtOH	этанол
ч	час
HATU	гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N, N',N'-тетраметилуруния
ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ИПС	изопропиловый спирт
LDA	диизопропиламид лития
i-PrMgCl	изопропилмагнийхлорид
MeCN	ацетонитрил

Мат. 2

MeOH	метанол
мин	минуты
МС	масс-спектрометрия
МТБЭ	метил-трет-бутиловый эфир

NaOMe	метилат натрия	
NBS	N-бромсукцинимид	
NCS	N-хлорсукцинимид	
NMP	N-метил-2-пирролидинон	
ЯМР	Спектроскопия ядерного магнитного резонанса	
PMB	p-метоксибензил	
PyBOP	гексафторфосфат	(бензотриазол-1-илокси)-
	трипирролидинофосфония	
КТ	комнатная температура	
Нас.	насыщенный	
SEM	(2-(триметилсилил)этоксиг)метил	
SEMCi	2-(триметилсилил)этоксигметилхлорид	
TBAF	фторид тетрабутиламмония	
TBSCI	трет-бутилдиметилсилилхлорид	
ТЭА	триэтиламин	
ТБМЭ	трет-бутил-метилловый эфир	
ТФУ	трифторуксусная кислота	

Способы синтеза.

Все исходные материалы и растворители были получены из коммерческих источников или получены согласно литературным источникам. Если не указано иное, все реакции перемешивали. Органические растворы сушили стандартным способом над безводным сульфатом магния. Гидрирование проводили в гидрогенизаторе Parag, проточном реакторе Thales H-cube при указанных условиях или от баллона с водородом. Реакции микроволнового синтеза проводили в микроволновом реакторе Biotage (Зарегистрированная торговая марка) Initiator, CEM Discover и Smithcreator, при нагревании до постоянной температуры с использованием микроволнового облучения переменной мощности. Колоночную хроматографию с нормальной фазой проводили стандартным способом на автоматизированной системе флеш-хроматографии, такой как система CombiFlash Companion или CombiFlash RF, с использованием предварительно набитых картриджей с силикагелем (230–400 меш, 40–63 мкм). SCX приобрели в Supelco и обрабатывали 1М соляной кислотой перед применением. Если не указано иное, реакционную смесь, подлежащую очистке, сначала разбавляли MeOH и подкисляли несколькими каплями AcOH. Этот раствор наносили непосредственно на SCX и промывали MeOH. Затем требуемый материал элюировали при промывке растворителем, таким как 1% NH₃ в MeOH. Ионообменную очистку на NH₂ силикагеле проводили на колонках Strata NH₂ (55 мкм, 70 Å) при нанесении непосредственно на NH₂ колонку и элюировании растворителем, таким как метанол. Колонки с силикагелем Biotage (Зарегистрированная торговая марка) SNAP Ultra и Biotage (Зарегистрированная торговая марка) SNAP KP-NH были приобретены в Biotage (Зарегистрированная торговая марка). Обращено-фазовую очистку проводили на колонках с силикагелем Biotage (Зарегистрированная торговая марка) SNAP Ultra C18, приобретенных в Biotage (Зарегистрированная торговая марка).

Данные ЯМР.

Спектры ¹H-ЯМР регистрировали на спектрометре Bruker Avance III при 400 МГц, AL400 (400 МГц; производства JEOL), Mercury 400 (400 МГц; производства Agilent Technologies, Inc.), ЯМР спектрометре 500 МГц Bruker Avance III HD или ЯМР спектрометре Bruker Avance NEO (400 МГц). Центральные пики хлороформа-d, диметилсульфоксида-d₆ или внутреннего стандарта тетраметилсилана использовали для сравнения. В отношении данных ЯМР, где количество установленных протонов меньше теоретического количества протонов в молекуле, предполагается, что очевидно отсутствующий сигнал(ы) маскирован пиками растворителя и/или воды. Кроме того, в случае получения спектров в протонных ЯМР растворителях, происходит обмен протонов NH и/или OH с растворителем, и, следовательно, такие сигналы обычно не наблюдаются.

Аналитические и препаративные системы ЖХ-МС

Описание аналитической системы и метода ЖХ-МС.

В следующих примерах соединения исследовали с помощью масс-спектропии при использовании систем и условий работы, приведенных ниже. В случае присутствия атомов с разными изотопами, и при этом указана одна масса, указанная для соединения масса является моноизотопной массой (т.е. Cl; Br и т.д.).

Мат. 3

Shimadzu Nexera	
Система ВЭЖХ:	автодозатор Shimadzu SIL-30AC/ 2× Shimadzu LC-30AD
насосы	
МС-детектор:	Shimadzu LCMS-2020 single quadrupole MS
Второй детектор:	Shimadzu SPD-M20A diode array detector
<i>Режимы работы МС</i>	
Напряжение пт Qаgаu:	20В в режиме полож. ЭРИ (-20В в режиме отриц. ЭРИ)
Поток осушающего газа:	20,0 л/мин
Температура линии десольватации (DL):	300°C
Температура термостата:	350°C
Поток распыляющего газа:	1,5 л/мин
Диапазон сканирования:	100-750 а.е.м.
	Электроспрей с переключением режимов
Режим ионизации:	детектирования положительных-отрицательных ионов

Мат. 4

Система ЖХ-МС Agilent 1290 Infinity II-6130

Система ВЭЖХ:	Agilent 1290 Infinity II
МС-детектор:	одноквадрупольный Agilent 6130
Второй детектор:	диодно-матричный детектор Agilent 1290 Infinity II
<i>Режимы работы МС</i>	
Напряжение на капилляре:	3000В
Фрагментор/шаг:	70
Шаг:	1
Поток осушающего газа:	13,0 л/мин
Температура газа:	350°C
Давление небулайзера:	40 фунтов кв. дюйм изб.
Диапазон сканирования:	150-1000 а.е.м.
Температура распыляющего газа:	360°C
Поток распыляющего газа:	10,0 л/мин
Напряжение сопла:	300 (+ режим)/1750 (- режим)
	Agilent Jet Stream электроспрей с переключением режимов
Режим ионизации:	детектирования положительных-отрицательных ионов

Спектры ЖХ-МС альтернативно измеряли с помощью SQD детектора производства Waters Corporation при следующих двух условиях, при этом показаны значения $[M+H]^+$.

Мат. 5.

МС-детектирование: ЭРИ, положительные ионы.

УФ-детектирование: 254 нм.

Скорость потока через колонку: 0,5 мл/мин.

Подвижная фаза: вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты).

Объем пробы: 1 мкл.

Метод.

Колонка: Acgility ВЕН, 2,1×50 мм, 1,7 мкм.

Градиент:

время (мин)	вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)	
0		95/5
0,1		95/5
2,1		5/95
3,0		СТОП

Препаративная система ЖХ-МС и описание метода

Препаративная ЖХ-МС является стандартным и эффективным методом, используемым для очистки малых органических молекул, таких как соединения, описанные в настоящем документе. Методы жидкостной хроматографии (ЖХ) и масс-спектрометрии (МС) могут быть различными для обеспечения лучшего разделения неочищенных материалов и улучшения обнаружения образцов с помощью МС. Оптимизация препаративного метода градиентной ЖХ включает различные колонки, летучие элюенты и модификаторы, и градиенты. Методы оптимизации препаративных методов ЖХ-МС и затем их применения для очистки соединений хорошо известны в данной области. Такие методы описаны в Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC-MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 и Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Несколько систем для очистки соединений с помощью препаративной ЖХ-МС описаны ниже, хотя специалист в данной области сумеет оценить, что могут использоваться системы и методы, альтернативные описанным. На основе информации, представленной в настоящем документе, или применяя альтернативные хроматографические системы, специалист в данной области сможет очистить соединения, описанные в настоящем документе, с помощью препаративной ЖХ-МС.

Система ЖХ-МС масс-направленной очистки

Препаративная ЖХ-МС является стандартным и эффективным методом, используемым для очистки малых органических молекул, таких как соединения, описанные в настоящем документе. Методы жидкостной хроматографии (ЖХ) и масс-спектрометрии (МС) могут быть различными для обеспечения лучшего разделения неочищенных материалов и улучшения обнаружения образцов с помощью МС. Оптимизация препаративного метода градиентной ЖХ включает различные колонки, летучие элюенты и модификаторы, и градиенты. Методы оптимизации препаративных методов ЖХ-МС и затем их применения для очистки соединений хорошо известны в данной области. Такие методы описаны в Rosentreter U, Huber U.; Optimal fraction collecting in preparative LC/MS; J Comb Chem.; 2004; 6(2), 159-64 и Leister W, Strauss K, Wisnoski D, Zhao Z, Lindsley C., Development of a custom high-throughput preparative liquid chromatography/mass spectrometer platform for the preparative purification and analytical analysis of compound libraries; J Comb Chem.; 2003; 5(3); 322-9.

Одна такая система для очистки соединений с помощью препаративной ЖХ-МС описана ниже, хотя специалисту в данной области будет очевидно, что могут использоваться системы и методы, альтернативные описанным. В частности, методы препаративной ЖХ с нормальной фазой могут использоваться вместо обращено-фазовых методов, описанных в настоящем документе. В большинстве препаративных систем ЖХ-МС используется обращено-фазовая ЖХ и летучие кислотные модификаторы, поскольку этот подход очень эффективен для очистки малых молекул, и потому что элюенты совместимы с масс-спектрометрией с электрораспылением положительных ионов. Применение других хроматографических решений, например, ЖХ с нормальной фазой, альтернативно забуференной подвижной фазы, основных модификаторов и т.д., как указано в аналитических методах, описанных выше, могут в альтернативе использоваться для очистки соединений.

Мат. 6

Система препаративной ЖХ-МС Agilent 1260.

Оборудование.

Автодозатор: G2260A Prep ALS.

Насосы: 2× G1361A Prep Pumps для градиента препаративного потока, G1311C Quat Pump VL для подачи модификатора в препаративный поток и G1310B Iso Pump для подпитки потока насосов.

УФ-детектор: G1365C 1260 MWD.

МС-детектор: квадрупольный ЖХ-МС G6120B.

Отборник фракций: 2× G1364B 1260 FC-PS.

Активный делитель G1968D.

Программное обеспечение:

Agilent OpenLab C01.06.

Условия работы МС Agilent:

Напряжение на капилляре: 3000 В

Фрагментор/шаг: 70/1

Поток осушающего газа:	12,0 л/мин
Температура осушающего газа:	275°C
Давление небулайзера:	40 фунтов кв.дюйм изб.
Температура испарителя:	200°C
Диапазон сканирования:	125-800 а.е.м.
Режим ионизации:	Электроспрей положительный

Мат. 7

Колонки:

1. Waters XBridge Prep C185 м OBD 100×19 мм.

Обычно используется для методов на основе бикарбоната аммония.

2. Waters SunFire Prep C18 OBD 5 м 100×19 мм Обычно используется для методов на основе ТФУ.

3. Waters XBridge Prep Phenyl 5 м OBD 100×19 мм.

Обычно используется для методов на основе ацетата аммония при нейтральном pH.

4. Supelco Ascentis RP-Amide 5 м 100×21,2 мм.

Обычно используется для методов на основе муравьиной кислоты.

5. Phenomenex Synergi Fusion-RP 4 м 100×21,2 мм.

Обычно используется для методов на основе муравьиной кислоты.

Элюенты.

Растворитель А: вода.

Растворитель В: ацетонитрил.

Растворитель С: выбор доступных модификаторов:

2,5% трифторуксусной кислоты в воде.

2,5% муравьиной кислоты в воде.

250 мМ бикарбонат аммония в воде, pH 9,4.

250 мМ ацетат аммония.

Приготовление растворителя:

90:10 метанол:вода+0,2% муравьиной кислоты (для всех типов хроматографии).

Методы.

Согласно аналитической кривой был выбран наиболее подходящий тип препаративной хроматографии. Типичный порядок заключался в проведении аналитической ЖХ-МС с использованием типа хроматографии (при низком или высоком pH), наиболее подходящей для структуры соединения. Как только аналитическая кривая показала хорошую хроматографию, был выбран подходящий препаративный метод того же типа. Типичные условия работы для хроматографических методов при низком или высоком pH были следующими:

скорость потока: 25 мл/мин.

Градиент: обычно все градиенты включали начальный этап 0,4 мин с 95% А+5% В (с дополнительным модификатором С). Затем согласно аналитической кривой выбирали градиент 6,6 мин для получения хорошего разделения (например, от 5 до 50% В для соединений с малым удерживанием; от 35 до 80% В для соединений со средним удерживанием и т.д.).

Промывка: этап промывки 1,6 мин. выполняли в конце градиента.

Скорость вспомогательного потока: 0,8 мл/мин.

Растворитель:

все соединения обычно растворяли в 100% MeOH или 100% ДМСО.

На основе предоставленной информации, любой специалист в данной области может очистить соединения, описанные в настоящем документе, с помощью препаративной ЖХ-МС.

Мат. 8

Система Waters Fractionlynx.

Оборудование:

2767 двухконтурный автодозатор/отборник фракций.

2525 препаративный насос.

CFO (колоночный флюидный органайзер) для выбора колонки.

RMA (система контроля реагентов Waters) в качестве подпитывающего насоса.

Масс-спектрометр Waters ZQ.

Детектор на фотодиодной матрице Waters 2996.

Масс-спектрометр Waters ZQ.

Программное обеспечение:

Masslynx4.1

Условия работы MC Waters:

Напряжение на капилляре: 3,5 кВ (3,2 кВ в ЭРИ отрицательном режиме)

Напряжение на конусе: 25 В

Температура источника: 120°C

Умножитель: 500 В

Диапазон сканирования: 125-800 а.е.м.

Режим ионизации: Электроспрей положительный или Электроспрей отрицательный

В альтернативе обращенно-фазовую препаративную ВЭЖХ колоночную хроматографию проводили при следующих условиях.

Мат. 9

Колонка:	CAPCELL PAK C18 AQ производства SHISEIDO, 30×50 мм, 5 мкм
УФ-детектирование:	254 нм
Скорость потока через колонку:	40 мл/мин
Подвижная фаза:	вода/ацетонитрил (0,1% муравьиной кислоты)
Объем пробы:	1,0 мл
Основной градиентный метод:	вода/ацетонитрил 0%-50% (8 минут)

Ахиральная препаративная хроматография.

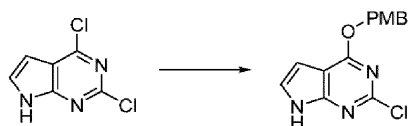
Описанные примеры соединений подвергали очистке с помощью ВЭЖХ, в указанных случаях, с помощью методов, разработанных согласно рекомендациям, описанным в публикации Snyder L. R., Dolan J. W., High-Performance Gradient Elution The Practical Application of the Linear-Solvent-Strength Model, Wiley, Hoboken, 2007.

Хиральная препаративная хроматография.

Препаративное разделение с использованием хиральных стационарных фаз (CSP) является обычным методом, применяемым для разделения энантиомерных смесей. В равной степени его можно применять для разделения диастереомеров и ахиральных молекул. В данной области хорошо известны способы оптимизации препаративных хиральных разделений на CPS и их последующего применения для очистки соединений. Такие способы описаны в Beesley T. E., Scott R.P.W.; Chiral Chromatography; Wiley, Chichester, 1998.

Получение 1: 2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин.

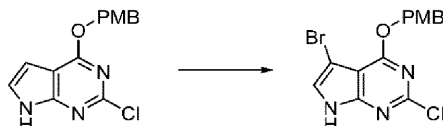
Хим. 35



К раствору 2,4-дихлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (2,5 г, 13,3 ммоль) и 4-метоксибензилового спирта (1,99 мл, 16,0 ммоль) в 1,4-диоксане (37,5 мл) добавляли трет-бутилат калия (5,97 г, 53,2 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Добавляли нас. NH_4Cl при КТ. Осадок собирали, промывали водой и EtOAc, и сушили при 50°C в течение ночи при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,14 г). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=290, 292$.

Получение 2: 5-бром-2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин.

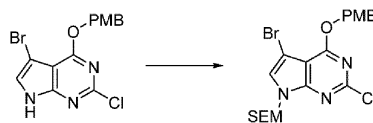
Хим. 36



К раствору 2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (3,14 г, 10,8 ммоль) в ДМФА (31,4 мл) добавляли NBS (2,12 г, 11,9 ммоль) при -20°C. Смесь перемешивали при -20°C в течение 30 мин. Добавляли нас. тиосульфат натрия (30 мл) и EtOAc (15 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Осадок собирали, промывали водой и сушили при 50°C в течение ночи при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (3,78 г). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=368, 370$.

Получение 3: 5-бром-2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин.

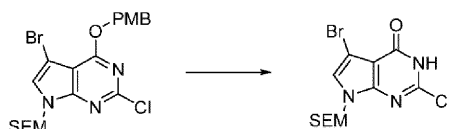
Хим. 37



К раствору 5-бром-2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (2,0 г, 5,43 ммоль) в ДМФА (40 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,26 г, 6,51 ммоль) и SEMCl (1,14 мл, 6,51 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Добавляли нас. NH₄Cl и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 20-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,68 г). МС: [M+H]⁺=498, 500.

Получение 4: 5-бром-2-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

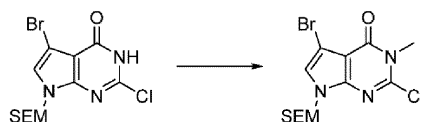
Хим. 38



К раствору 5-бром-2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (1,6 г, 3,21 ммоль) в ДХМ (30,4 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6 дициано-*p*-бензохинон (2,18 г, 9,62 ммоль) и воду (1,6 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 дней. Добавляли CHCl₃ и нас. NaHCO₃ при КТ. Смесь фильтровали через слой целита и промывали CHCl₃ и водой. Фильтрат экстрагировали CHCl₃, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,746 г). МС: [M+H]⁺=378, 380.

Получение 5: 5-бром-2-хлор-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

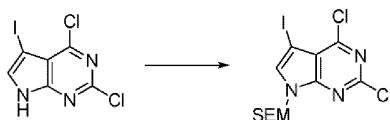
Хим. 39



К раствору 5-бром-2-хлор-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она (0,746 г, 1,97 ммоль) в ДМФА (7,46 мл) добавляли K₂CO₃ (0,544 г, 3,94 ммоль) и иодметан (0,245 мл, 3,94 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,7 г). МС: [M+H]⁺=392, 394.

Получение 6: 2,4-дихлор-5-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин.

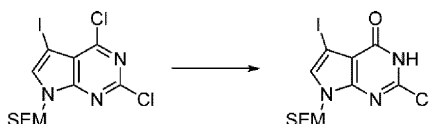
Хим. 40



К смеси 2,4-дихлор-5-иод-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (1 г, 3,18 ммоль) и DIPEA (1,66 мл, 9,55 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли SEMCl (1,13 мл, 6,37 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-30% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г). МС: [M+H]⁺=444, 446.

Получение 7: 2-хлор-5-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

Хим. 41

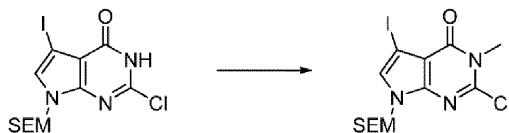


К смеси 2,4-дихлор-5-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (0,3

г, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) добавляли 4 М КОН (1 мл, 4 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, охлаждали до КТ, подкисляли водн. HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,17 г). МС: [M+H]⁺=426, 428.

Получение 8: 2-хлор-5-иод-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

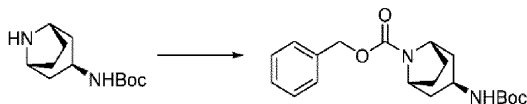
Хим. 42



К смеси 2-хлор-5-иод-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (0,17 г, 0,40 ммоль) и K₂CO₃ (0,11 г, 0,79 ммоль) в NMP (1 мл) добавляли иодметан (0,05 мл, 0,79 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч, разбавляли EtOAc, промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,15 г). МС: [M+H]⁺=440, 442.

Получение 9: бензил-[эндо-3-(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

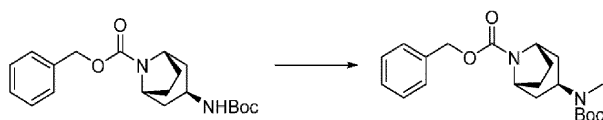
Хим. 43



К суспензии трет-бутил-(эндо-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (1,0 г, 4,4 ммоль) и ТЭА (1,2 экв., 5,3 ммоль) в ТГФ (5,0 мл) и ДХМ (3,0 мл) добавляли Z-хлорид (0,69 мл, 4,9 ммоль) при 0°C в ледяной бане. Ледяную баню убрали и перемешивали смесь при КТ в течение 1 ч. К смеси при КТ добавляли Z-хлорид (0,13 мл, 0,88 ммоль) и перемешивали смесь при КТ еще в течение 3 ч. К смеси добавляли разб. водн. HCl и EtOAc и экстрагировали смесь EtOAc (×3). Органические экстракты промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток (бледно-желтое масло, 1,7 г) очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-8% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 4,0 ммоль, выход 91%) в виде бесцветного твердого вещества. МС: [M+H]⁺=361.

Получение 10: бензил-[эндо-3-(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

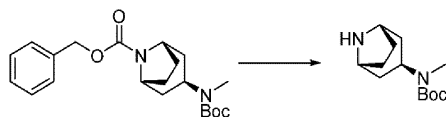
Хим. 44



К бензил-[эндо-3-(трет-бутоксикарбонил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату (1,4 г, 4,0 ммоль) в ДМФА (5,0 мл) добавляли гидрид натрия (60% в минеральном масле, 0,24 г, 5,99 ммоль) при 0°C и перемешивали смесь при 0°C в течение 40 мин. К смеси при 0°C добавляли иодметан (0,50 мл, 7,99 ммоль) и ледяную баню убрали за 5 мин. После перемешивания при КТ в течение 30 мин, гидрид натрия (60% в минеральном масле, 32 мг, 0,799 ммоль) и иодметан (0,12 мл, 2,00 ммоль) добавляли к смеси, и смесь перемешивали при КТ еще в течение 30 мин. К смеси добавляли разб. водный раствор лимонной кислоты и EtOAc и экстрагировали смесь EtOAc. Органические экстракты промывали водой и солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Выпаривание фильтрата давало неочищенный продукт (желтое масло, 1,7 г), которое очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (879 мг, 2,3 ммоль, выход 58%) в виде бесцветного масла. МС: [M+H]⁺=375.

Получение 11: трет-бутил-(эндо-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)(метил)карбамат.

Хим. 45

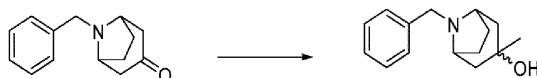


Бензил-[эндо-3-(трет-бутоксикарбонил)(метил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (875 мг, 2,3 ммоль) и 10% Pd-C (М) влажный (500 мг) суспендировали в MeOH (5,0 мл) и смесь замещали H₂. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч. Реакционную смесь наносили на слой целита и выпаривали

фильтрат. Остаток растворяли в MeOH и снова наносили на слой целита и выпаривали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения (556 мг, 2,3 ммоль, выход 99%) в виде бледно-желтого твердого масла. МС: $[M+H]^+ = 241$.

Получение 12: 8-бензил-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол.

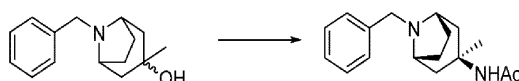
Хим. 46



К раствору 8-бензил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-она (4,28 г, 19,9 ммоль) в ТГФ (47,0 мл) добавляли 3,0 моль/л метилмагнийхлорида в растворе ТГФ (29,4 мл, 88,4 ммоль) под MeCN в бане с сухим льдом и перемешивали реакцию в течение 30 мин при этой температуре, а затем 20 ч при КТ. Добавляли нас. раствор NH_4Cl при 0°C и экстрагировали смесь EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и нас. раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. После отфильтровывания осушителя растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (силикагель NH, градиентное элюирование, 20-50% $CHCl_3$ /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (4,50 г). МС: $[M+H]^+ = 232$.

Получение 13: N-(эндо-8-бензил-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетамид.

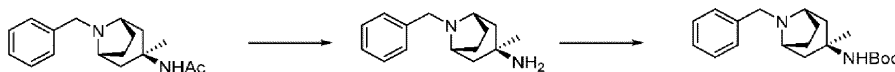
Хим. 47



К раствору 8-бензил-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола (4,28 г, 18,48 ммоль) в ацетонитриле (26 мл) по каплям добавляли конц. серную кислоту (18 мл) в течение 15 мин при 0°C и перемешивали в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь вливали в лед (прибл. 200 г) и подщелачивали (прибл. pH 10) с раствором 5 моль/л гидроксида натрия (прибл. 100 мл). Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и нас. раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. После отфильтровывания осушителя растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток промывали диэтиловым эфиром и петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения (2,45 г). МС: $[M+H]^+ = 273$.

Получение 14: трет-бутил-N-(эндо-8-бензил-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат.

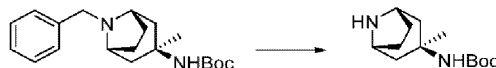
Хим. 48



К N-(эндо-8-бензил-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)ацетамиду добавляли 6 моль/л соляной кислоты (80 мл) и перемешивали смесь в течение 11 дней при 140°C. Реакционную смесь подщелачивали раствором 4 моль/л гидроксида натрия при 0°C и добавляли 1,4-диоксан (20 мл) и ди-трет-бутилбикарбонат (3,93 г, 18,0 ммоль). Реакцию перемешивали в течение 1 ч при 0°C и в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали водой и нас. раствором хлорида натрия и сушили над безводным сульфатом натрия. После отфильтровывания осушителя растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (3,05 г). МС: $[M+H]^+ = 331$.

Получение 15: трет-бутил-N-(эндо-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат.

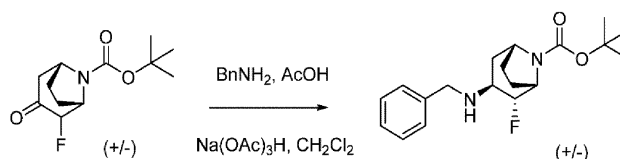
Хим. 49



$Pd(OH)_2/C$ (10% по весу Pd, 637 мг, 0,454 ммоль) добавляли к раствору трет-бутил-N-(эндо-8-бензил-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (3,0 г, 9,08 ммоль) в MeOH (20 мл) и реакционную смесь подвергали гидрированию при атмосферном давлении и КТ в течение 24 ч. Реакцию фильтровали через Целит и выпаривали фильтрат. Остаток растирали с диэтиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1,86 г). МС: $[M+H]^+ = 241$.

Получение 16: рац-трет-бутил-3-(1S,2R,3S,5R)(бензиламино)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

Хим. 50



Натрий триацетоксиборогидрид (41 г, 193 ммоль) порциями добавляли к раствору (±)-трет-бутил-2-фтор-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (34,8 г, 129 ммоль), уксусной кислоты (11,0 мл,

Фильтрат выпаривали при пониженном давлении, затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc/изогексан) с получением следующих соединений.

ХИМ. 51



ХИМ. 52



ХИМ. 53



ХИМ. 54

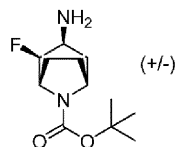


- 57 -

фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату при использовании рац-трет-бутил-(1S,2R,3R,5R)-3-(бензиламино)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (11 г, 32,9 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (8,25 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,37 (дт, 2H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,16-4,09 (м, 1H), 2,95 (дддд, 1H), 1,88-1,76 (м, 3H), 1,66-1,46 (м, 4H), 1,41 (д, J=0,5 Гц, 9H).

Получение 21: рац-трет-бутил-(1S,2S,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

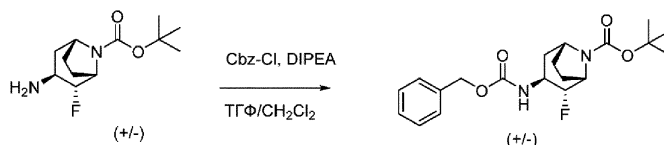
Хим. 55



Указанное в заголовке соединение получали аналогично рац-трет-бутил-(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату при использовании рац-трет-бутил-(1S,2S,3S,5R)-3-(бензиламино)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (6,0 г, 17,0 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (4,0 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,53 (дт, 1H), 4,13-4,03 (м, 1H), 4,03-3,91 (м, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 2,50-2,40 (м, 1H), 2,22-2,05 (м, 1H), 1,97-1,49 (м, 6H), 1,39 (д, 9H).

Получение 22: рац-трет-бутил-(1S,2R,3S,5R)-3-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

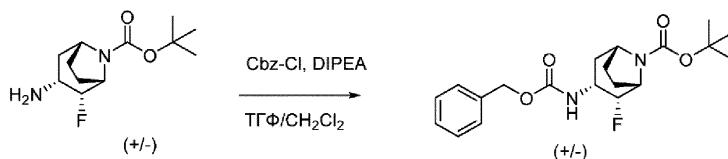
Хим. 56



Бензилхлороформиат (10 мл, 70,0 ммоль) добавляли к охлажденному (0°C) раствору рац-трет-бутил-(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (13,5 г, 52,5 ммоль) и DIPEA (27 мл, 155 ммоль) в ТГФ/ДХМ (375 мл: 1:4) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем добавляли воду (400 мл), экстрагировали смесь дихлорметаном (3×400 мл) и выпаривали объединенные органические фазы при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (0-30% EtOAc/изогексан). Очищенное масло снова очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% EtOAc/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (19,5 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,46-7,39 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 4H), 7,34-7,29 (м, 1H), 5,07 (д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,51 (шд, 1H), 4,38-4,20 (м, 1H), 4,16-4,06 (м, 1H), 3,64-3,49 (м, 1H), 2,23-2,11 (м, 1H), 1,94-1,79 (м, 2H), 1,78-1,66 (м, 2H), 1,49-1,43 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

Получение 23: рац-трет-бутил-(1S,2R,3R,5R)-3-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

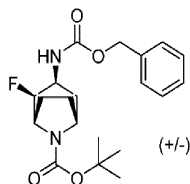
Хим. 57



Указанное в заголовке соединение получали аналогично рац-трет-бутил-(1S,2R,3S,5R)-3-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату при использовании рац-трет-бутил-(1S,2R,3R,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (8,25 г, 32,1 ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (10,9 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,46-7,26 (м, 6H), 5,11-4,94 (м, 2H), 4,54 (дт, 1H), 4,43-4,26 (м, 1H), 4,20-4,06 (м, 1H), 3,92-3,72 (м, 1H), 1,99-1,69 (м, 3H), 1,70-1,48 (м, 3H), 1,38 (с, 9H).

Получение 24: рац-трет-бутил-(1S,2S,3S,5R)-3-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

Хим. 58

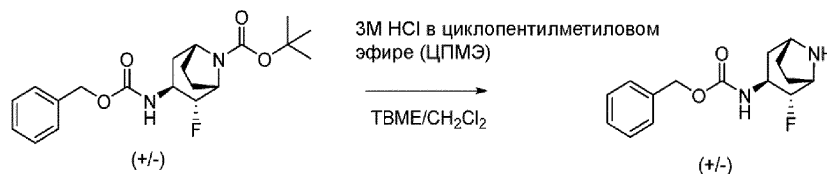


Указанное в заголовке соединение получали аналогично рац-трет-бутил-(1S,2R,3S,5R)-3-[[[(бензилокси)карбонил]амино]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилату при использовании рац-трет-бутил-(1S,2S,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (4,0 г, 15,5

ммоль) с получением указанного в заголовке соединения (5,45 г). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,41-7,35 (м, 4H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,14-6,93 (м, 1H), 5,23-4,89 (м, 2H), 4,85-4,65 (м, 1H), 4,22-4,07 (м, 2H), 4,07-3,97 (м, 1H), 2,29-2,17 (м, 1H), 2,08-2,02 (м, 1H), 1,99-1,79 (м, 2H), 1,80-1,64 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Получение 25: рац-бензил-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат.

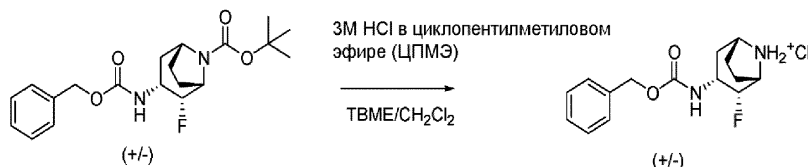
Хим. 59



3,0 М хлороводород в цикlopentилметилловом эфире (130 мл, 390 ммоль) добавляли к раствору рац-трет-бутил-(1S,2R,3S,5R)-3-[(бензилокси)карбонил]амино}-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (14,5 г, 36,4 ммоль) в трет-бутилметилловом эфире (15 мл), после чего перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении, затем делили между дихлорметаном (200 мл) и насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (200 мл). Органический слой выпаривали при пониженном давлении, затем очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% (0,7 М аммиак/MeOH)/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (6,0 г). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 7,41-7,28 (м, 5H), 7,28-7,20 (м, 1H), 5,10-4,97 (м, 2H), 4,29 (ддд, 1H), 3,69-3,51 (м, 1H), 3,41 (дд, 1H), 3,37-3,29 (м, 1H), 2,30-2,09 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 2H), 1,30-1,14 (м, 1H).

Получение 26: гидрохлорид рац-бензил-N-[(1S,2S,3R,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

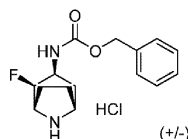
Хим. 60



3,0 М хлороводород в цикlopentилметилловом эфире (100 мл, 300 ммоль) добавляли к суспензии ($\pm$)-трет-бутил-(1S,2S,3R,5R)-3-[(бензилокси)карбонил]амино}-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (10,9 г, 27,4 ммоль) в трет-бутилметилловом эфире (15 мл) и дихлорметане (10 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Образовавшийся в результате осадок собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (8,8 г). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,28-9,22 (м, 1H), 9,22-8,29 (м, 1H), 7,74-7,59 (м, 1H), 7,42-7,35 (м, 4H), 7,35-7,29 (м, 1H), 5,07 (д, 1H), 5,04 (д, 1H), 4,83 (дт, 1H), 4,22-4,12 (м, 1H), 3,99-3,92 (м, 1H), 3,92-3,75 (м, 1H), 2,08-1,86 (м, 4H), 1,86-1,68 (м, 2H).

Получение 27: гидрохлорид рац-бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

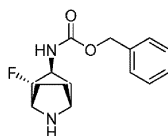
Хим. 61



рац-трет-Бутил-(1S,2S,3S,5R)-3-[(бензилокси)карбонил]амино}-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат (5,45 г, 14,26 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), затем перемешивали с 3,0 М хлороводородом в цикlopentилметилловом эфире (50 мл) при комнатной температуре в течение 4 ч. По каплям добавляли ТБМЭ (прибл. 10 мл), продолжая перемешивание, пока сохранялась мутность, после чего смесь перемешивали в течение ночи. Образовавшийся осадок собирали фильтрацией, затем промывали ТБМЭ (10 мл) и изогексаном (10 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3,9 г). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,08-9,28 (м, 2H), 7,46-7,14 (м, 6H), 5,21-5,00 (м, 3H), 4,27-4,15 (м, 1H), 4,13-4,04 (м, 1H), 3,96-3,88 (м, 1H), 2,42 (ддд, 1H), 2,36-2,26 (м, 1H), 2,16 (ддд, 1H), 2,04-1,90 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 1H).

Получение 28: бензил-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (быстро элюирующийся изомер).

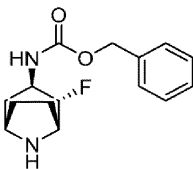
Хим. 62



рац-Бензил-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (5,82 г) растворяли в метаноле (150 мл), затем очищали с помощью хиральной препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка Lux A1, (21,2 мм×250 мм, 5 мкм); 40°C, скорость потока 50 мл/мин, BPR 100 бар изб., детектирование при 210 нм, объем пробы 200 мкл (30 мг), 35:65 MeOH:CO₂ (0,2% об./об. NH₃)). Чистые фракции объединяли, затем выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,58 г) в виде более быстро элюируемого энантиомера. ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,41-7,28 (м, 5H), 7,28-7,20 (м, 1H), 5,10-4,97 (м, 2H), 4,29 (ддд, 1H), 3,69-3,51 (м, 1H), 3,41 (дд, 1H), 3,37-3,29 (м, 1H), 2,30-2,09 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 2H), 1,30-1,14 (м, 1H).

Получение 29: бензил-N-[(1R,2R,3R,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (медленно элюирующийся изомер).

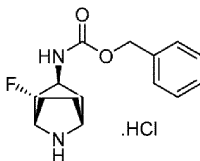
Хим. 63



рац-Бензил-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (5,82 г) растворяли в метаноле (150 мл), затем очищали с помощью хиральной препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (колонка Lux A1, (21,2 мм×250 мм, 5 мкм); 40°C, скорость потока 50 мл/мин, BPR 100 бар изб., детектирование при 210 нм, объем пробы 200 мкл (30 мг), 35:65 MeOH:CO₂ (0,2% об./об. NH₃)). Чистые фракции объединяли, затем выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (2,99 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,41-7,28 (м, 5H), 7,28-7,20 (м, 1H), 5,10-4,97 (м, 2H), 4,29 (ддд, 1H), 3,69-3,51 (м, 1H), 3,41 (дд, 1H), 3,37-3,29 (м, 1H), 2,30-2,09 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,77-1,63 (м, 2H), 1,64-1,47 (м, 2H), 1,30-1,14 (м, 1H).

Получение 30: гидрохлорид бензил-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-(фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

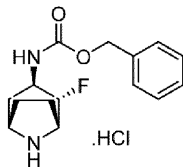
Хим. 64



Быстро элюируемый изомер бензил-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (3,8 г) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем обрабатывали 3,0 М хлороводородом в циклопентилметилом эфире (10 мл, 30,0 ммоль) с получением белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали в ацетонитриле (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,34 (шс, 2H), 7,76-7,56 (м, 1H), 7,45-7,27 (м, 5H), 5,09 (д, 1H), 5,04 (д, 1H), 4,95-4,77 (м, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,77-3,60 (м, 1H), 2,33 (ддд, 1H), 2,18 (к, 1H), 2,03-1,89 (м, 3H), 1,79 (д, 1H).

Получение 31: гидрохлорид бензил N-[(1R,2R,3R,5S)-2-(фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата.

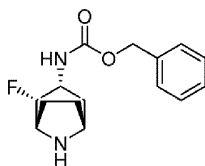
Хим. 65



Медленно элюируемый изомер бензил-N-[(1R,2R,3R,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (3,8 г) растворяли в дихлорметане (10 мл), затем обрабатывали 3,0 М хлороводородом в циклопентилметилом эфире (10 мл, 30,0 ммоль) с получением белого твердого вещества, которое перекристаллизовывали в ацетонитриле (50 мл) с получением указанного в заголовке соединения (3,2 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 9,34 (шс, 2H), 7,76-7,56 (м, 1H), 7,45-7,27 (м, 5H), 5,09 (д, 1H), 5,04 (д, 1H), 4,95-4,77 (м, 1H), 4,17-4,06 (м, 1H), 3,98-3,87 (м, 1H), 3,77-3,60 (м, 1H), 2,33 (ддд, 1H), 2,18 (к, 1H), 2,03-1,89 (м, 3H), 1,79 (д, 1H).

Получение 32: бензил-N-[(1S,2S,3R,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (быстро элюирующийся изомер).

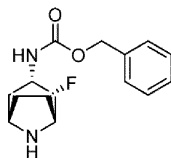
Хим. 66



рац-Бензил-N-[(1S,2S,3R,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (8,8 г) растворяли в метаноле ($50 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$), затем очищали с помощью хиральной препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (Lux C2 (4,6 мм×250 мм, 5 мкм); 40°C, скорость потока 50 мл/мин, BPR 100 бар изб., детектирование при 210 нм, объем пробы 500 мкл (25 мг), 35:65 EtOH:CO₂ (0,2% об./об. NH₃)). Чистые фракции объединяли, затем выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (4,04 г) в виде более быстро элюируемого энантиомера. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 8,08-7,57 (м, 2), 7,53 (д, 1H), 7,41-7,28 (м, 5H), 5,04 (д, 1H), 5,02 (д, 1H), 4,67 (дт, 1H), 3,99-3,89 (м, 1H), 3,85-3,67 (м, 2H), 1,97-1,59 (м, 6H) (соединение выделяли в виде неполной гидрохлоридной соли).

Получение 33: бензил-N-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (медленно элюирующийся изомер).

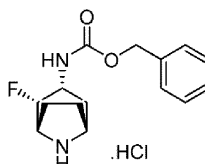
Хим. 67



рац-Бензил-N-[(1S,2S,3R,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (8,8 г) растворяли в метаноле ($50 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$), затем очищали с помощью хиральной препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (Lux C2 (4,6 мм×250 мм, 5 мкм); 40°C, скорость потока 50 мл/мин, BPR 100 бар изб., детектирование при 210 нм, объем пробы 500 мкл (25 мг), 35:65 EtOH:CO₂ (0,2% об./об. NH₃)). Чистые фракции объединяли, затем выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (4,01 г) в виде более медленно элюируемого энантиомера. ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,47-7,28 (м, 6H), 5,97-4,75 (м, 2H), 5,08-4,99 (м, 2H), 4,52 (дт, 1H), 3,82-3,72 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 2H), 3,59-3,51 (м, 1H), 1,85-1,72 (м, 2H), 1,72-1,50 (м, 3H) (соединение выделяли в виде неполной гидрохлоридной соли).

Получение 34: бензил-N-[(1S,2S,3R,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат, гидрохлоридная соль.

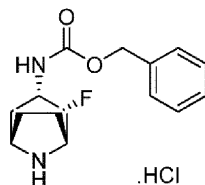
Хим. 68



Неполную HCl соль бензил-((1S,2S,3R,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (более быстро элюирующийся энантиомер) (4,0 г, 13,65 ммоль) суспендировали в минимальном количестве дихлорметана (10 мл) и трет-бутилметилового эфира (50 мл), затем обрабатывали 3М раствором хлороводорода в циклопентилметилом эфире (7 мл, 21,00 ммоль). Смесь суспендировали в течение ночи, тогда собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (4,19 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,3-8,10 (шм, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,46-7,24 (м, 5H), 5,18-4,94 (м, 2H), 4,82 (д, J=47,7 Гц, 1H), 4,25-4,09 (м, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 2,08-1,73 (м, 6H). $[\alpha]_D^{20} = 15,47^\circ$ (с 1,00, MeOH).

Получение 35: бензил-N-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат, гидрохлоридная соль.

Хим. 69

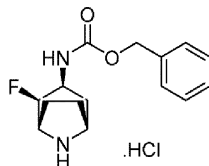


Бензил-N-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (медленно элюирующийся изомер) (4,0 г, 13,65 ммоль) суспендировали в минимальном количестве дихлорметана (10 мл) и трет-бутилметилового эфира (50 мл), затем обрабатывали 3 М раствором хлороводорода в циклопентилметилом эфире (7 мл, 21,00 ммоль). Смесь суспендировали в течение ночи, затем собирали фильтрацией с

получением указанного в заголовке соединения (4,23 г). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 10,3-8,10 (шм, 2H), 7,65 (д, 1H), 7,46-7,24 (м, 5H), 5,18-4,94 (м, 2H), 4,82 (д, $J=47,7$ Гц, 1H), 4,25-4,09 (м, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,90-3,75 (м, 1H), 2,08-1,73 (м, 6H). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -11,88^\circ$ (с 1,05, MeOH).

Получение 36: гидрохлорид бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-(фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)]карбамата (быстро элюирующийся изомер).

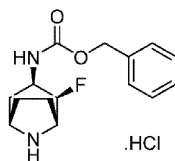
Хим. 70



рац-Бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат (3,83 г) растворяли в метаноле ($50 \text{ мг} \cdot \text{мл}^{-1}$), затем очищали с помощью хиральной препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (Lux A1 (4,6 мм×250 мм, 5 мкм); 40°C , скорость потока 50 мл/мин, BPR 125 бар изб., детектирование при 210 нм, объем пробы 1000 мкл (50 мг), 50:50 MeOH:CO₂ (0,7% об./об. DEA)). Бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат выделяли в виде более быстро элюируемого энантиомера. Чистые фракции объединяли, затем выпаривали. Затем остаток растворяли в дихлорметане (5 мл), после чего по каплям добавляли к перемешиваемой смеси трет-бутилметилового эфира (20 мл), изогексана (на 20 мл) и 3,0 М хлороводорода в циклопентилметилом эфире (2 мл, 6,00 ммоль) с получением твердого вещества, которое перекристаллизовывали в ацетонитриле (15 мл) с получением указанного в заголовке соединения (1,15 г). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,82-9,29 (м, 2H), 7,62-6,86 (м, 6H), 5,25-4,87 (м, 3H), 4,29-4,13 (м, 1H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 2,42 (ддд, $J=14,1, 9,7, 4,7$ Гц, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 1H), 2,03-1,86 (м, 2H), 1,87-1,73 (м, 1H).

Получение 37: гидрохлорид бензил-N-[(1R,2S,3R,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (медленно элюирующийся изомер).

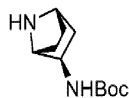
Хим. 71



рац-Бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат подвергали хиральной препаративной сверхкритической жидкостной хроматографии (как указано выше) и выделяли в виде медленно элюируемого энантиомера. Чистые фракции объединяли, затем выпаривали. Остаток затем растворяли в дихлорметане (5 мл), после чего разбавляли трет-бутилметиловым эфиром (20 мл) и обрабатывали 3,0 М хлороводородом в циклопентилметилом эфире (2 мл, 6,00 ммоль) с получением густой суспензии. Суспензию разбавляли изогексаном (30 мл), перемешивали в течение 18 ч и собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 9,82-9,29 (м, 2H), 7,62-6,86 (м, 6H), 5,25-4,87 (м, 3H), 4,29-4,13 (м, 1H), 4,13-4,00 (м, 1H), 3,98-3,85 (м, 1H), 2,42 (ддд, $J=14,1, 9,7, 4,7$ Гц, 1H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 1H), 2,03-1,86 (м, 2H), 1,87-1,73 (м, 1H).

Получение 38: трет-бутил((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат.

Хим. 72



Стадия 1.

Гидрохлорид рац-трет-бутил((1S,2S,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (36 мг) растворяли в ДХМ (2,89 мл). К этой смеси добавляли ТЭА (0,040 мл) и бензилхлороформат (0,025 мл) при КТ с последующим перемешиванием при КТ в течение 1 ч. Растворитель отгоняли и к остатку добавляли хлороформ и воду. Смесь два раза экстрагировали хлороформом и промывали водой и насыщенным соевым раствором. Растворитель отгоняли, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование: гексан/EtOAc) с получением бензил-рац-(1S,2S,4R)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата.

рац-Бензил(1S,2S,4R)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат получали в виде 10 мг/мл раствора в этаноле, и разделение проводили при следующих условиях.

Колонка: Daicel CHIRALPAK IC 2,0×25 см.

Подвижная фаза: гексан/2-пропанол=85/15.

Скорость потока: 12,5 мл/мин.

Время удерживания каждого изомера:

бензил(1R,2R,4S)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат: 16,93

мин;

бензил(1S,2S,4R)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат: 23,82

мин.

Условия хирального анализа.

Колонка: CHIRALPAK IC 4,6×150 мм;

подвижная фаза: гексан/2-пропанол=85/15;

скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания каждого изомера:

бензил(1R,2R,4S)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат: 6,972

мин;

бензил(1S,2S,4R)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат: 9,895

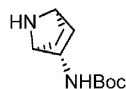
мин.

Стадия 2.

Бензил(1R,2R,4S)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат (93 г) и 10% Pd/C (10 г) суспендировали в метаноле (1,0 л). Смесь перемешивали при КТ в течение 5 ч под атмосферой водорода (50 фунтов на кв.дюйм). Реакционный раствор фильтровали и выпаривали фильтрат с получением указанного в заголовке соединения. МС: $[M+H]^+=213$. ^1H -ЯМР (ДМСO- d_6) δ : 6,96-6,92 (1H, м), 3,63-3,56 (1H, м), 3,41-3,38 (1H, м), 3,35-3,32 (1H, м), 1,79-1,72 (1H, м), 1,67-1,61 (1H, м), 1,42-1,30 ((1H, м), 1,27-1,19 (1H, м), 0,98-0,93 (1H, м).

Получение 39: трет-бутил((1S,2S,4R)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат.

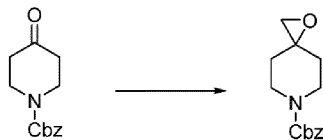
Хим. 73



Указанное в заголовке соединение было получено в соответствии со стадией 2 получения 38, за исключением того, что бензил(1S,2S,4R)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат, полученный в стадии 1 Получения 38 использовали вместо бензил(1R,2R,4S)-2-(трет-бутоксикарбонил)амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата. МС: $[M+H]^+=213$. ^1H -ЯМР (ДМСO- d_6) δ : 6,97-6,93 (1H, м), 3,63-3,57 (1H, м), 3,42-3,38 (1H, м), 3,36-3,32 (1H, м), 1,79-1,72 (1H, м), 1,67-1,61 (1H, м), 1,43-1,30 ((1H, м), 1,28-1,20 (1H, м), 0,99-0,92 (1H, м).

Получение 40: бензил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилат.

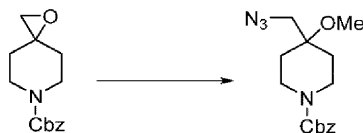
Хим. 74



К смеси бензил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (11,7 г, 50 ммоль) и иодида триметилсульфоксония (12,1 г, 55 ммоль) в DME (200 мл) добавляли трет-бутилат калия (6,17 г, 55 ммоль) и перемешивали при 100°C в течение 5 ч. Воду добавляли при КТ и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc:гексан=1:5-1:2) с получением указанного в заголовке соединения (7,58 г). МС: $[M+H]^+=248$.

Получение 41: бензил-4-(азидометил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат.

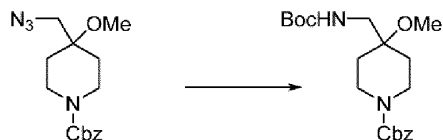
Хим. 75



К раствору бензил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (1,24 г, 5,0 ммоль) в MeOH (30 мл) и воде (6 мл) добавляли азид натрия (1,63 г, 25 ммоль) и NH_4Cl (535 мг, 10 ммоль) и перемешивали при 90°C в течение 14 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. К остатку в ТГФ (15 мл) добавляли гидрид натрия (55% в минеральном масле, 262 мг, 6,0 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 15 мин, после чего добавляли иодметан (0,40 мл, 6,5 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 15 ч. Добавляли нас. NH_4Cl при 0°C, смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc:гексан=1:5-1:2) с получением указанного в заголовке соединения (1,16 г). МС: $[M+H]^+=305$.

Получение 42: бензил-4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)-4-метоксипиперидин-1-карбоксилат.

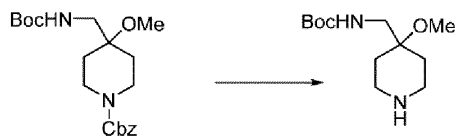
Хим. 76



К раствору бензил-4-(азидометил)-4-метокси-пиперидин-1-карбоксилата (1,07 г, 3,5 ммоль) в ТГФ (15 мл) и воде (0,63 мл, 35 ммоль) добавляли трифенилфосфин (1,84 г, 7,0 ммоль) при КТ и перемешивали при 45°C в течение 15 ч. К смеси добавляли 2М NaOH (3,5 мл, 7,0 ммоль) и ди-трет-бутилбикарбонат (918 мг, 4,2 ммоль) при 0°C и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc:гексан=1:3-2:3) с получением указанного в заголовке соединения (1,32 г). МС: [M+H]⁺=379.

Получение 43: трет-бутил((4-метокси-пиперидин-4-ил)метил)карбамат.

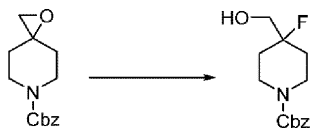
Хим. 77



К раствору бензил-4-(((трет-бутоксикарбонил)-амино)метил)-4-метокси-пиперидин-1-карбоксилата (1,14 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли 10% палладий на угле (влажность 46,7%, 280 мг, 0,12 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч под атмосферой водорода. К смеси добавляли MeOH (15 мл) и перемешивали в течение 6 ч под атмосферой водорода. После фильтрования реакционной смеси через целит растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (742 мг). МС: [M+H]⁺=245.

Получение 44: бензил-4-фтор-4-(гидроксиметил)-пиперидин-1-карбоксилат.

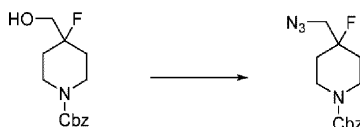
Хим. 78



К раствору бензил-1-окса-6-азаспиро[2.5]октан-6-карбоксилата (2,47 г, 10,0 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли гидрофторид полифторида пиридина (2,0 мл, 14 ммоль) в ДХМ (5 мл) при -10°C и перемешивали при КТ в течение 2 ч. Добавляли нас. NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc:CHCl₃=1:10-1:3) с получением указанного в заголовке соединения (1,71 г). МС: [M+H]⁺=268.

Получение 45: бензил-4-(азидометил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат.

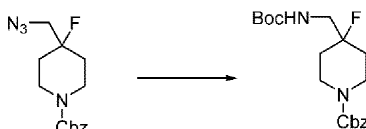
Хим. 79



К раствору бензил-4-фтор-4-(гидроксиметил)-пиперидин-1-карбоксилата (1,60 г, 6,0 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли Et₃N (1,68 мл, 12 ммоль) и метансульфонилхлорид (0,56 мл, 7,2 ммоль) при КТ и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли воду при 0°C и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. К остатку в ДМФА (15 мл) добавляли азид натрия (1,94 г, 30 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 48 ч. Добавляли воду при КТ и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc:гексан=1:5-1:2) с получением указанного в заголовке соединения (1,20 г). МС: [M+H]⁺=293.

Получение 46: бензил-4-(((трет-бутоксикарбонил)-амино)метил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилат.

Хим. 80



К раствору бензил-4-(азидометил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,02 г, 3,5 ммоль) в ТГФ (15

мл) и воде (0,63 мл, 35 ммоль) добавляли трифенилфосфин (1,84 г, 7,0 ммоль) при КТ и перемешивали при 45°C в течение 15 ч. К смеси добавляли 2М NaOH (3,5 мл, 7,0 ммоль) и ди-трет-бутилкарбонат (918 мг, 4,2 ммоль) при 0°C и перемешивали при КТ в течение 6 ч. Смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, EtOAc:гексан=1:3-2:3) с получением указанного в заголовке соединения (1,24 г). МС: [M+H]⁺=367.

Получение 47: трет-бутил-((4-фторпиперидин-4-ил)метил)карбамат.

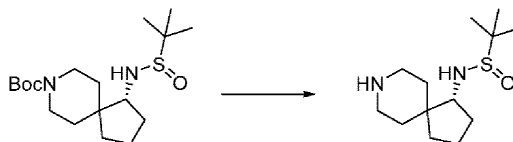
Хим. 81



К раствору бензил-4-(((трет-бутоксикарбонил)амино)-метил)-4-фторпиперидин-1-карбоксилата (1,10 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (15 мл) и MeOH (15 мл) добавляли 10% палладий на угле (влажность 46,7%, 345 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали в течение 8 ч под атмосферой водорода. После фильтрования реакционной смеси через целит растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (718 мг). МС: [M+H]⁺=233.

Получение 48: 2-Метил-N-(R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамид.

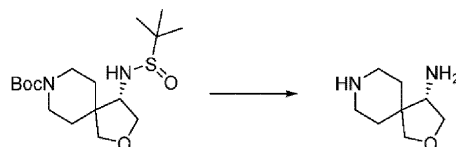
Хим. 82



К раствору трет-бутил-(1R)-1-((трет-бутилсульфинил)-амино)-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,10 г, 0,28 ммоль) полученного способом, описанным в WO2016203405, в CHCl₃ (1 мл) добавляли ТФУ (0,20 мл, 2,6 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении и полученную неочищенную соль 2-метил-N-(R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)пропан-2-сульфинамида использовали без дополнительной очистки. МС: [M+H]⁺=259.

Получение 49: (S)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

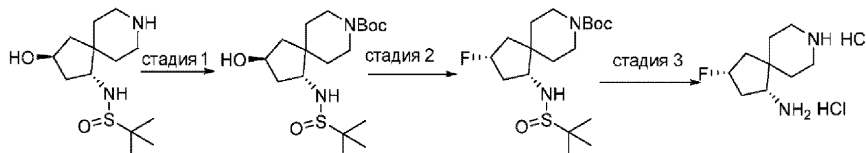
Хим. 83



К раствору трет-бутил-(4S)-4-((трет-бутилсульфинил)-амино)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (0,10 г, 0,28 ммоль), полученного способом, описанным в WO2016203405, в MeOH (1 мл) добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (0,70 мл, 2,8 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 50°C в течение 30 мин и охлаждали до КТ. Летучие вещества удаляли при пониженном давлении, остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом и использовали полученную неочищенную соль (S)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин без дополнительной очистки. МС: [M+H]⁺=157.

Получение 50: дигидрохлорид (1R,3R)-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин.

Хим. 84



Стадия 1: (1R,3S)-трет-бутил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

N-((1R,3S)-3-Гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (950 мг, 3,46 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли Woc₂O (754 мг, 3,46 ммоль). Раствор перемешивали при 50°C в течение 4 ч, после чего выпаривали. Неочищенный материал очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г картридж, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением (1R,3S)-трет-бутил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (210 мг, 0,53 ммоль, выход 15%) в виде бесцветного твердого вещества. МС: [M+Na]⁺=397.

Стадия 2: (1R,3R)-трет-бутил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

(1R,3S)-трет-бутил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат (200 мг, 0,53 ммоль) растворяли в ДХМ (2,5 мл) и охлаждали раствор до 0°C. Дезоксофтор

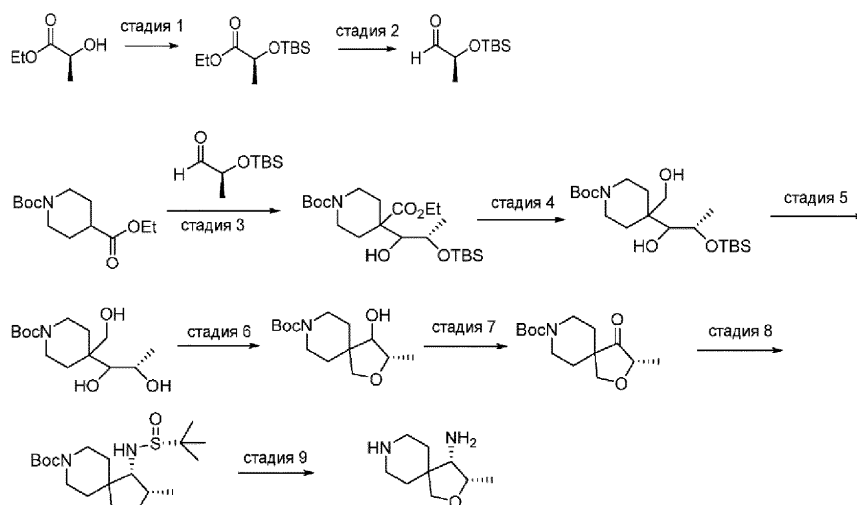
(50% по весу в толуоле) (0,35 мл, 0,934 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительную порцию дезоксофтора (50% по весу в толуоле) (0,35 мл, 0,934 ммоль) и перемешивали реакцию при 0°C в течение 3 ч, а затем при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Реакцию останавливали нас. водн. NaHCO_3 (5 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. Органическую фазу выделяли и водную фазу дополнительно экстрагировали ДХМ (2×10 мл). Объединенные органические фазы сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением неочищенного материала в виде оранжевого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г картридж, 0-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением (1R,3R)-трет-бутил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (135 мг, 0,32 ммоль, выход 60%) в виде бледно-оранжевой смолы. МС: $[\text{M}+\text{Na}]^+=399$.

Стадия 3: дигидрохлорид (1R,3R)-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амин.

HCl (4М в диоксане) (1,0 мл) добавляли к (1R,3R)-трет-бутил-1-(1,1-диметилэтилсульфинамидо)-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилату (130 мг, 0,345 ммоль) и перемешивали смесь при комнатной температуре. Добавляли дополнительную порцию HCl (4М в диоксане) (1,0 мл) и перемешивали реакцию при комнатной температуре в течение 1 ч 30 мин. Смесь выпаривали с получением оранжевого сухого вещества. Неочищенный материал использовали непосредственно в следующих стадиях.

Получение 51: (3S,4S)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

Хим. 85



Стадия 1: этил-(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропаноат. Реакционную смесь этил-(2S)-2-гидроксипропаноата (95,0 г, 0,8 моль) в ДХМ (1 л) охлаждали до 0°C, затем добавляли имидазол (81,6 г, 1,2 моль) и TBSCl (133,3 г, 0,88 моль), перемешивали при температуре окружающей среды в течение приблизительно 1,5 ч. Реакционную смесь вливали в воду (1,0 л), экстрагировали ДХМ (2×500 мл), затем промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем (птр.эфир/ EtOAc =50/1-20/1) с получением продукта (180,0 г, 97%) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ : 4,33 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 1,44 (д, 3H), 1,32 (т, 3H), 0,97 (с, 9H), 0,15 (с, 6H).

Стадия 2: (2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропаналь.

Раствор этил(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропаноата (131,0 г, 0,56 моль) в толуоле (800 мл) охлаждали до -60°C, по каплям добавляли DIBAL-H (1,5 М, 560 мл, 0,85 моль), затем перемешивали при -60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (800 мл), экстрагировали EtOAc (2×500 мл), промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта. Его использовали в следующей стадии без очистки.

Стадия 3: 1-трет-бутил-4-этил-4-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-гидроксипропил]пиперидин-1,4-дикарбоксилат.

Раствор диизопропиламина (65,0 г, 0,64 моль) в ТГФ (400 мл) охлаждали до -20°C. По каплям добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М, 224 мл, 0,56 моль), затем перемешивали при -10°C в течение 1 ч. По каплям добавляли 1-трет-бутил-4-этил-пиперидин-1,4-дикарбоксилат (110,0 г, 0,43 моль) в ТГФ (200 мл) при -10°C, после чего перемешивали при температуре от -10°C до температуры окружающей среды в течение 1 ч под N_2 . По каплям добавляли (2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]пропаналь (120,0 г, 0,64 моль) в ТГФ (200 мл) при -10°C, затем перемешивали при -10°C-0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в нас. NH_4Cl (1 л), экстрагировали EtOAc (2×500 мл), объединенную фазу в EtOAc промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем (птр.эфир/ EtOAc =50/1-30/1-20/1) с получением продукта (70,0 г, 37%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,29-4,09 (м, 2H), 4,06-3,88 (м, 2H), 3,79 (д, 1H), 3,60-3,48 (м, 1H), 2,78 (с, 2H), 2,66-2,25 (м, 1H), 2,24-1,94 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,50-1,37 (м, 9H), 1,34-1,18 (м, 5H), 1,12 (д, 3H), 0,91 (с, 10H),

0,04 (с, 6H).

Стадия 4: трет-бутил-4-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-гидроксипропил]-4-(гидроксиметил)-пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору 1-трет-бутил-4-этил-4-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-гидроксипропил]пиперидин-1,4-дикарбоксилата (70,0 г, 0,157 моль) в ТГФ (700 мл) добавляли LiBH_4 (2 М, 118 мл, 0,236 моль) при 0°C, затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь вливали в воду (500 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин, экстрагировали EtOAc (2×300 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (60,0 г). Его использовали в следующей стадии без очистки.

Стадия 5: трет-бутил-4-[(2S)-1,2-дигидроксипропил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилат.

К охлаждаемому (0°C) раствору трет-бутил-4-[(2S)-2-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-гидроксипропил]-4-(гидроксиметил)-пиперидин-1-карбоксилата (60,0 г, 0,149 моль) в ТГФ (600 мл) добавляли TBAF (1 М, 223 мл, 0,223 моль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Добавляли NaHCO_3 (водн. 600 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, экстрагировали EtOAc (2×300 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем ($\text{ДХМ}/\text{MeOH}=100/1-50/1-30/1$) с получением продукта (37,0 г, 86%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 4,02-3,87 (м, 1H), 3,74 (м, 4H), 3,36 (д, 4H), 3,10 (с, 2H), 1,66 (с, 3H), 1,40 (с, 10H), 1,31 (с, 3H).

Стадия 6: бутил-трет-(3S)-4-гидрокси-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

К охлаждаемому льдом раствору трет-бутил-4-[(2S)-1,2-дигидроксипропил]-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (37,0 г, 0,127 моль) в ТГФ (400 мл) порциями добавляли NaNH (17,8 г, 0,44 моль), затем добавляли раствор TsCl (25,5 г, 0,134 моль) в ТГФ (200 мл) и перемешивали реакционную смесь при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в лед и NH_4Cl (водн. 600 мл), экстрагировали EtOAc (3×400 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем ($\text{ДХМ}/\text{MeOH}=100/1-50/1-30/1$) с получением продукта (20,0 г, 58%) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3,94-3,57 (м, 4H), 3,45 (д, 1H), 2,96 (с, 2H), 1,70 (с, 3H), 1,42 (с, 10H), 1,29 (м, 4H).

Стадия 7: трет-бутил-(3S)-3-метил-4-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

К охлаждаемому льдом раствору трет-бутил-(3S)-4-гидрокси-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (20,0 г, 0,074 моль) в ДХМ (200 мл) порциями добавляли DMP (37,5 г, 0,088 моль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч, вливали в NaHCO_3 (водн.), экстрагировали ДХМ, промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме с получением продукта (19,0 г, 95%) в виде желтого масла. Его использовали непосредственно в следующей стадии.

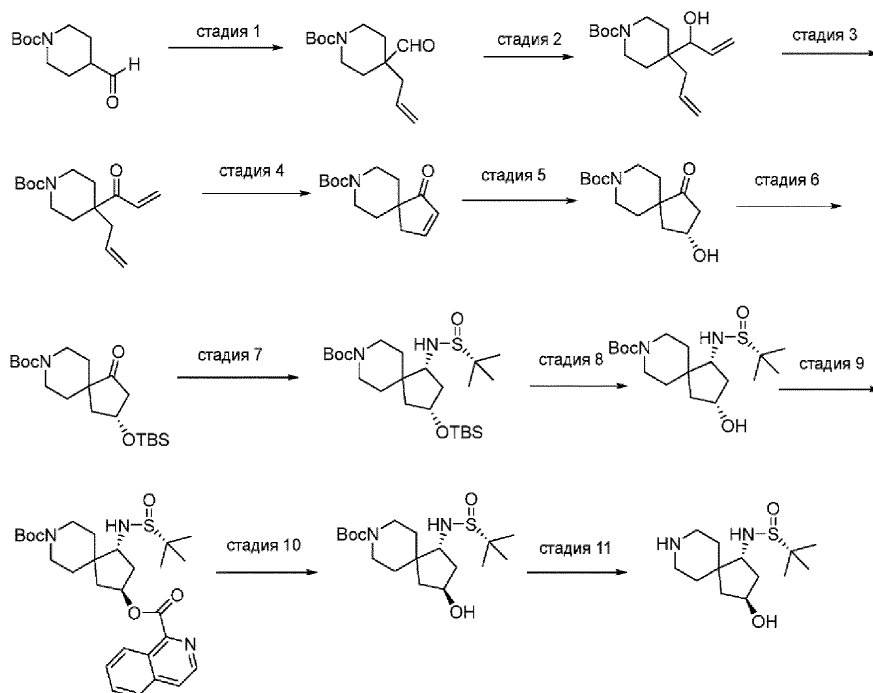
Стадия 8: трет-бутил-(3S,4S)-3-метил-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(3S)-3-метил-4-оксо-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (11,0 г, 0,04 моль) в ТГФ (250 мл) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (9,9 г, 0,08 моль), $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (36,5 г, 0,16 моль) и реакционную смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -10°C, LiBH_4 (2 М, 30 мл, 0,06 моль) был по каплям добавлен, затем перемешивали в -10°C в течение 1 ч. Реакционную смесь вливали в лед и NH_4Cl (водн. 300 мл) и EtOAc (300 мл), перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 мин, затем фильтровали через целит. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×300 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем (петр.эфир/ $\text{EtOAc}=10/1-5/1-3/1-2/1$) с получением продукта (7,0 г, 47%). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 5,07 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,74 (м, 3H), 3,37 (д, 3H), 2,84 (с, 2H), 1,69-1,50 (м, 2H), 1,39 (с, 11H), 1,15 (с, 9H), 1,06 (м, 3H).

Стадия 9: (3S,4S)-3-Метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин.

К раствору трет-бутил-(3S,4S)-3-метил-4-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (5,8 г, 15,5 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли HCl /диоксан (4М, 39 мл, 155 ммоль), затем перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в воде (50 мл), экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Водную фазу лиофилизировали с получением HCl соли продукта (4,0 г) в виде желтого твердого вещества. MS : $[\text{M}+\text{H}]^+=171$. ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 4,44 (м, 1H), 4,05-3,88 (м, 2H), 3,67 (с, 1H), 3,58-3,39 (м, 2H), 3,22-3,01 (м, 2H), 1,98 (м, 4H), 1,34 (с, 3H).

Получение 52: N-((1R,3S)-3-Гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил)-2-метилпропан-2-сульфинамид.
Хим. 86



Стадия 1: трет-бутил-4-формил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-формилпиперидин-1-карбоксилата (300,0 г, 1,40 моль) в ТГФ (3 л) охлаждали до -25°C , добавляли аллилбромид (187,7 г, 1,55 моль), затем порциями *t*-BuOK (173,0 г, 1,55 моль), затем перемешивали при -25 – -15°C в течение 45 мин. Реакционную смесь вливали в лед и NH_4Cl (водн. 3 л), экстрагировали EtOAc (2×2 л), промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем (птр.эфир/EtOAc=50/1-20/1-10/1) с получением продукта (210,0 г, 60%) в виде бесцветного масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 9,48 (с, 1H), 5,58 (с, 1H), 5,03 (с, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,21 (с, 2H), 1,89 (с, 2H), 1,43 (с, 9H).

Стадия 2: трет-бутил-4-(1-гидроксипроп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-формил-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (250,0 г, 0,99 моль) в ТГФ (2,5 л) охлаждали до -60°C , добавляли винилмагнийбромид (1,18 л, 1,18 моль), затем перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь вливали в NH_4Cl (води. 3 л), экстрагировали EtOAc (2×2 л), промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме с получением продукта (270,0 г, 97%) в виде коричневого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,00-5,78 (м, 2H), 5,28-5,15 (м, 2H), 5,11-4,99 (м, 2H), 3,98 (д, 1H), 3,79-3,56 (м, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,24 (ддд, 7,5 Гц, 2H), 1,86 (д, 1H), 1,65-1,49 (м, 2H), 1,45-1,38 (м, 11H).

Стадия 3: трет-бутил-4-(проп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-еноил)пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-(1-гидроксипроп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-ен-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (286,0 г, 1,01 моль) в ДХМ (1,5 л) охлаждали до 0°C , добавляли DMP (471,0 г, 1,1 моль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в $\text{NaHCO}_3/\text{Na}_2\text{SO}_3$ (1:1, 2 л), экстрагировали ДХМ (1 л), объединенную фазу ДХМ промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (840,0 г) в виде желтого масла. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 6,88-6,70 (м, 1H), 6,37 (д, 1H), 5,68 (д, 1H), 5,55 (д, 1H), 5,02 (т, 2H), 3,74 (с, 2H), 2,93 (с, 2H), 2,28 (с, 2H), 2,06 (с, 2H), 1,43 (с, 11H).

Стадия 4: трет-бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(проп-2-ен-1-ил)-4-(проп-2-еноил)пиперидин-1-карбоксилата (256,0 г, 0,91 моль) в толуоле (3 л) добавляли дихлор[1,3-бис(2,4,6-триметилфенил)-2-имидазолидинилиден](бензилиден)(трициклогексилфосфин)рутений (II) (31,1 г, 0,037 моль) и перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем (птр.эфир/EtOAc=50/1-30/1-15/1) с получением продукта (370,0 г) в виде коричневого твердого вещества. ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 7,64 (с, 1H), 6,16 (с, 1H), 4,08 (с, 2H), 2,90 (с, 2H), 2,60 (с, 2H), 1,72 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,25 (с, 2H).

Стадия 5: трет-бутил-(3R)-3-гидрокси-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

Смесь CuCl (1,55 г, 0,0156 моль), (S)-TolBINAP (10,6 г, 0,0156 моль), *t*-BuONa (1,5 г, 0,0156 моль) в ТГФ (900 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 мин. Добавляли бис(пинаколато)дибор (145,3 г, 0,572 моль) в ТГФ (400 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 мин. Добавляли трет-бутил-1-оксо-8-азаспиро[4.5]дец-2-ен-8-карбоксилат (130,0

г, 0,52 моль) в (ТГФ 200 мл) и MeOH (33,3 г, 1,04 моль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Добавляли воду (1,6 л) и NaBO₃ (400,0 г, 2,6 моль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Смесь фильтровали, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, выпаривали в вакууме и очищали на колонке с силикагелем (птр.эфир/EtOAc=20/1-10/1-3/1) с получением продукта (100,0 г, 71%) в виде коричневого твердого вещества. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,61 (с, 1H), 3,88 (с, 2H), 3,03 (м, 2H), 2,65 (с, 1H), 2,38 (с, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,73 (м, 4H), 1,44 (с, 9H).

Стадия 6: трет-бутил-(3R)-3-[(трет-бутилдиметил-силил)окси]-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(3R)-3-гидрокси-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (110,0 г, 0,4 моль) в ДМФА (1,0 л) добавляли имидазол (41,0 г, 0,6 моль), TBSCl (73,3 г, 0,48 моль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду (5 л), экстрагировали EtOAc (2×2 л), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем (птр.эфир/EtOAc=20/1-10/1-3/1) с получением продукта (120,0 г, 78%) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,49 (с, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,97 (с, 2H), 2,52 (с, 1H), 2,21 (с, 2H), 2,06 (с, 2H), 1,66 (с, 4H), 1,43 (с, 9H), 0,87 (с, 9H), 0,03 (с, 6H).

Стадия 7: трет-бутил-(1R,3R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(3R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-оксо-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (80,0 г, 0,2 моль) в ТГФ (1,3 л) добавляли (R)-2-метилпропан-2-сульфинамид (50,6 г, 0,4 моль), Ti(OEt)₄ (182,5 г, 0,8 моль), затем перемешивали при 65°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до -60°C, по каплям добавляли LiBH₄ (2 М, 300 мл, 0,6 моль) и перемешивали при -60°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в NH₄Cl (водн. 2 л), экстрагировали EtOAc (2×1 л), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, выпаривали в вакууме, очищали на колонке с силикагелем (птр.эфир/EtOAc=10/1-3/1) с получением продукта (120,0 г) в виде желтого масла. ¹H-ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 4,30 (с, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,58 (с, 1H), 3,28 (с, 1H), 2,82 (с, 2H), 2,30 (с, 1H), 1,76 (м, 7H), 1,38 (с, 9H), 1,19 (с, 9H), 0,85 (с, 9H), 0,01 (с, 6H).

Стадия 8: трет-бутил-(1R,3R)-3-гидрокси-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(1R,3R)-3-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (135,0 г, 0,276 моль) в ТГФ (800 мл) добавляли TBAF (553 мл, 0,553 моль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную смесь вливали в воду (1 л), экстрагировали EtOAc (2×500 мл), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта (100,0 г, 97%) в виде желтого масла. Его использовали в следующей стадии без очистки. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 5,05 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,04 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,05 (с, 1H), 2,74 (шс, 2H), 2,10 (м, 1H), 1,67 (м, 4H), 1,42 (м, 11H), 1,24 (с, 2H), 1,09 (м, 9H).

Стадия 9: трет-бутил-(1R,3S)-3-(изохинолин-1-карбонилокси)-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(1R,3R)-3-гидрокси-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (120,0 г, 0,32 моль) в ТГФ (1 л) добавляли изохинолин-1-карбоновую кислоту (166,6 г, 0,96 моль), DIAD (97,1 г, 0,48 моль), TPP (125,9 г, 0,48 моль) и перемешивали реакционную смесь при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в NaHCO₃ (водн. 2 л), экстрагировали EtOAc (2×1 л), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (ДХМ/EtOAc=50/1-20/1→ДХМ/MeOH=20/1) с получением продукта (120,0 г, 71%) в виде желтого твердого вещества. MS: [M+H]⁺=530. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,59 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,83 (д, 2H), 5,48 (с, 1H), 5,23 (с, 1H), 3,85 (с, 2H), 3,50 (с, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,49-2,38 (м, 1H), 2,14 (д, 2H), 1,73 (с, 2H), 1,47 (с, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,25 (с, 3H), 1,15-1,11 (м, 9H).

Стадия 10: трет-бутил-(1R,3S)-3-гидрокси-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-(1R,3S)-3-(изохинолин-1-карбонилокси)-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (120,0 г, 0,227 моль) в ТГФ/H₂O (1/1, 1 л) добавляли LiOH·H₂O (92,9 г, 2,27 моль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в NH₄Cl (водн. 2 л), экстрагировали EtOAc (2×1 л), промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали путем кристаллизации из EtOAc/гексана с получением продукта (64,0 г, 75%) в виде белого твердого вещества. MS: [M+H-BoC]⁺=275. ¹H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 4,97 (с, 1H), 4,51 (с, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,82 (с, 2H), 3,39 (с, 1H), 2,74 (с, 2H), 1,99 (с, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,39 (с, 11H), 1,28-1,16 (м, 1H), 1,11 (с, 9H).

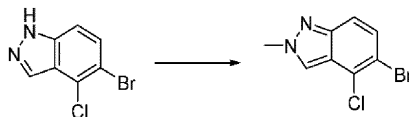
Стадия 11: N-[(1R,3S)-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

К раствору трет-бутил-(1R,3S)-3-гидрокси-1-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-

азаспиро[4.5]декан-8-карбоксилата (64,0 г, 0,171 моль) в ДХМ (600 мл) добавляли ТФУ (195,3 г, 1,71 моль) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакционную смесь вливали в воду (2 л), экстрагировали Et₂O (5×300 мл) для удаления примесей, после чего pH доводили до pH=8 NaHCO₃ (водн.) и удаляли воду при лиофильной сушке с получением продукта (50,0 г) в виде бесцветного масла. МС: [M+H]⁺=275. ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 5,13 (д, 1H), 4,83 (шс, 3H), 4,08 (с, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,15 (м, 2H), 2,78 (м, 2H), 2,01-1,64 (м, 4H), 1,40 (м, 2H), 1,25 (м, 1H), 1,15 (с, 9H).

Получение 53: 5-бром-4-хлор-2-метил-2H-индазол.

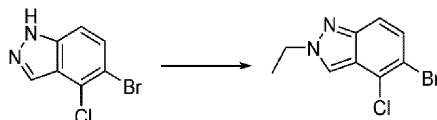
Хим. 87



К суспензии 5-бром-4-хлор-1H-индазола (10,0 г, 43,2 ммоль) в EtOAc (200 мл) добавляли тетрафторборат триметиллоксония (9,58 г, 64,8 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 20 ч, вливали нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (9,16 г). МС: [M+H]⁺=245, 247.

Получение 54: 5-бром-4-хлор-2-этил-2H-индазол.

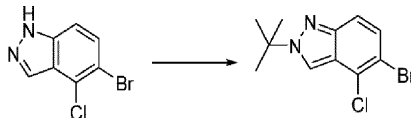
Хим. 88



К суспензии 5-бром-4-хлор-1H-индазола (5,0 г, 21,6 ммоль) в EtOAc (100 мл) добавляли гексафторфосфат триэтилоксония (8,04 г, 32,4 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, вливали нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (5,05 г). МС: [M+H]⁺=259, 261.

Получение 55: 5-бром-2-(трет-бутил)-4-хлор-2H-индазол.

Хим. 89

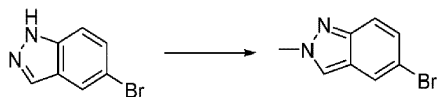


К суспензии 5-бром-4-хлор-1H-индазола (0,93 г, 4,0 ммоль) в толуоле (8,0 мл) добавляли трет-бутилацетат (4,7 г, 40 ммоль) и метансульфоновую кислоту (0,38 г, 4,0 ммоль) при КТ.

Смесь перемешивали при 95°C в течение 1 дня. К смеси добавляли трет-бутилацетат (4,7 г, 40 ммоль) и метансульфоновую кислоту (0,38 г, 4,0 ммоль) и перемешивали еще 1 день. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. Органический слой выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г). МС: [M+H]⁺=287, 289.

Получение 56: 5-бром-2-метил-2H-индазол.

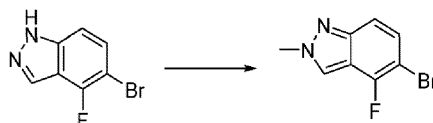
Хим. 90



Получали из 5-бром-1H-индазола при использовании методики, аналогичной использованной для получения 5-бром-4-хлор-2-метил-2H-индазола, с получением указанного в заголовке соединения. МС: [M+H]⁺=211, 213.

Получение 57: 5-бром-4-фтор-2-метил-2H-индазол.

Хим. 91



Получали из 5-бром-4-фтор-1H-индазола при использовании методики, аналогичной использованной для получения 5-бром-4-хлор-2-метил-2H-индазола, с получением указанного в заголовке соединения. МС: [M+H]⁺=229, 231.

Получение 58: 5-бром-6-фтор-2-метил-2Н-индазол.

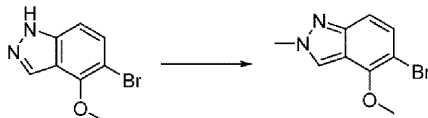
Хим. 92



Получали из 5-бром-6-фтор-1Н-индазола при использовании методики, аналогичной использованной для получения 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-индазола, с получением указанного в заголовке соединения. МС: $[M+H]^+ = 229, 231$.

Получение 59: 5-бром-4-метокси-2-метил-2Н-индазол.

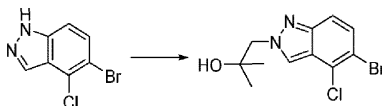
Хим. 93



Получали из 5-бром-4-метокси-1Н-индазола при использовании методики, аналогичной использованной для получения 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-индазола, с получением указанного в заголовке соединения. МС: $[M+H]^+ = 241, 243$.

Получение 60: 1-(5-Бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропан-2-ол.

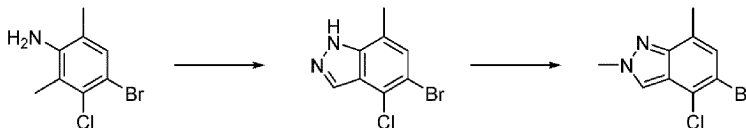
Хим. 94



К раствору 5-бром-4-хлор-1Н-индазола (1,0 г, 4,32 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K_2CO_3 (1,19 г, 8,64 ммоль) и окись изобутилена (0,58 мл, 6,48 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 10-20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г). МС: $[M+H]^+ = 303, 305$.

Получение 61: 5-бром-4-хлор-2,7-диметил-2Н-индазол.

Хим. 95

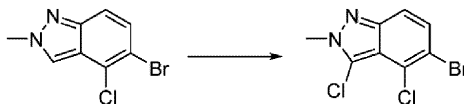


К смеси 4-бром-3-хлор-2,6-диметиланилина (4,8 г, 20 ммоль), ацетата калия (3,1 г, 31 ммоль), уксусной кислоты (1,8 г, 29 ммоль) и толуола (61 мл) добавляли трет-бутилнитрит (2,5 г, 25 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. К смеси добавляли EtOAc (40 мл) и водн. 1 М NaOH (40 мл). Отделенный органический слой промывали соевым раствором и выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в толуоле и гептане. Осадок собирали и сушили при 50°C при пониженном давлении с получением смеси 5-бром-4-хлор-7-метил-1Н-индазола и 5-бром-6-хлор-7-метил-1Н-индазола (3,4 г). МС: $[M+H]^+ = 245, 247$.

Получали из смеси 5-бром-4-хлор-7-метил-1Н-индазола и 5-бром-6-хлор-7-метил-1Н-индазола при использовании методики, аналогичной использованной для получения 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-индазола, с получением указанного в заголовке соединения. МС: $[M+H]^+ = 259, 261$.

Получение 62: 5-бром-3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол.

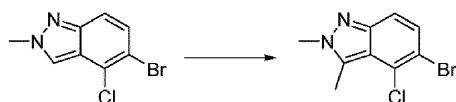
Хим. 96



К раствору 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-индазола (5 г, 20,3 ммоль) в ДМФА (50 мл) добавляли NCS (2,99 г, 22,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли воду (150 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. Осадок собирали, промывали водой и сушили при 60°C в течение 3 ч при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5,63 г). МС: $[M+H]^+ = 279, 281$.

Получение 63: 5-бром-4-хлор-2,3-диметил-2Н-индазол.

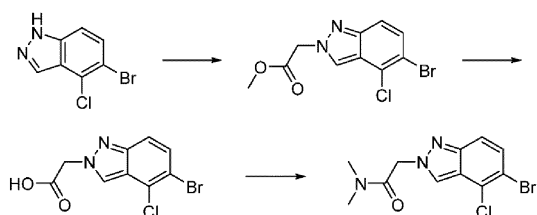
Хим. 97



К раствору 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-индазола (500 мг, 2,03 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LDA (1,08 М в ТГФ, 2,26 мл, 2,44 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и охлаждали при -78°C . Добавляли иодметан (0,190 мл, 3,05 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 2 ч, вливали нас. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (442 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=259, 261$.

Получение 64: 2-(5-Бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид.

Хим. 98



Стадия 1.

К раствору 5-бром-4-хлор-1Н-индазола (500 мг, 2,16 ммоль) и метилгликолята (0,25 мл, 3,24 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли DMEAD (759 мг, 3,24 ммоль) и трифенилфосфин (850 мг, 3,24 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Реакционный раствор выпаривали в вакууме и очищали остаток с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 20-40% EtOAc /гексан) с получением метил-2-(5-бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)ацетата (190 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=303, 305$.

Стадия 2.

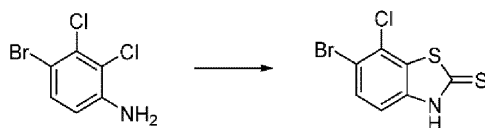
К раствору метил-2-(5-бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)ацетата (190 мг, 0,63 ммоль) в ТГФ (1,9 мл) добавляли раствор LiOH (90 мг, 3,76 ммоль) в воде (0,95 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 20 мин, разбавляли МТБЭ и добавляли 2М NaOH . К водному слою добавляли 6М HCl и три раза экстрагировали CHCl_3 . Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 2-(5-бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)уксусной кислоты (140 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=289, 291$.

Стадия 3.

К 2-(5-бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)уксусной кислоте (140 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (1,4 мл) добавляли ТЭА (0,27 мл, 1,93 ммоль), НАТУ (276 мг, 0,73 ммоль) и гидрохлорид диметиламина (59 мг, 0,73 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакционный раствор выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 40-100% EtOAc /гексан) с получением указанного в заголовке соединения (125 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=316, 318$.

Получение 65: 6-бром-7-хлор-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-2-тион.

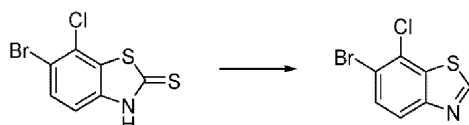
Хим. 99



Смесь 4-бром-2,3-Дихлоранилина (10,0 г, 41,5 ммоль) и этилксантата калия (15,0 г, 93,4 ммоль) в ДМФА (100 мл) перемешивали при 120°C в течение 18 ч. В смесь вливали 2М водн. HCl (80 мл) и воду (400 мл). Смесь фильтровали и промывали водой с получением указанного в заголовке соединения (1,13 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ : 14,10 (1H, с), 7,78 (1H, д), 7,19 (1H, д).

Получение 66: 6-бром-7-хлор-1,3-бензотиазол.

Хим. 100



В круглодонную колбу вносили 6-бром-7-хлор-2,3-дигидро-1,3-бензотиазол-2-тион (1,13 г, 40,3 ммоль), порошок железа (12,4 г, 221,5 ммоль) и уксусную кислоту (200 мл) при КТ и перемешивали (механической мешалкой) при 120°C в течение 2 ч. Добавляли еще порошок железа (24,8 г, 443,0 ммоль) и смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Добавляли еще порошок железа (12,4 г, 221,5 ммоль) и

перемешивали реакцию при 120°C в течение 15 ч. Смесь фильтровали и выпаривали фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищали при перекристаллизации из EtOAc и затем с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (10% EtOAc/птр.эфир) с получением указанного в заголовке соединения (0,27 г). МС: $[M+H]^+=248$.

Получение 67: N-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетамид.

Хим. 101

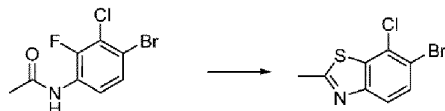


К раствору 4-бром-3-хлор-2-фторанилина (25 г, 111 ммоль) и DIPEA (48,5 мл, 278 ммоль) в ДХМ (250 мл), охлаждаемому в ледяной бане, добавляли уксусный ангидрид (11,05 мл, 117 ммоль) в течение 1,5 ч. Реакцию нагревали до КТ и перемешивали в течение 24 ч. Реакцию промывали HCl (1 М, 250 мл), NaHCO₃ (150 мл) и водой (100 мл).

Органическую фазу сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc/птр.эфир) с получением указанного в заголовке соединения (23,8 г). ¹H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 9,97 (с, 1H), 7,95-7,77 (м, 1H), 7,56 (дд, 1H), 2,10 (с, 3H).

Получение 68: 6-бром-7-хлор-2-метил-1,3-бензотиазол.

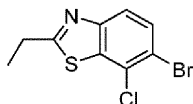
Хим. 102



К раствору N-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)ацетамида (1,0 г, 3,77 ммоль) в ксилоле (9,86 мл) добавляли реагент Лавессона (1,53 г, 2,26 ммоль). Реакцию нагревали до 110°C в течение 18 ч. Добавляли карбонат цезия (4,11 г, 7,55 ммоль) и перемешивали смесь при 110°C в течение 18 ч. Реакцию охлаждали до КТ и разбавляли реакцию водой (500 мл) и этилацетатом. Органический слой отделяли и промывали нас. соевым раствором, после чего сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20% EtOAc/птр.эфир) с получением указанного в заголовке соединения (0,97 г). ¹H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,85 (2H, д), 2,83 (3H, с).

Получение 69: 6-бром-7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол.

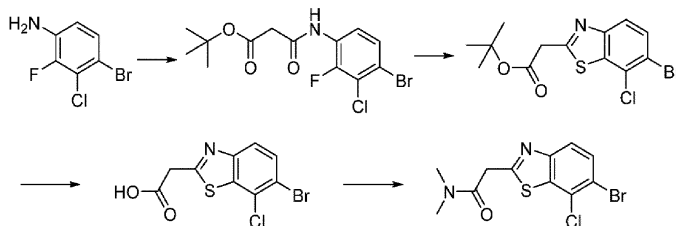
Хим. 103



Получали из пропионилхлорида при использовании методики, аналогичной использованной для получения 6-бром-7-хлор-2-метил-1,3-бензотиазола, с получением указанного в заголовке соединения. МС: $[M+H]^+=211$, 213.

Получение 70: 2-(6-бром-7-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид.

Хим. 104



Стадия 1.

К раствору 4-бром-3-хлор-2-фтор-анилина (3 г, 13,4 ммоль) и НАТУ (10,2 г, 26,7 ммоль) в DMA (30 мл) добавляли ТЭА (5,58 мл, 40,1 ммоль) и 3-трет-бутоксипропановую кислоту (3,09 мл, 20,0 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 30-70% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-3-(4-бром-3-хлор-2-фторанилино)-3-оксопропаноата (3,35 г).

Стадия 2.

К суспензии трет-бутил-3-(4-бром-3-хлор-2-фтор-анилино)-3-оксопропаноата (2 г, 5,47 ммоль) в толуоле (20 мл) добавляли реагент Лавессона (1,32 г, 3,27 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 110°C в течение 3 ч. Добавляли Cs₂CO₃ (3,56 г, 10,9 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 19

ч, охлаждали до КТ и фильтровали. Фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20% EtOAc/CHCl₃) с получением трет-бутил-2-(6-бром-7-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)ацетата (983 мг).

Стадия 3.

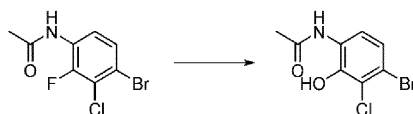
К раствору трет-бутил-2-(6-бром-7-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)ацетата (500 мг, 1,38 ммоль) в CHCl₃ (5 мл) добавляли ТФУ (2,5 мл, 32 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционный раствор выпаривали в вакууме, и остаток суспендировали с гексаном. Осадок собирали, промывали гексаном и сушили при 60°C в течение 3 ч при пониженном давлении с получением 2-(6-бром-7-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)уксусной кислоты (200 мг). МС: [M+H]⁺=306, 308.

Стадия 4.

К раствору 2-(6-бром-7-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)уксусной кислоты (200 мг, 0,65 ммоль) в ТГФ (4 мл) добавляли ТЭА (0,45 мл, 3,26 ммоль), пропилфосфоновый ангидрид (1,6 М в ТГФ, 0,82 мл, 1,30 ммоль) и диметиламин (2,0 М в ТГФ, 0,65 мл, 1,30 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 10 мин. Реакционный раствор выпаривали в вакууме, и остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 80-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (168 мг). МС: [M+H]⁺=333, 335.

Получение 71: N-(4-бром-3-хлор-2-гидроксифенил)ацетамид.

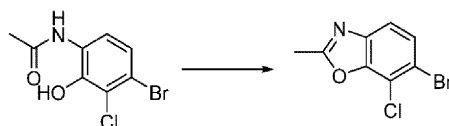
Хим. 105



Суспензию N-(4-бром-3-хлор-2-фтор-фенил)ацетамида (1,0 г, 3,8 ммоль), карбоната цезия (2,0 экв., 7,5 ммоль) в NMP (6,0 мл) облучали микроволновым излучением (Initiator, Biotage) при 150°C в течение 5 ч. К смеси добавляли NMP (15 мл) и смесь снова облучали при 150°C микроволновым излучением в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой и подкисляли 5Н водн. HCl до pH 1-2. Смесь экстрагировали EtOAc (×3) и органические экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Выпаривание давало неочищенную смесь (1,20 г, коричневое масло), которую подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование, 5-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (425 мг, 1,61 ммоль, выход 43%) в виде желтого твердого вещества. МС: [M+H]⁺=264, 266.

Получение 72: 6-бром-7-хлор-2-метилбензо[d]оксазол.

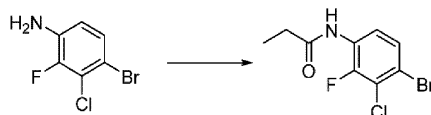
Хим. 106



К раствору N-(4-бром-3-хлор-2-гидроксифенил)ацетамида (1,09 г, 4,12 ммоль), трифенилфосфина (1,62 г, 6,18 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли диизопропилазodicарбоксилат (1,21 мл, 6,18 ммоль) и нагревали смесь на масляной бане при 50°C в течение 2 ч 45 мин. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного масла (4,30 г, коричневое масло), которое подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование, 5-70% EtOAc/гексан), последовательно суспендировали в гексане и собирали фильтрацией с получением указанного в заголовке соединения (908 мг, 3,68 ммоль, выход 89%) в виде бесцветного твердого вещества. МС: [M+H]⁺=246, 248.

Получение 73: N-(4-бром-3-хлор-2-фторфенил)пропионамид.

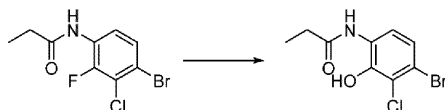
Хим. 107



К раствору 4-бром-3-хлор-2-фторанилина (5,00 г, 22,3 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли ТЭА (2,0 экв., 44,6 ммоль) и пропионилхлорид (2,34 мл, 26,7 ммоль) при 0°C. Баню со смесью воды со льдом убрали и перемешивали смесь при КТ в течение 17 ч. К смеси добавляли пропионилхлорид (0,779 мл, 8,92 ммоль) при КТ. Через 45 мин перемешивания при КТ к смеси добавляли воду. Смесь экстрагировали EtOAc (×2) и органические экстракты промывали водой, разб. водн. NH₄Cl, водн. NaHCO₃ и солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Сконцентрированную неочищенную смесь суспендировали в гексане-EtOAc (4/1) и собирали с помощью воронки Кириамы (№ 4) с получением указанного в заголовке соединения (4,22 г, 15,0 ммоль, выход 67%) в виде бесцветных игл. Фильтрат (оранжевое твердое вещество, 2,23 г) подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование, 5-40% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,33 г, 4,74 ммоль, выход 21%) в виде бесцветных игл. МС: [M+H]⁺=280, 282.

Получение 74: N-(4-бром-3-хлор-2-гидроксифенил)пропонамид.

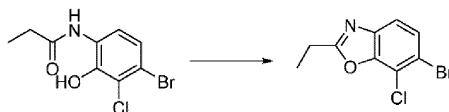
Хим. 108



Суспензия N-(4-бром-3-хлор-2-фтор-фенил)пропанамида (2,50 г, 8,91 ммоль), карбоната цезия (5,80 г, 17,8 ммоль) в NMP (15 мл) облучали микроволновым излучением (Initiator, Biotage) при 150°C в течение 5 ч. К смеси добавляли NMP (15 мл) и смесь снова облучали при 150°C микроволновым излучением в течение 5 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и водой и подкисляли 5Н водн. HCl до pH 1-2. Смесь экстрагировали EtOAc (×3) и органические экстракты промывали солевым раствором и сушили над Na₂SO₄. Выпаривание давало неочищенную смесь (5,90 г, коричневое масло), которую подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование, 5-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,27 г, 4,56 ммоль, выход 51%). МС: [M+H]⁺=278, 280.

Получение 75: 6-бром-7-хлор-2-этилбензо[d]оксазол.

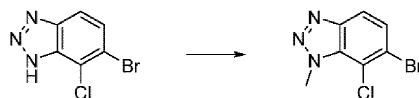
Хим. 109



К раствору N-(4-бром-3-хлор-2-гидроксифенил)пропанамида (607 мг, 2,18 ммоль), трифенилфосфина (857 мг, 3,27 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,642 мл, 3,27 ммоль) и нагревали смесь на масляной бане при 50°C в течение 1 ч 45 мин. Реакционную смесь выпаривали с получением неочищенного масла (2,38 г, коричневое масло), которое подвергали очистке с помощью колоночной хроматографии (градиентное элюирование, 5-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (525 мг, 2,02 ммоль, выход 92%) в виде бледно-желтого твердого вещества. МС: [M+H]⁺=260, 262.

Получение 76: 6-бром-7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]триазол.

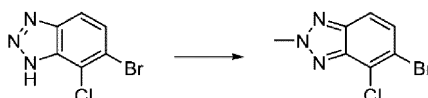
Хим. 110



К раствору 6-бром-7-хлор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола (400 мг, 1,72 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли трифенилфосфин (542 мг, 2,06 ммоль), MeOH (0,084 мл, 2,06 ммоль) и DMEAD (484 мг, 2,06 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем реакционный раствор выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 10-40% EtOAc/гексан). Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле NH (градиентное элюирование, 0-20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (152 мг). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,82 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,58 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,57 (3H, с). МС: [M+H]⁺=246, 248.

Получение 77: 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол.

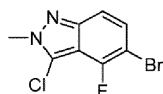
Хим. 111



К раствору 6-бром-7-хлор-1Н-бензо[d][1,2,3]триазола (400 мг, 1,72 ммоль) в ТГФ (8 мл) добавляли трифенилфосфин (542 мг, 2,06 ммоль), MeOH (0,084 мл, 2,06 ммоль) и DMEAD (484 мг, 2,06 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч. Затем реакционный раствор выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 10-40% EtOAc/гексан). Фракции, содержащие целевой продукт, собирали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле NH (градиентное элюирование, 0-20% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг). ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 7,66 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,57 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,54 (3H, с). МС: [M+H]⁺=246, 248.

Получение 78: 5-бром-3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол.

Хим. 112



Получали из 5-бром-4-фтор-2-метил-2Н-индазола при использовании методики, аналогичной использованной для получения 5-бром-3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазола, с получением указанного в заголовке соединения. МС: [M+H]⁺=263, 265.

Получение 79: 5-бром-4-хлор-2-этил-2Н-индазол-3-карбальдегид.

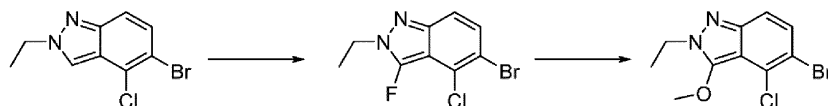
Хим. 113



К раствору 5-бром-4-хлор-2-этил-2Н-индазола (1,1 г, 4,1 ммоль) в ТГФ (8,3 мл) добавляли LDA (1,08 М в гексане-ТГФ, 5,8 мл, 6,3 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли N, N-диметилформамид (0,61 г, 8,3 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, вливали нас. водн. NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (772 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=287, 289$.

Получение 80: 5-бром-4-хлор-2-этил-3-метокси-2Н-индазол.

Хим. 114

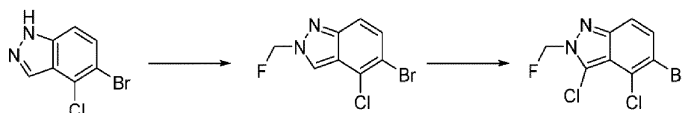


К раствору 5-бром-4-хлор-2-этил-2Н-индазола (500 мг, 1,92 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли LDA (1,08 М в ТГФ, 2,14 мл, 2,31 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Добавляли N-фторбензолсульфонимид (850 мг, 2,69 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, вливали воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc/гексан) с получением 5-бром-4-хлор-2-этил-3-фтор-2Н-индазола (185 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=277, 279$.

К раствору 5-бром-4-хлор-2-этил-3-фтор-2Н-индазола (183 мг, 0,659 ммоль) в ТГФ (3 мл) добавляли NaOMe (28% в MeOH, 0,472 мл, 1,97 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (166 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=289, 291$.

Получение 81: 5-бром-3,4-дихлор-2-(фторметил)-2Н-индазол.

Хим. 115

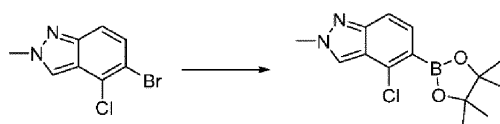


Смесь 5-бром-4-хлор-1Н-индазола (1,00 г, 4,32 ммоль), фторметил-п-толуолсульфоната (0,970 г, 4,75 ммоль), Cs_2CO_3 (1,68 г, 5,18 ммоль) и NMP (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 11 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc/гексан) с получением 5-бром-4-хлор-2-(фторметил)-2Н-индазола (346 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=263, 265$.

К раствору 5-бром-4-хлор-2-(фторметил)-2Н-индазола (378 мг, 1,43 ммоль) в ДМФА (4 мл) добавляли NCS (210 мг, 1,57 ммоль) при 0°C . Смесь перемешивали при КТ в течение 44 ч. Добавляли NCS (40 мг, 0,299 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 24 ч, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 10-35% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (401 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=297, 299$.

Получение 82: 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол.

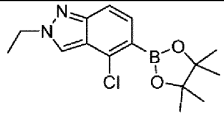
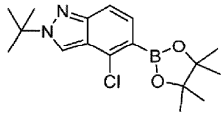
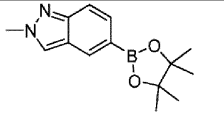
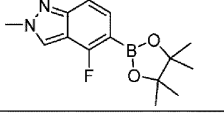
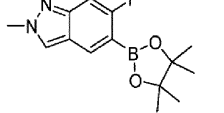
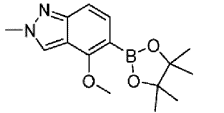
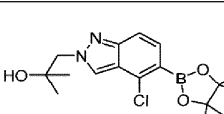
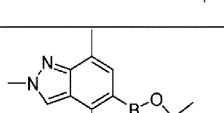
Хим. 116

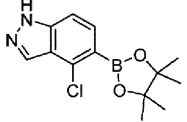
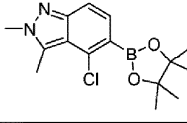
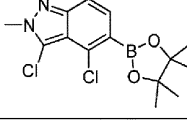
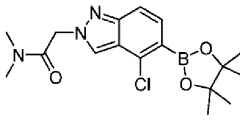
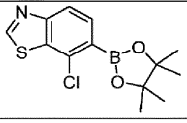
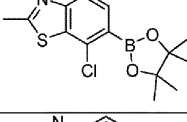
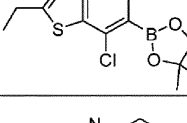
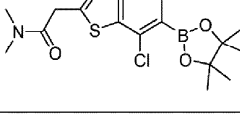
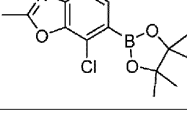


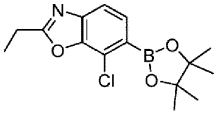
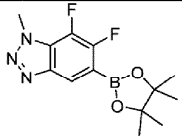
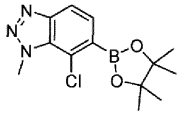
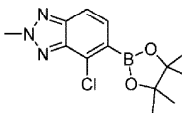
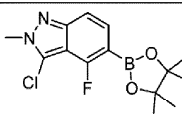
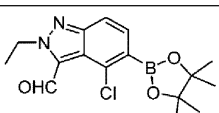
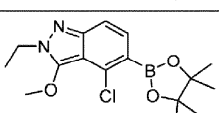
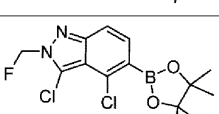
Смесь 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-индазола (12,14 г, 49,45 ммоль), бис(пинаколато)дибора (18,83 г, 74,18 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (4,038 г, 4,945 ммоль) и ацетата калия (9,706 г, 98,90 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) дегазировали, барботировали азотом и перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до КТ, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле NH (градиентное элюирование, 0-70% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (14,36 г). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=293, 295$.

Соединения в табл. 1 ниже были получены при использовании методик, аналогичных описанным в получении 82, начиная с подходящего замещенного арилгалогенида (синтезированного, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 1

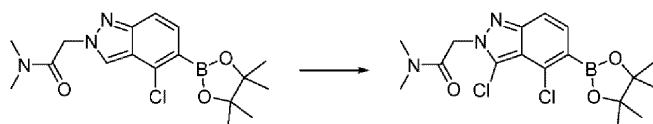
Соединение	Название соединения	МС: [M+H] ⁺ m/z	Методика
	4-Хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	307, 309	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-хлор-2-этил-2Н-индазола
	2-(трет-Бутил)-4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	335, 337	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-2-(трет-бутил)-4-хлор-2Н-индазола
	2-Метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	259	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-2-метил-2Н-индазола
	4-Фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	277	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-фтор-2-метил-2Н-индазола
	6-Фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	277	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-6-фтор-2-метил-2Н-индазола
	4-Метокси-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	289	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-метокси-2-метил-2Н-индазола
	1-(4-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропан-2-ол	351, 353	Получали, как получение 82 выше, при использовании 1-(5-бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)-2-метилпропан-2-ола
	4-Хлор-2,7-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	307, 309	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-хлор-2,7-диметил-2Н-индазола

	4-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол	279, 281	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-хлор-1 Н-индазола
	4-Хлор-2,3-диметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	307, 309	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-хлор-2,3-диметил-2Н-индазола
	3,4-Дихлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	327, 329	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазола
	2-(4-Хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид	364, 366	Получали, как получение 82 выше, при использовании 2-(5-бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид
	7-Хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол	296, 298	Получали, как получение 82 выше, при использовании 6-бром-7-хлорбензо[d]тиазол
	7-Хлор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол	310, 312	Получали, как получение 82 выше, при использовании 6-бром-7-хлор-2-метил-бензо[d]тиазола
	7-Хлор-2-этил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол	324, 326	Получали, как получение 82 выше, при использовании 6-бром-7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол
	2-(7-Хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид	381, 383	Получали, как получение 82 выше, при использовании 2-(6-бром-7-хлорбензо[d]тиазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид
	7-Хлор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазол	294, 296	Получали, как получение 82 выше, при использовании 6-бром-7-хлор-2-метил-бензо[d]оксазола

	7-Хлор-2-этил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]оксазол	308, 310	Получали, как получение 82 выше, при использовании 6-бром-7-хлор-2-этилбензо[d]-оксазола
	6,7-Дифтор-1-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензо[d]-[1,2,3]триазол	296	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-6,7-дифтор-1-метил-1Н-бензо[d]-[1,2,3]триазола
	7-Хлор-1-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-бензо[d]-[1,2,3]триазол	294, 296	Получали, как получение 82 выше, при использовании 6-бром-7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d]-[1,2,3]триазола
	4-Хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-бензо[d]-[1,2,3]триазол	294, 296	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-бензо[d]-[1,2,3]триазола
	3-Хлор-4-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	311, 313	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазола
	4-Хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-3-карбальдегид	335, 337	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-хлор-2-этил-2Н-индазол-3-карбальдегида
	4-Хлор-2-этил-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	337, 339	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-4-хлор-2-этил-3-метокси-2Н-индазола
	3,4-Дихлор-2-(форметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол	345, 347	Получали, как получение 82 выше, при использовании 5-бром-3,4-дихлор-2-(форметил)-2Н-индазола

Получение 83: 2-(3,4-дихлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид.

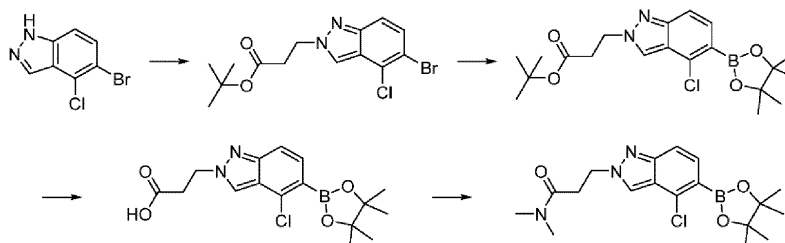
Хим. 117



К раствору 2-(4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилацетамида (109 мг, 0,30 ммоль) в MeCN (2,18 мл) добавляли NCS (48 мг, 0,36 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 50°C в течение 18 ч. Затем реакционный раствор выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (71 мг). МС: [M+H]⁺=398, 400.

Получение 84: 3-(4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилпропанамид.

Хим. 118



Стадия 1.

К раствору 5-бром-4-хлор-1Н-индазола (1 г, 4,32 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли K₂CO₃ (1,19 г, 8,64 ммоль) и трет-бутил-3-бромпропаноат (1,44 мл, 8,64 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 5-30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-3-(5-бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)пропаноата (599 мг). МС: $[M+H]^+ = 361, 363$.

Стадия 2.

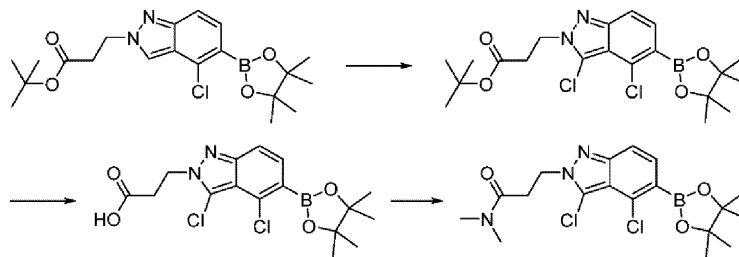
Смесь трет-бутил-3-(5-бром-4-хлор-2Н-индазол-2-ил)пропаноата (599 мг, 1,67 ммоль), бис(пинаколато)дибора (634 мг, 2,50 ммоль), комплекса $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (109 мг, 0,133 ммоль) и ацетата калия (327 г, 3,33 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) дегазировали, барботировали азотом и перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакцию охлаждали до КТ, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле NH (градиентное элюирование, 10-30% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-3-(4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)пропаноата (553 г). МС: $[M+H]^+ = 406, 408$.

Стадия 3.

К раствору трет-бутил-3-(4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)пропаноата (200 мг, 0,492 ммоль) в $CHCl_3$ (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 13,0 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, разбавляли водой и экстрагировали $CHCl_3$. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли ТГФ (4 мл). К смеси добавляли ТЭА (0,685 мл, 4,92 ммоль), пропилфосфоновый ангидрид (1,6 М в ТГФ, 0,92 мл, 1,48 ммоль) и диметиламин (2,0 М в ТГФ, 0,98 мл, 1,97 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем реакционный раствор выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/ $CHCl_3$) с получением указанного в заголовке соединения (116 мг). МС: $[M+H]^+ = 378, 380$.

Получение 85: 3,4-дихлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол.

Хим. 119



Стадия 1.

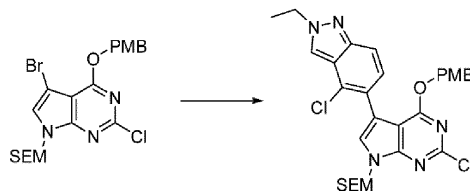
К раствору трет-бутил-3-(4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)пропаноата (250 мг, 0,615 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли NCS (99 мг, 0,738 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 ч. Затем реакционный раствор выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 10-20% EtOAc/гексан) с получением трет-бутил-3-(3,4-дихлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)пропаноата (164 мг). МС: $[M+H]^+ = 441, 443$.

Стадия 2.

К раствору трет-бутил-3-(3,4-дихлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)пропаноата (164 мг, 0,372 ммоль) в $CHCl_3$ (1 мл) добавляли ТФУ (1 мл, 13,0 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 70°C в течение 10 мин, разбавляли водой и экстрагировали $CHCl_3$. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток разбавляли ТГФ (2,58 мл). К смеси добавляли ТЭА (0,233 мл, 1,68 ммоль), пропилфосфоновый ангидрид (1,6 М в ТГФ, 0,420 мл, 0,670 ммоль) и диметиламин (2,0 М в ТГФ, 0,34 мл, 0,670 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Затем реакционный раствор выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/ $CHCl_3$) с получением указанного в заголовке соединения (128 мг). МС: $[M+H]^+ = 412, 414$.

Получение 86: 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-4-((4-метоксибензил)окси)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин.

Хим. 120

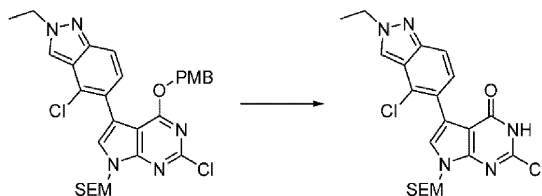


Смесь 5-бром-2-хлор-4-((4-метоксибензил)окси)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиримидина (2,68 г, 5,37 ммоль), 4-хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола (2,47 г, 6,45 ммоль), K_3PO_4 (2,28 г, 10,7 ммоль), комплекса $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (0,439 г, 0,537 ммоль), 1,4-

диоксана (53,6 мл) и воды (5,36 мл) перемешивали при 120°C в течение 1 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г). МС: [M+H]⁺=598, 600.

Получение 87: 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

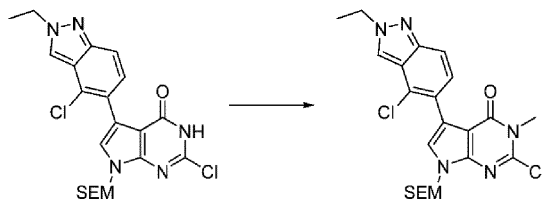
Хим. 121



К раствору 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-4-((4-метоксибензил)окси)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидина (1,7 г, 2,84 ммоль) в ДХМ (32,3 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6-дициано-*p*-бензохинон (1,93 г, 8,52 ммоль) и воду (1,7 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Добавляли CHCl₃ и нас. NaHCO₃ при КТ. Смесь фильтровали через слой целита и промывали CHCl₃ и водой. Фильтрат экстрагировали CHCl₃, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,713 г). МС: [M+H]⁺=478, 480.

Получение 88: 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

Хим. 122



К раствору 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она (0,713 г, 1,49 ммоль) в ДМФА (7,13 мл) добавляли K₂CO₃ (0,412 г, 2,98 ммоль) и иодметан (0,186 мл, 2,98 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,717 г). МС: [M+H]⁺=492, 494.

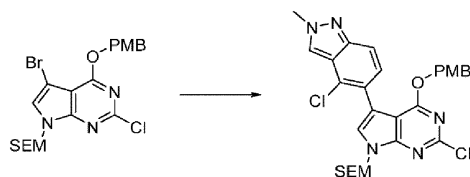
Соединения в табл. 2 ниже были получены при использовании методик, аналогичных описанным в получении 86-88, начиная с подходящего замещенного арилбороната (синтезированного, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 2

Соединение	Название соединения	MS: [M+H] ⁺ m/z	Методика
	2-Хлор-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]-тиазол-6-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	495, 497	Получали, как получение 86 выше, при использовании 7-хлор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола
	2-Хлор-5-(7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	509, 511	Получали, как получение 86 выше, при использовании 7-хлор-2-этил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола
	5-(2-(трет-Бутил)-4-хлор-2Н-индазол-5-ил)-2-хлор-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	520, 522	Получали, как получение 86 выше, при использовании 2-(трет-бутил)-4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола

Получение 89: 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-((4-метоксибензил)окси)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридин.

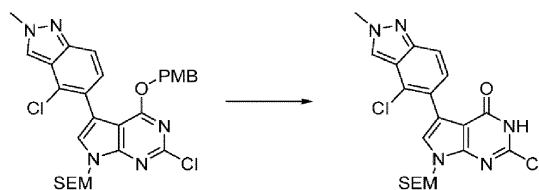
Хим. 123



Получали из 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола при использовании методики, аналогичной использованной для получения 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-4-((4-метоксибензил)окси)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридина, с получением указанного в заголовке соединения. МС: [M+H]⁺=584, 586.

Получение 90: 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он.

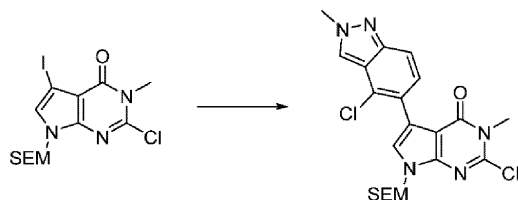
Хим. 124



Получали из 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-((4-метоксибензил)окси)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-7Н-пирроло[2,3-d]пиридина при использовании методики, аналогичной использованной для получения 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она, с получением указанного в заголовке соединения. МС: [M+H]⁺=464, 466.

Получение 91: 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он.

Хим. 125

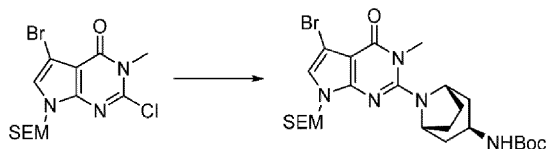


Смесь 2-хлор-5-иод-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она (150 мг, 0,341 ммоль), 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)-2H-индазола (171 мг, 0,409 ммоль), K_2CO_3 (110 мг, 0,798 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (27,8 мг, 0,0341 ммоль), 1,4-диоксана (2,5 мл) и воды (0,5 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (90 мг). МС: $[M+H]^+ = 478, 480$.

Получение 92: трет-бутил-(эндо-8-(5-бром-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат.

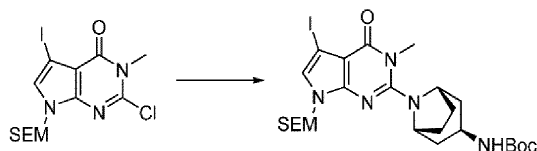
Хим. 126



Смесь 5-бром-2-хлор-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (0,700 г, 1,78 ммоль), трет-бутил-эндо-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (1,21 г, 5,34 ммоль), DIPEA (3,10 мл, 17,8 ммоль) и NMP (1 мл) перемешивали при 120°C в течение 30 мин и охлаждали до КТ. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения. МС: $[M+H]^+ = 581, 583$.

Получение 93: трет-бутил-(эндо-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат.

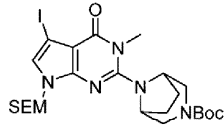
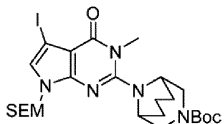
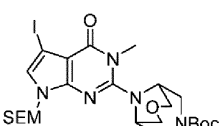
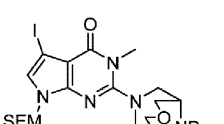
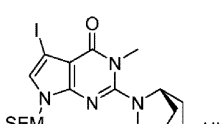
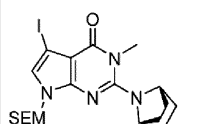
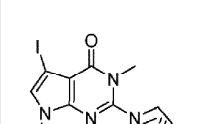
Хим. 127



Смесь 5-иод-2-хлор-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (2,00 г, 4,55 ммоль), трет-бутил-эндо-(8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (1,24 г, 5,46 ммоль), DIPEA (1,58 мл, 9,10 ммоль) и NMP (10 мл) перемешивали при 120°C в течение 8 ч и охлаждали до КТ. Добавляли воду и экстрагировали смесь EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-80% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (2,41 г). МС: $[M+H]^+ = 630$.

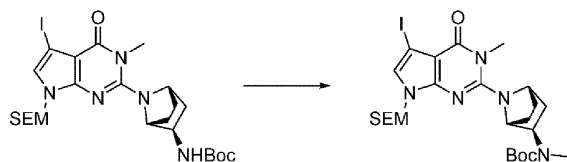
Соединения в табл. 3 ниже получали при использовании методик, аналогичных описанной в получении 93, начиная с подходящего замещенного амина (синтезированного, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 3

Соединение	Название соединения	MS: [M+H] ⁺ m/z	Методика
	трет-Бутил-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло-[2,3-d]пиримидин-2-ил)-3,8-диазабическло[3.2.1]-октан-3-карбоксилат	616	Получали как получение 93 выше, при использовании трет-бутил-3,8-диазабическло[3.2.1]октан-3-карбоксилата
	трет-Бутил-9-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло-[2,3-d]пиримидин-2-ил)-3,9-диазабическло[3.3.1]-нонан-3-карбоксилат	630	Получали как получение 93 выше, при использовании трет-бутил-3,9-диазабическло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата
	трет-Бутил-9-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабическло[3.3.1]-нонан-7-карбоксилат	632	Получали как получение 93 выше, при использовании трет-бутил-3-окса-7,9-диазабическло[3.3.1]нонан-7-карбоксилата
	трет-Бутил-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабическло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат	632	Получали как получение 93 выше, при использовании трет-бутил-3-окса-7,9-диазабическло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата
	трет-Бутил-(эндо-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло-[2,3-d]пиримидин-2-ил)-3-метил-8-азабическло[3.2.1]-октан-3-ил)карбамат	644	Получали как получение 93 выше, при использовании трет-бутил-(эндо-3-метил-8-азабическло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-2-ил)-7-азабическло[2.2.1]-гептан-2-ил)карбамат	616	Получали, как получение 93 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата
	рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]-пиримидин-2-ил)-2-азабическло[2.2.1]-гептан-7-ил)карбамат	616	Получали, как получение 93 выше, при использовании рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-азабическло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата

Получение 94: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-триметилсилил)этокс)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамат.

Хим. 128



К раствору трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-триметилсилил)этокс)метил)-4,7-

дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (500 мг, 0,812 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 64,9 мг, 1,62 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли иодметан (0,101 мл, 1,62 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 30-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (493 мг). МС: [M+H]⁺=630.

Получение 95: 3-бром-4,6-дихлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин.

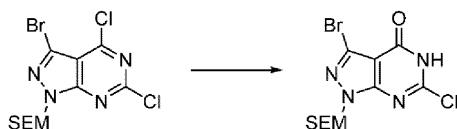
Хим. 129



К смеси 3-бром-4,6-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (1,00 г, 3,73 ммоль) и DIPEA (1,95 мл, 11,2 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли SEMCl (0,794 мл, 4,47 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-15% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,12 г). МС: [M+H]⁺=397, 399.

Получение 96: 3-бром-6-хлор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.

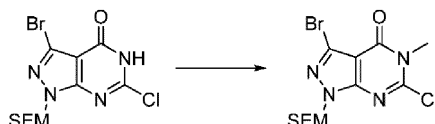
Хим. 130



К раствору 3-бром-4,6-дихлор-1-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (1,12 г, 2,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) добавляли 5М NaOH (5,06 мл, 25,3 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 7 ч, разбавляли 2-метилтетрагидрофураном, подкисляли 6М HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г). МС: [M+H]⁺=379, 381.

Получение 97: 3-бром-6-хлор-5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.

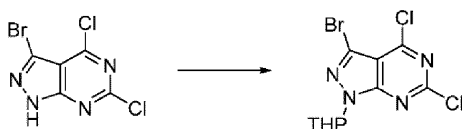
Хим. 131



К смеси 3-бром-6-хлор-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-4-он (1,05 г, 2,77 ммоль) и K₂CO₃ (0,764 г, 5,53 ммоль) в ДМФА (10 мл) добавляли иодметан (0,344 мл, 5,53 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин, разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,780 г). МС: [M+H]⁺=393, 395.

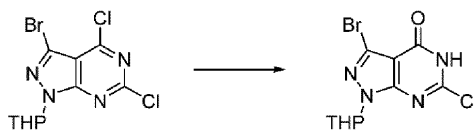
Получение 98: 3-бром-4,6-дихлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин.

Хим. 132



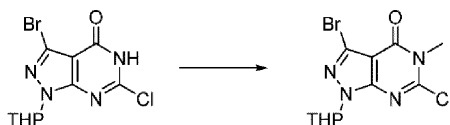
3-бром-4,6-дихлор-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин (4,55 г, 17,0 ммоль), 3,4-дигидро-2Н-пиран (4,62 мл, 51,0 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,646 г, 3,40 ммоль) растворяли в ТГФ (74 мл) и нагревали при 70°C в течение 2 ч. Растворитель удаляли в вакууме и твердый остаток растирали в Et₂O (30 мл) при 40°C в течение 2 ч. Полученной суспензии позволяли медленно охладиться до КТ. Твердое вещество собирали фильтрацией и промывали Et₂O. Полученное влажное твердое вещество сушили в вакуумном термостате при 50°C с получением указанного в заголовке соединения (4,8 г). МС: [M+H]⁺=353, 355.

Получение 99: 3-бром-6-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.
Хим. 133



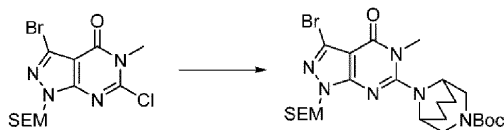
К раствору 3-бром-4,6-дихлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (5,42 г, 15,4 ммоль) в ТГФ (54 мл) добавляли 5М NaOH (27 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли 2-метилтетрагидрофураном, подкисляли 6М HCl и экстрагировали 2-метилтетрагидрофураном. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (5,14 г). МС: [M+H]⁺=333, 335.

Получение 100: 3-бром-6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.
Хим. 134



К смеси 3-бром-6-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (12,8 г, 38,4 ммоль) и K₂CO₃ (10,6 г, 76,7 ммоль) в NMP (256 мл) добавляли иодметан (4,78 мл, 76,7 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, разбавляли EtOAc, промывали водой (×2) и соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и затем выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (9,08 г). МС: [M+H]⁺=347, 349.

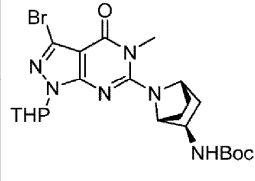
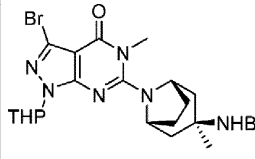
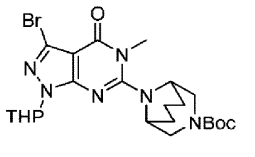
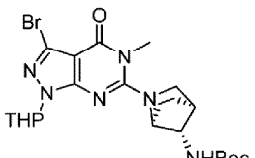
Получение 101: трет-бутил-9-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-3,9-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат.
Хим. 135



Смесь 3-бром-6-хлор-5-метил-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (780 мг, 1,981 ммоль), трет-бутил-3,9-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (0,89 г, 3,9620 ммоль), DIPEA (1,72 мл, 9,90 ммоль) и NMP (8 мл) перемешивали при 120°C в течение 5 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,10 г). МС: [M+H]⁺=583, 585.

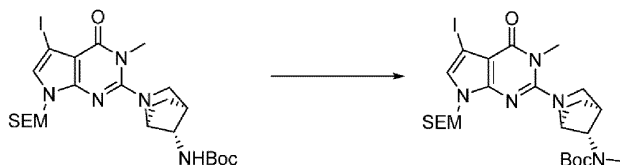
Соединения в табл. 4 ниже были получены при использовании методик, аналогичных описанной в получении 101, начиная с подходящего замещенного амина (синтезированного, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 4

Соединение	Название соединения	MS: [M+H] ⁺ m/z	Методика
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]-гептан-2-ил)карбамат	523, 525	Получали, как получение 101 выше, при использовании 3-бром-6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-она и трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]-гептан-2-ил)карбамата
	трет-Бутил-(эндо-8-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]-октан-3-ил)карбамат	551, 553	Получали, как получение 101 выше, при использовании 3-бром-6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-она и трет-бутил (эндо-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]-октан-3-ил)карбамата
	трет-Бутил 9-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат	537, 539	Получали, как получение 101 выше, при использовании 3-бром-6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-4-она и трет-бутил-3,9-диазабицикло[3.3.1]-нонан-3-карбоксилата
	рац-трет-Бутил-((1S,4S,7S)-2-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]-пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]-гептан-7-ил)карбамат	523, 525	Получали, как получение 101 выше, при использовании 3-бром-6-хлор-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она и рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-азабицикло[2.2.1]-гептан-7-ил)карбамат

Получение 102: рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)(метил)карбамат.

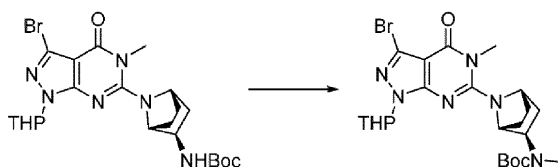
Хим. 136



рац-трет-Бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)(метил)карбамат получали из рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата при использовании методики, аналогичных описанной в получении 94. MS: [M+H]⁺=630.

Получение 103: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамат.

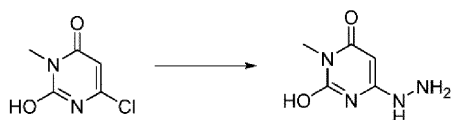
Хим. 137



К раствору трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (1,5 г, 2,90 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 230 мг, 5,70 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Добавляли иодметан (0,360 мл, 5,70 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при КТ в течение ночи, вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 20-50% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,37 г). МС: [M+H]⁺=537, 539.

Получение 104: 6-гидразинил-2-гидрокси-3-метил-3,4-дигидропиримидин-4-он.

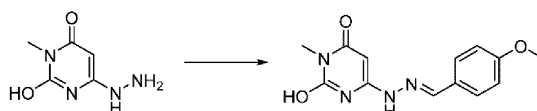
Хим. 138



К суспензии 6-хлор-2-гидрокси-3-метилпиримидин-4-(3Н)-она (27,15 г, 169 ммоль) в EtOH (250 мл) добавляли гидразин-Н₂O (49,7 мл, 507 ммоль) при комнатной температуре. Полученную суспензию оставляли с перемешиванием при 80°C на 18 ч. Реакции позволяли охладиться до комнатной температуры и затем при 0°C в ледяной бане в течение 1 ч. Почти белый осадок собирали и промывали холодным EtOH (2×100 мл). МС: [M+H]⁺=157.

Получение 105: 2-гидрокси-6-[(Е)-2-[(4-метокси-фенил)метилен]гидразин-1-ил]-3-метил-3,4-дигидропиримидин-4-он.

Хим. 139



4-метоксибензальдегид (11,68 мл, 96 ммоль) медленно добавляли к суспензии 6-гидразинил-2-гидрокси-3-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она (10 г, 64,0 ммоль) в метаноле (250 мл) и перемешивали смесь в течение 3 ч, после чего фильтровали. Осадок промывали MeOH (3×100 мл), после чего переносили в колбу и перемешивали с 3:1 ДХМ/EtOAc (400 мл) в течение ночи. Осадок отфильтровывали и сушили на стеклянном фильтре с получением указанного в заголовке соединения (9,56 г, 31,7 ммоль, выход 49,5%) в виде бесцветного твердого вещества. МС: [M+H]⁺=275.

Получение 106: 4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-карбальдегид.

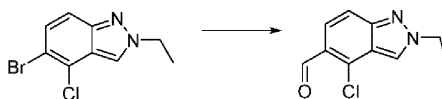
Хим. 140



Раствор 5-бром-4-хлор-2-метил-2Н-индазола (8,78 г, 35,8 ммоль) в ТГФ (60 мл) медленно добавляли за 10 мин. в трехгорлую колбу, содержащую *i*-PrMgCl·LiCl (55 мл, 71,5 ммоль), под азотом. Реакцию перемешивали при 30°C в течение 4 ч, после чего медленно добавляли ДМФА (13,84 мл, 179 ммоль). Реакцию перемешивали при 30°C в течение 1 ч, после чего добавляли MeOH (40 мл) за 10 мин. Смесь оставляли на ночь при комнатной температуре. Смесь выпаривали в вакууме, а остаток собирали в смеси EtOAc (150 мл), ДХМ (10 мл) и MeOH (10 мл). Этот раствор промывали водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Органическую фазу отбирали, а водную фазу дополнительно экстрагировали EtOAc (100 мл). После этого объединенные органические фазы промывали водой (2×100 мл), затем сушили (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением неочищенного материала. Его растирали с 4:1 изогексаном/EtOAc (4×25 мл) и отфильтровывали твердую фазу. Затем твердое вещество снова растирали с 4:1 изогексаном/EtOAc (4×25 мл) с получением 4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-карбальдегида (1,17 г, 5,89 ммоль, выход 16,48%) в виде бледно-коричневого твердого вещества. МС: [M+H]⁺=195.

Получение 107: 4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-карбальдегид.

Хим. 141



4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-карбальдегид получали из 5-бром-4-хлор-2-этил-2Н-индазола при использовании методик, аналогичных описанной в получении 106. МС: [M+H]⁺=209.

Получение 108: 3,4-Дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-карбальдегид.

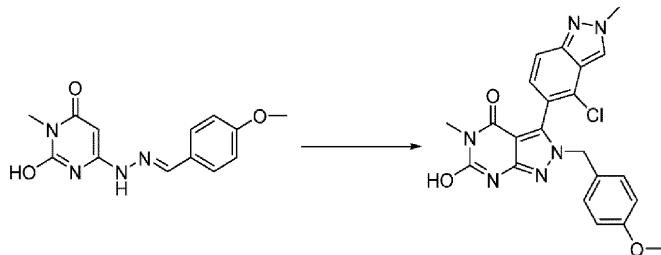
Хим. 142



3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-карбальдегид получали из 5-бром-3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазола при использовании методик, аналогичных описанной в получении 106. МС: $[M+H]^+ = 229$.

Получение 109: 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он.

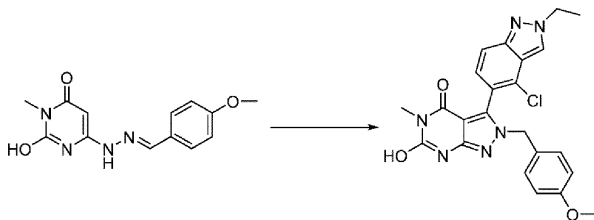
Хим. 143



Суспензию 2-гидрокси-6-[(Е)-2-[(4-метоксифенил)метилен]гидразин-1-ил]-3-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она (2,013 г, 7,34 ммоль) и 4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-карбальдегида (1,5 г, 7,71 ммоль) перемешивали в ДМФА/ИПС (2:1, 55 мл) при комнатной температуре. Добавляли пиперидин (0,763 мл, 7,71 ммоль) в одной порции и перемешивали реакцию при 35°C в течение ночи. Реакционную смесь вливали в воду (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл) и 10% MeOH в ДХМ (2×100 мл). Объединенные органические фазы были сушеными (MgSO₄), фильтровали и выпаривали с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (80 г картридж, 0-3% MeOH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (932 мг, 2,0 ммоль, выход 27,3%) в виде бледно-оранжевого твердого вещества. МС: $[M+H]^+ = 451$. ¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,74 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 7,70 (дд, J=8,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,94 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 6,80 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 5,08 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 4,99 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 4,25 (с, 3Н), 3,69 (с, 3Н), 3,10 (с, 3Н).

Получение 110: 3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он.

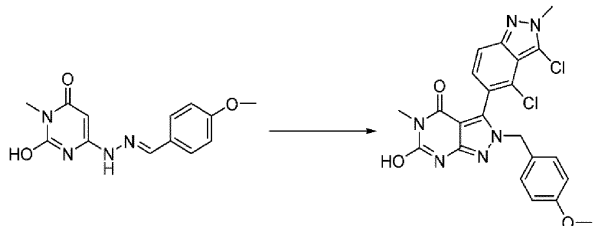
Хим. 144



3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он получали при использовании методик, аналогичных описанной в получении 109, начиная с 2-гидрокси-6-[(Е)-2-[(4-метоксифенил)метилен]гидразин-1-ил]-3-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она и 4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-карбальдегида. МС: $[M+H]^+ = 465$. ¹Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,73 (с, 1Н), 8,70 (с, 1Н), 7,71 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1Н), 7,23 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 6,96 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 6,81 (д, J=8,7 Гц, 2Н), 5,09 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 5,00 (д, J=15,1 Гц, 1Н), 4,54 (к, J=7,3 Гц, 2Н), 3,69 (с, 3Н), 3,10 (с, 3Н), 1,55 (т, J=7,3 Гц, 3Н).

Получение 111: 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он.

Хим. 145

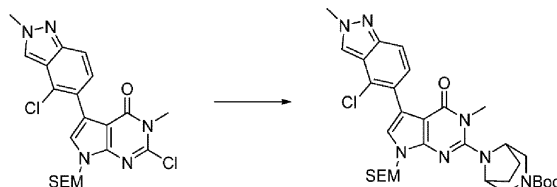


3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он получали при использовании методик, аналогичных описанной в получении 109, начиная с 2-гидрокси-6-[(Е)-2-[(4-метоксифенил)метилен]гидразин-1-ил]-3-метил-3,4-дигидропиримидин-4-она и 3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-карбальдегида. МС: $[M+H]^+ = 485$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 11,76 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,96 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 6,81 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,08 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 5,01 (д, $J=15,1$ Гц, 1H), 4,19 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,10 (с, 3H).

Общая методика 1: трет-бутил-8-(5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат.

Хим. 146

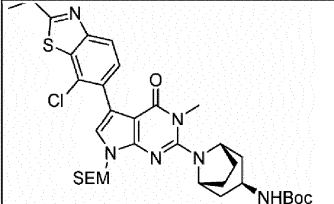
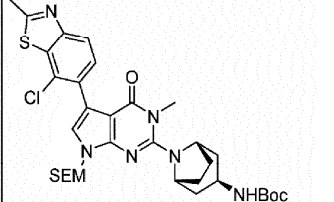
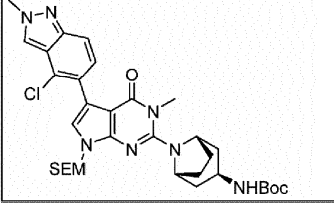
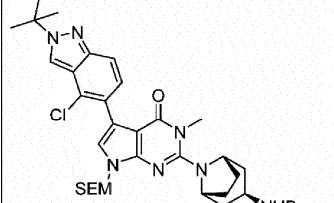
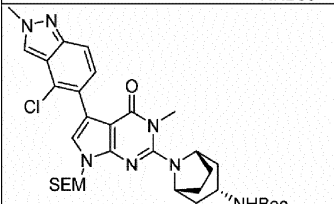
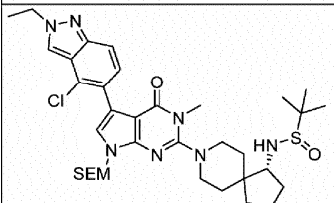


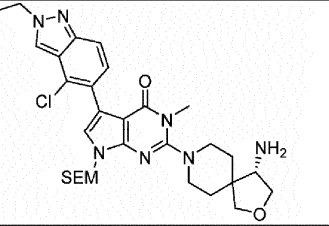
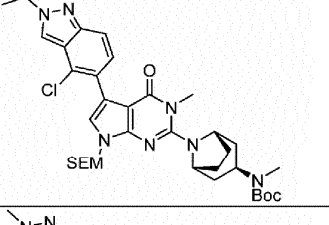
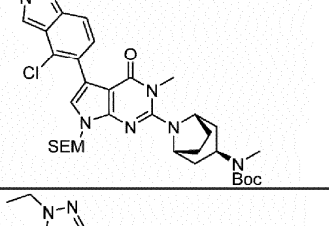
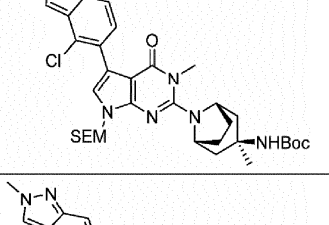
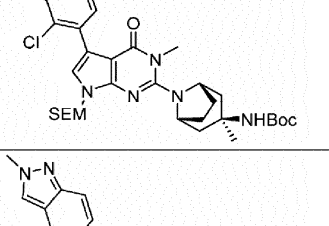
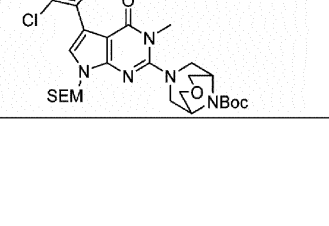
Смесь 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (100 мг, 0,209 ммоль), трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (88,7 мг, 0,418 ммоль), DIPEA (0,109 мл, 0,627 ммоль) и NMP (2 мл) перемешивали при 120°C в течение 8 ч, охлаждали до КТ, разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (140 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=654, 656$.

Соединения в табл. 5 ниже получали при использовании методик, аналогичных описанной в общей методике 1, начиная с подходящего замещенного, защищенного пирролопиримидинона и изменяя используемый амин (синтезированный, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 5

Соединение	Название соединения	MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z	Методика
	трет-Бутил-((1-(5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамат	684, 686	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она и трет-бутил-((4-метилпиперидин-4-ил)метил)карбамата
	трет-Бутил-((1-(5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-4-метилпиперидин-4-ил)карбамат	670, 672	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она и трет-бутил-((4-метилпиперидин-4-ил)карбамата
	трет-Бутил-(эндо-8-(5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат	682, 684	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она и трет-бутил-(эндо-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата

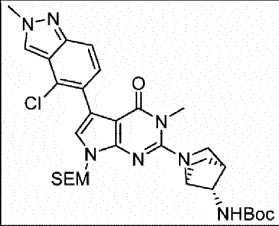
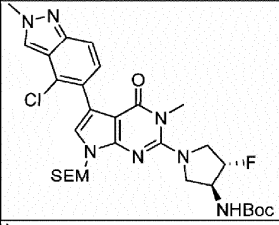
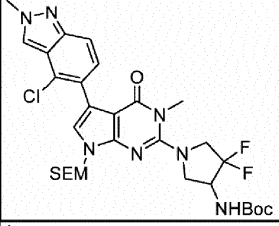
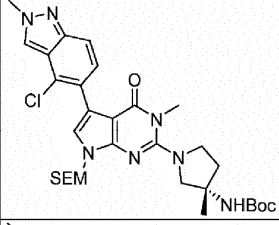
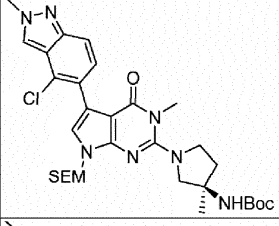
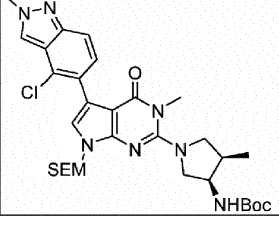
	трет-Бутил- (эндо-8- (5- (7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол-6-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-2-ил) -8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамат	699, 701	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол-6-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-она и трет-бутил- (эндо-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамата
	трет-Бутил- (эндо-8- (5- (7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-2-ил) -8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамат	685, 687	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-Q] пиридин-4-она и трет-бутил- (эндо-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамата
	трет-Бутил- (эндо-8- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-2-ил) -8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамат	668, 670	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-она и трет-бутил- (эндо-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамата
	трет-Бутил- (эндо-8- (5- (2- (трет-бутил) -4-хлор-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-2-ил) -8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамат	710, 712	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 5- (2- (трет-бутил) -4-хлор-2Н-индазол-5-ил) -2-хлор-3-метил-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-она и трет-бутил- (эндо-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамата
	трет-Бутил- (экзо-8- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-2-ил) -8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамат	668, 670	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-она и трет-бутил- (экзо-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамата
	N- ((R) -8- (5- (4-Хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-2-ил) -8-азаспиро [4.5] декан-1-ил) -2-метилпропан-2-сульфинамид	714, 716	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3-d] пиридин-4-она и 2-метил-N- ((R) -8-азаспиро [4.5] декан-1-ил) пропан-2-сульфинамида

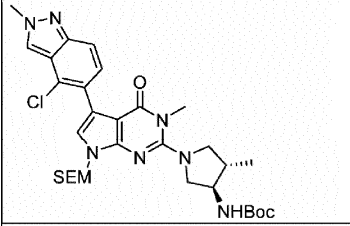
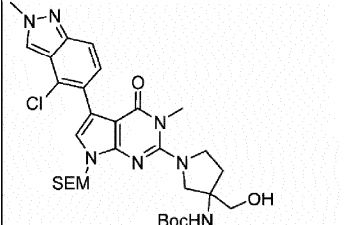
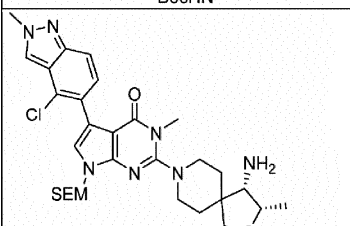
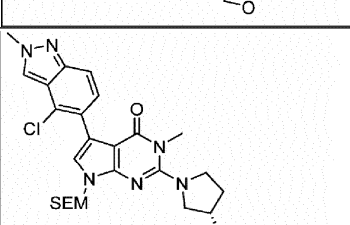
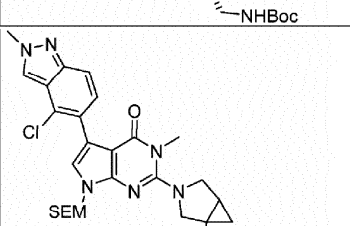
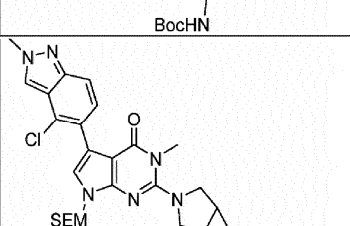
	(S)-2-(4-Амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	612, 614	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-она и дигидрохлорида (S)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин
	трет-Бутил-(эндо-8-(5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) (метил) карбамат	696, 698	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-она и трет-бутил-(эндо-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) (метил) карбамата
	трет-Бутил-(эндо-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиридин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) (метил) карбамат	682, 684	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-она и трет-бутил-(эндо-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) (метил) карбамата
	трет-Бутил-(эндо-8-(5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиридин-2-ил)-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	696, 698	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-она и трет-бутил-(эндо-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата
	трет-Бутил-(эндо-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиридин-2-ил)-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	682, 684	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-она и трет-бутил-(эндо-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата
	трет-Бутил-7-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиридин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат	670, 672	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-она и трет-бутил-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата

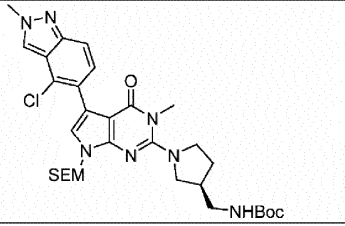
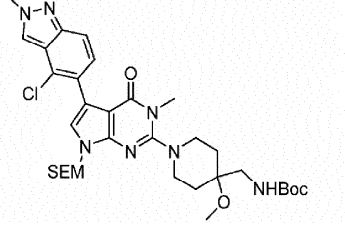
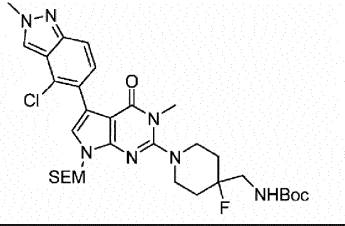
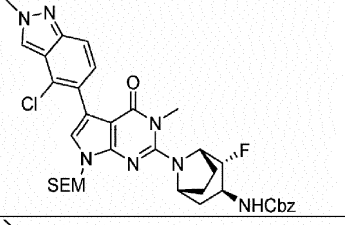
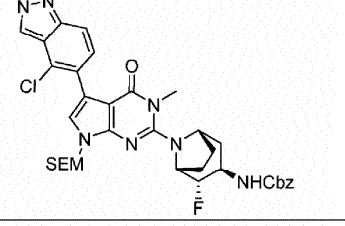
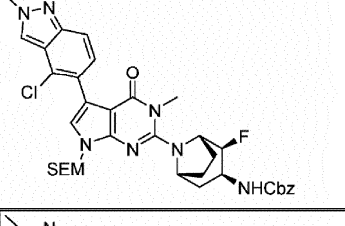
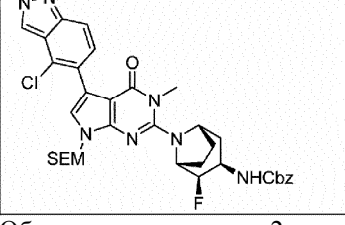
	трет-Бутил- (R) -4-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2-метилпиперазин-1-карбоксилат	642, 644	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-(R)-2-метилпиперазин-1-карбоксилата.
	трет-Бутил- (S) -4-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2-(гидроксиметил)пиперазин-1-карбоксилат	658, 660	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-(S)-2-(гидроксиметил)-пиперазин-1-карбоксилата.
	трет-Бутил- (R) -4-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилат	672, 674	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-(R)-2-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-карбоксилата.
	трет-Бутил- (1S,4S) -5-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	640, 642	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло-[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил (1S,4S) -2,5-диазабицикло-[2.2.1]гептан-2-карбоксилата
	трет-Бутил- (9-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3-окса-9-азабицикло[3.3.1]нонан-7-ил) карбамат	684, 686	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)-этокси)-метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло-[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил- (3-окса-9-азабицикло-[3.3.1]нонан-7-ил) карбамата
	трет-Бутил- (1R,4R) -5-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат	640, 642	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил (1R,4R) -2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилата

	трет-Бутил- (экзо-3- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-2-ил) -3- азабицикло [3. 1. 1] гептан-6- ил) карбамат	654, 656	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4- хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-4-она трет-бутил- (экзо-3-азабицикло-[3. 1. 1] гептан-6-ил) карбамата.
	трет-Бутил- (эндо-3- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-2-ил) -3- азабицикло [3. 1. 1] гептан-6- ил) карбамат	654, 656	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4- хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-4-она трет-бутил- (эндо-3-азабицикло-[3. 1. 1] гептан-6-ил) карбамата
	трет-Бутил- (2- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-2-ил) -2- азабицикло [2. 2. 1] гептан-5- ил) карбамат	654, 656	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4- хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-4-она трет-бутил- (2-азабицикло-[2. 2. 1] гептан-5-ил) карбамата
	трет-Бутил- (экзо-9- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-2-ил) -9- азабицикло [3. 3. 1] нонан-3- ил) карбамат	682, 684	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4- хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-4-она трет-бутил- (экзо-9-азабицикло[3. 3. 1] нонан-3- ил) карбамата.
	трет-Бутил- (эндо-9- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-2-ил) -9- азабицикло [3. 3. 1] нонан-3- ил) карбамат	682, 684	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4- хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-4-она трет-бутил- (эндо-9-азабицикло-[3. 3. 1] нонан-3- ил) карбамата.
	трет-Бутил-8- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-2-ил) -1, 8-диазаспиرو [4. 5] декан-1- карбоксилат	682, 684	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4- хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-4-она трет-бутил-1, 8-диазаспиро-[4. 5] декан-1- карбоксилата.
	трет-Бутил-4- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-2- ил) пиперазин-1- карбоксилат	628, 630	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4- хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-4-она трет-бутил-пиперазин-1- карбоксилата
	трет-Бутил-3- (5- (4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4, 7-дигидро-3Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-2- ил) -3, 7-диазабицикло [4. 2. 0] октан-7- карбоксилат	654, 656	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5- (4- хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-7- ((2- (триметилсилил) -этокси) метил) -3, 7-дигидро-4Н-пирроло [2, 3- d] пириимидин-4-она трет-бутил-3, 7-диазабицикло-[4. 2. 0] октан-7- карбоксилата

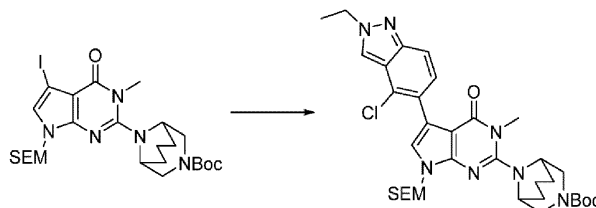
[illegible]

	рац-трет-Бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил) карбамат	654, 656	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и рац-трет-бутил((1S,4S,7S)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил) карбамата
	трет-Бутил-((3S,4S)-1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-4-фторпирролидин-3-ил) карбамат	646, 648	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил((3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил) карбамата
	трет-Бутил-(1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил) карбамат	664, 666	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-(4,4-дифторпирролидин-3-ил) карбамата
	трет-Бутил-(S)-(1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил) карбамат	642, 644	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-(S)-(3-метилпирролидин-3-ил) карбамата
	трет-Бутил-(R)-(1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3-метилпирролидин-3-ил) карбамат	642, 644	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-(R)-(3-метилпирролидин-3-ил) карбамата
	трет-Бутил-((3R,4R)-1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-4-метилпирролидин-3-ил) карбамат	642, 644	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил((3R,4R)-4-метилпирролидин-3-ил) карбамата

	трет-Бутил-((3R,4S)-1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-4-метилпирролидин-3-ил)карбамат	642, 644	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-она и трет-бутил((3R,4S)-4-метилпирролидин-3-ил)карбамата
	трет-Бутил-(1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-3-(гидроксиметил)пирролидин-3-ил)карбамат	658, 660	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-она и трет-бутил-(3-(гидроксиметил)-пирролидин-3-ил)карбамата
	2-((3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он	612, 614	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-она и дигидрохлорида (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амин
	трет-Бутил-(R)-((1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамат	642, 644	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-она и трет-бутил-(S)-(пирролидин-3-илметил)карбамата
	трет-Бутил-(3-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамат	640, 642	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-она и трет-бутил-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-1-ил)карбамата
	трет-Бутил-(3-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамат	640, 642	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-она и трет-бутил-(3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)карбамата

	трет-Бутил- (S)-((1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)пирролидин-3-ил)метил)карбамат	642, 644	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-(R)-(пирролидин-3-илметил)карбамата
	трет-Бутил-((1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-4-метоксиперидин-4-ил)метил)карбамат	686, 688	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-((4-метоксиперидин-4-ил)метил)карбамат
	трет-Бутил-((1-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-4-фторпиперидин-4-ил)метил)карбамат	674, 676	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и трет-бутил-((4-фторпиперидин-4-ил)метил)карбамата
	Бензил-((1S,2R,3S,5R)-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат	720, 722	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и бензил-((1S,2S,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбаматп
	Бензил-((1R,2S,3R,5S)-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат	720, 722	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и бензил-((1R,2R,3R,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбаматп
	Бензил-((1S,2S,3S,5R)-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат	720, 722	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и бензил-((1S,2R,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата
	Бензил-((1R,2R,3R,5S)-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат	720, 722	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-она и бензил-((1R,2S,3R,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата

Общая методика 2: трет-бутил-9-(5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат.



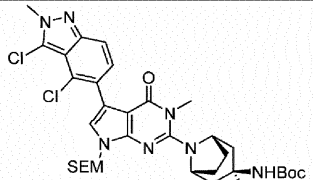
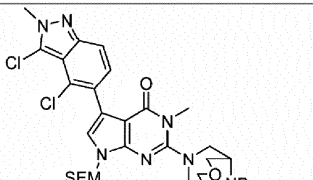
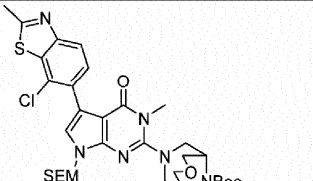
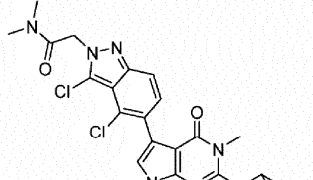
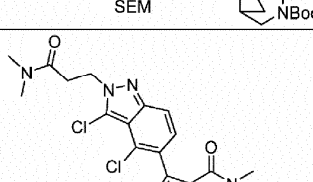
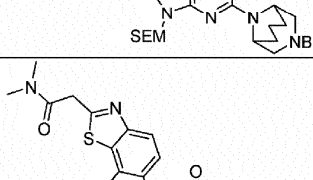
Смесь трет-бутил-9-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-триметилсилил)этокси)метил-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-3,9-диазацикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (500 мг, 0,794 ммоль), 4-хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола (365 мг, 1,19 ммоль), K_3PO_4 (337 мг, 1,58 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (64,8 мг, 0,0794 ммоль), 1,4-диоксан (8 мл) и воды (2 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (375 мг). МС: $[M+H]^+ = 682, 684$.

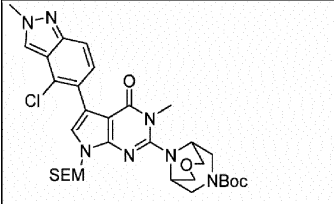
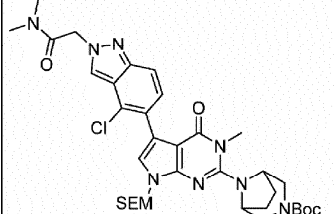
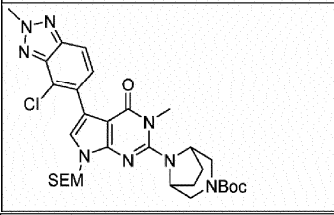
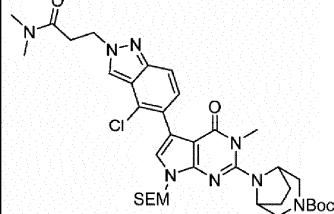
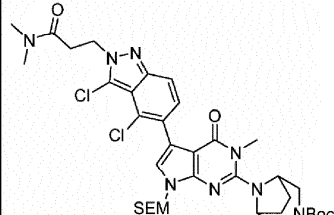
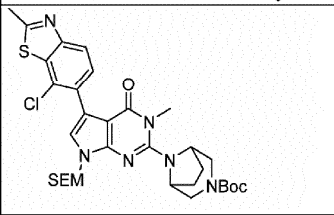
Соединения в табл. 6 ниже получали при использовании методик, аналогичных описанной в общей методике 2, начиная с подходящего замещенного, защищенного пирролопиримидинона и изменяя боронат или бороновую кислоту (синтезируемые, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

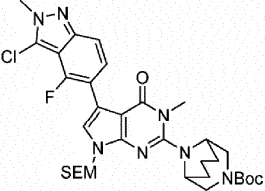
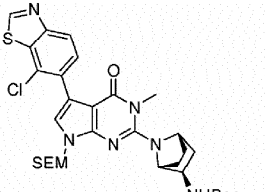
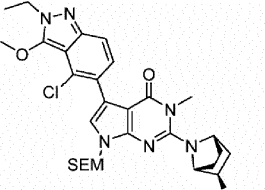
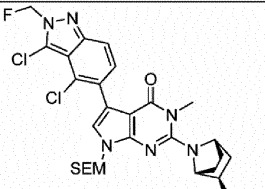
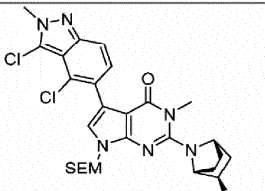
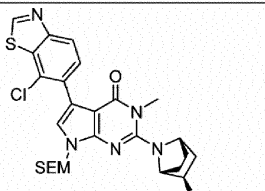
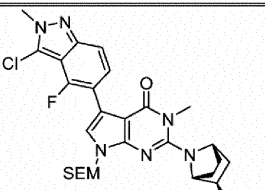
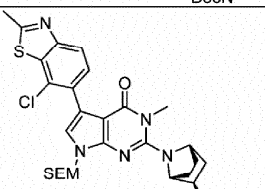
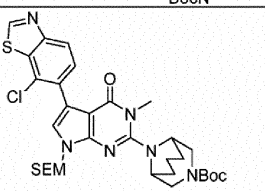
Таблица 6

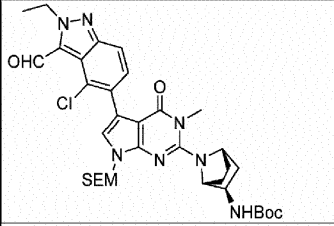
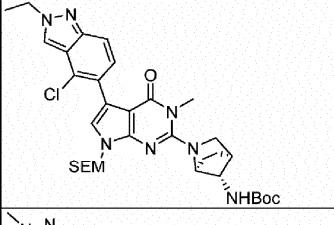
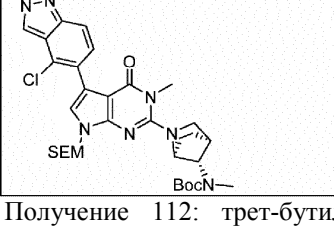
Соединение	Название соединения	MS: $[M+H]^+$ m/z	Методика
	трет-Бутил-(эндо-8-(3-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	634	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-Бутил-(эндо-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-(эндо-8-[5-(7-хлор-2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил]пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	669, 671	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-Бутил-(эндо-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил) бицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата и 7-хлор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензо[d]оксазола
	трет-Бутил-(эндо-8-(5-(7-хлор-2-этилбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	683, 685	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-Бутил-(эндо-8-(5-бromo-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата и 7-хлор-2-этил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензо[d]оксазола

[illegible]

	трет-Бутил- (эндо-8- (5- (3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4,7-дигидро-3Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил) -3-метил-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамат	716, 718	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил- (эндо-8- (5-иод-3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4,7-дигидро-3Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил) -3-метил-8-азабицикло [3.2.1] октан-3-ил) карбамата и 3,4-дихлор-2-метил-5- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -2Н-индазола
	трет-Бутил-7- (5- (3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4,7-дигидро-3Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил) -3-окса-7,9-диазабицикло [3.3.1] -нонан-9- карбоксилат	704, 706	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-7- [5-иод-3-метил-4-оксо-7- (2-триметилсилилэтоксиметил) -пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил] -3-окса-7,9-диазабицикло [3.3.1] -нонан-9- карбоксилата и 3,4-дихлор-2-метил-5- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -2Н-индазола
	трет-Бутил-7- (5- (7-хлор-2-метилбензо [d] тиазол-6-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4,7-дигидро-3Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил) -3-окса-7,9-диазабицикло [3.3.1] -нонан-9- карбоксилат	687, 689	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-7- [5-иод-3-метил-4-оксо-7- (2-триметилсилилэтоксиметил) -пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил] -3-окса-7,9-диазабицикло [3.3.1] -нонан-9- карбоксилата и 7-хлор-2-метил-6- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -1,3-бензотиазола
	трет-Бутил-9- (5- (3,4-дихлор-2- (2- (диметиламино) -2-оксоэтил) -2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4,7-дигидро-3Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил) -3,9-диазабицикло [3.3.1] -нонан-3- карбоксилат	773, 775	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании 2- (3,4-дихлор-5- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -2Н-индазол-2-ил) -N,N-диметилацетамида
	трет-Бутил-9- (5- (3,4-дихлор-2- (3- (диметиламино) -3-оксопропил) -2Н-индазол-5-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4,7-дигидро-3Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил) -3,9-диазабицикло [3.3.1] -нонан-3- карбоксилат	787, 789	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании 2- (3,4-дихлор-5- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) -2Н-индазол-2-ил) -N,N-диметилпропанамида
	трет-Бутил-9- (5- (7-хлор-2- (2- (диметиламино) -2-оксоэтил) бензо [d] тиазол-6-ил) -3-метил-4-оксо-7- ((2- (триметилсилил) этокси) метил) -4,7-дигидро-3Н-пирроло [2,3-d] пириимидин-2-ил) -3,9-диазабицикло [3.3.1] -нонан-3- карбоксилат	756, 758	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании 2- (7-хлор-6- (4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензо [d] тиазол-2-ил) -N,N-диметилацетамида

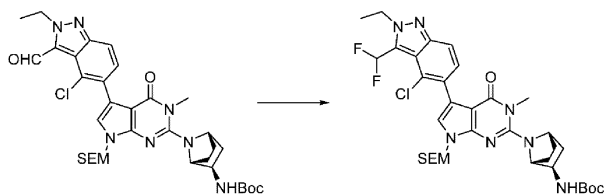
	трет-Бутил-9-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилат	670, 672	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-9-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-карбоксилата и 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-8-(5-(4-хлор-2-(2-(диметиламино)-2-оксоэтил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	725, 727	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и 2-(4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилацетамида
	трет-Бутил-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-бензо[d][1,2,3]триазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	655, 657	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-бензо[d][1,2,3]триазола
	трет-Бутил-8-(5-(4-хлор-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	739, 741	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и 3-(4-хлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилпропанамида
	трет-Бутил-8-(5-(3,4-дихлор-2-(3-(диметиламино)-3-оксопропил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	773, 775	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и 3-(3,4-дихлор-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилпропанамида
	трет-Бутил-8-(5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	671, 673	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиридин-2-ил)-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата и 7-хлор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

	трет-Бутил-9-(5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-3,9-диазабифцикло-[3.3.1]нонан-3-карбоксилат	686, 688	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-9-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-3,9-диазабифцикло-[3.3.1]нонан-3-карбоксилата и 3-хлор-4-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) карбамат	657, 659	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) карбамата и 7-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-2-этил-3-метокси-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) карбамат	698, 700	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) карбамата и 4-хлор-2-этил-3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(3,4-дихлор-2-(фторметил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) карбамат	706, 708	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) карбамата и 3,4-дихлор-2-(фторметил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) (метил) карбамат	702, 704	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) (метил)-карбамата и 3,4-дихлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) (метил) карбамат	671, 673	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) (метил)-карбамата и 7-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[c]тиазола
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) (метил) карбамат	686, 688	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) (метил)-карбамата и 3-хлор-4-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) (метил) карбамат	685, 687	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-7-азабифцикло-[2.2.1]гептан-2-ил) (метил)-карбамата и 7-хлор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола
	трет-Бутил-9-(5-(бензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-2-ил)-3,9-диазабифцикло-[3.3.1]нонан-3-карбоксилат	685, 687	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-9-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло-[2,3-д]пириимидин-2-ил)-3,9-диазабифцикло-[3.3.1]нонан-3-карбоксилата и 7-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола

	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-2-этил-3-формил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат	696, 698	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)-карбамата и 4-хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазол-3-карбальдегида
	рац-трет-Бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат	668, 670	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата и 4-хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола
	рац-трет-Бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)(метил)карбамат	668, 670	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)(метил)-карбамата и 2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола

Получение 112: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-3-(диформетил)-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат.

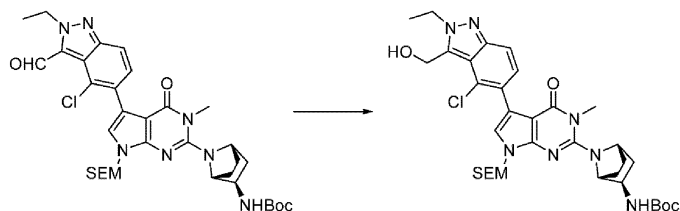
Хим. 148



К раствору трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-2-этила 3-формила 2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (220 мг, 0,32 ммоль) в 1,2-дихлорэтано (1,3 мл) добавляли трифторид бис(2-метоксиэтил)аминосеры (290 мг, 1,3 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. В смесь вливали нас. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Органический слой выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-80% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (54 мг). МС: [M+H]⁺=718, 720.

Получение 113: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-2-этил-3-(гидроксиметил)-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат.

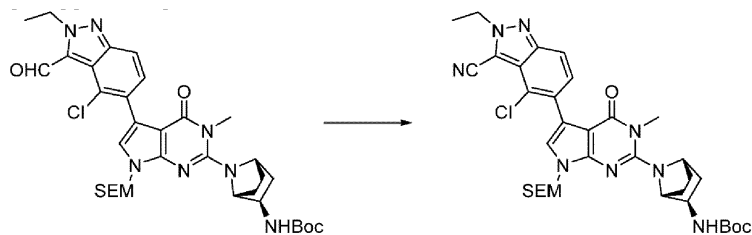
Хим. 149



К раствору трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-2-этил-3-формил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (240 мг, 0,34 ммоль) в метаноле (3,0 мл) добавляли борогидрид натрия (21 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. В смесь вливали нас. водн. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (215 мг). МС: [M+H]⁺=698, 700.

Получение 114: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-3-циано-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметил-силил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пириимидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат.

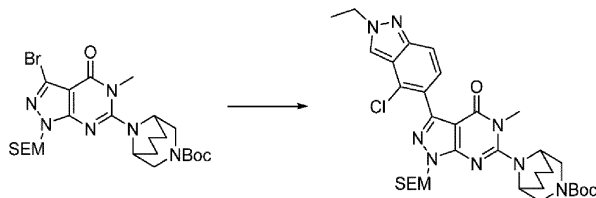
Хим. 150



К смеси трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-2 этила 3 формила 2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (314 мг, 0,45 ммоль) и карбонат натрия (75 мг, 0,71 ммоль) в этаноле (0,9 мл) добавляли гидроклорид гидросиламина (49 мг, 0,71 ммоль). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc, промывали водой и соевым раствором и выпаривали в вакууме. К остатку добавляли ацетонитрил (2,4 мл) и ацетат меди (II) (8,1 мг, 0,045 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч, а затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH-силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (245 мг). МС: [M+H]⁺=693, 695.

Общая методика 3: трет-бутил-9-(3-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат.

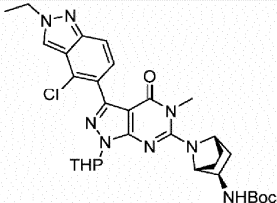
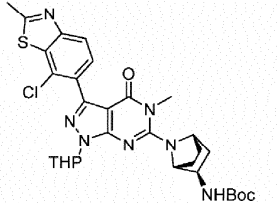
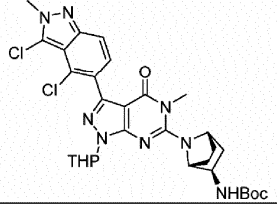
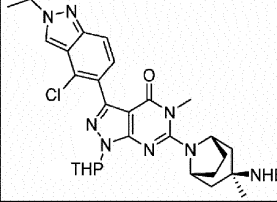
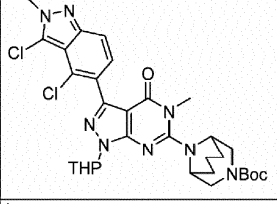
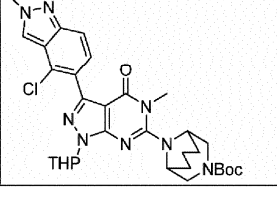
Хим. 151



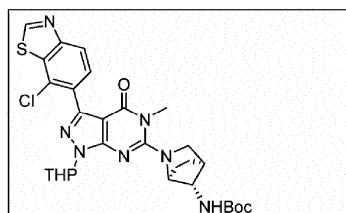
Смесь трет-бутил-9-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (300 мг, 0,475 ммоль), 4-хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола (315 мг, 1,02 ммоль), K₃PO₄ (327 мг, 1,54 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (41,9 мг, 0,0514 ммоль), 1,4-диоксана (6 мл) и воды (1,5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг). МС: [M+H]⁺=683, 685.

Соединения в табл. 7 ниже получали при использовании методик, аналогичных описанной в общей методике 3, начиная с подходящего замещенного, защищенного пиразолопиримидинона и изменяя боронат или бороновую кислоту (синтезируемые, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 7

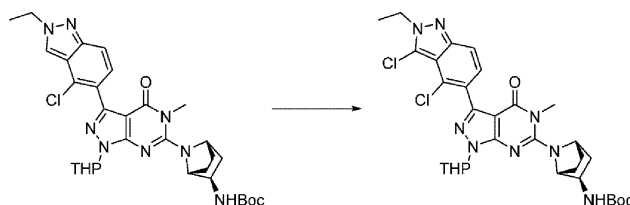
Соединение	Название соединения	MS: [M+H] ⁺ m/z	Методика
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) карбамат	623, 625	Получали, как в общей методике 3 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) карбамата
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) карбамат	626, 628	Получали, как в общей методике 3 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) карбамата и 7-хлор-2-метил-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил) бензо[d]тиазола
	трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) карбамат	643, 645	Получали, как в общей методике 3 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил) карбамата и 3,4-дихлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-(эндо-8-(3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	651, 653	Получали, как в общей методике 3 выше, при использовании трет-бутил-(эндо-8-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата и 4-хлор-2-этил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-9-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат	657, 659	Получали, как в общей методике 3 выше, при использовании трет-бутил-9-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата и 3,4-дихлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола
	трет-Бутил-9-(3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилат	623, 625	Получали, как в общей методике 3 выше, при использовании трет-бутил-9-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-3-карбоксилата и 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола

[illegible]

	рац-трет-Бутил-((1S,4S,7S)-2-(3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-4-оксо-1-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,5-дигидро-1Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат	612, 614	Получали, как в общей методике 3 выше, при использовании рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата и 7-хлор-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[d]тиазола
---	---	----------	---

Получение 115: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-дихлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат.

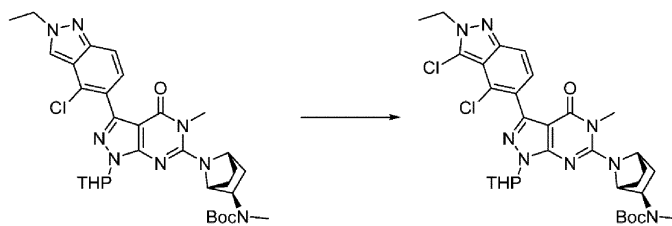
Хим. 152



К раствору трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (140 мг, 0,225 ммоль) в ДМФА (1,4 мл) добавляли NCS (36 мг, 0,270 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ и обрабатывали NCS (15 мг, 0,112 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой (×3) и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 50-80% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг). МС: [M+H]⁺=657, 659.

Получение 116: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-дихлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамат.

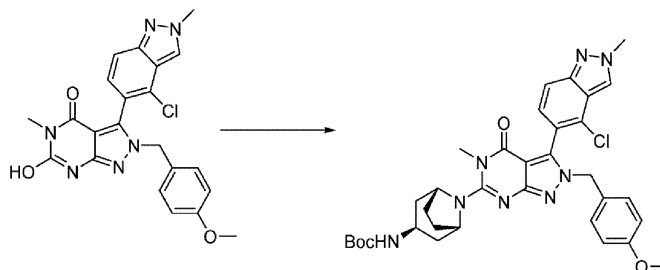
Хим. 153



К раствору трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамата (177 мг, 0,278 ммоль) в ДМФА (1,4 мл) добавляли NCS (55,6 мг, 0,417 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 мин, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой (×3) и солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 40-80% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (115 мг). МС: [M+H]⁺=671, 673.

Общая методика 4: трет-бутил-N-[эндо-8-[3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат.

Хим. 154

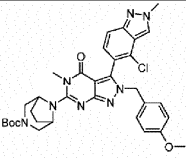
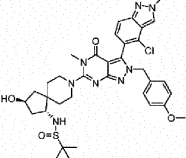
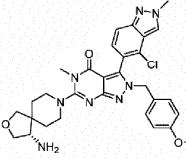
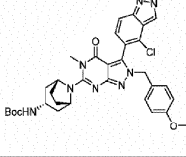
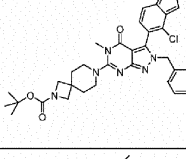
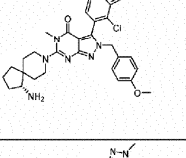
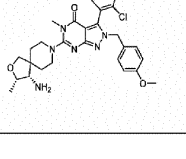


DBU (0,0677 мл, 0,45 ммоль) по каплям добавляли при температуре окружающей среды к 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пирозоло[3,4-д]пиримидин-4-ону (135 мг, 0,3 ммоль) и RuBOP (172 мг, 0,33 ммоль) в ДМФА (2,5 мл). Смесь переме-

шивали в течение 10 мин, затем обрабатывали трет-бутил-N-(эндо-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбаматом (102 мг, 0,45 ммоль). Смесь оставляли с перемешиванием на ночь в течение 20 ч - оставалось некоторое количество исходного соединения. Смесь обрабатывали водой (40 мл). Затем тонкий осадок экстрагировали в EtOAc (50 мл), после чего органический слой промывали водой (2×20 мл), сушили (NaSO₄) и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г картридж, 0-100% EtOAc/изогексан) с получением указанного в заголовке соединения (128 мг, 0,19 ммоль, выход 65%) в виде прозрачного бесцветного стекла. МС: [M+H]⁺=659.

Соединения в табл. 8 ниже получали при использовании методик, аналогичных описанной в общей Методике 4, начиная с подходящего замещенного, защищенного пиразолопиримидинона и изменяя амин (синтезируемый, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

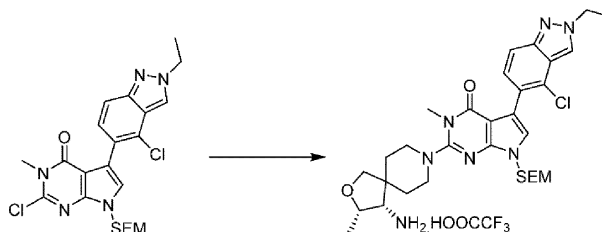
Таблица 8

Соединение	Название соединения	MS: [M+H] ⁺ m/z	Методика
	трет-Бутил-8-[3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	645	Получали, как в общей методике 4, при использовании 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)-метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и трет-бутил-3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата, при перемешивании 48 ч.
	N-[(1R,3S)-8-[3-(4-Хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид	707	Получали, как в общей методике 4, при использовании 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)-метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и N-[(1R,3S)-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида, при перемешивании 24 ч при комнатной температуре, 24 ч при 40°C и 24 ч при 50°C.
	6-[(4S)-4-Амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	589	Получали, как в общей методике 4, из 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и дигидрохлорида (S)-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина при использовании 3,5 экв. DBU и при перемешивании в течение 2 ч.
	трет-Бутил-N-[экзо-8-[3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат	659	Получали, как в общей методике 4, при использовании 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)-метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и трет-бутил-N-(экзо-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата.
	трет-Бутил-7-[3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-2,7-диазааспиро[3.5]нонан-2-карбоксилат	659	Получали, как в общей методике 4, при использовании 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)-метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и трет-бутил-2,7-диазааспиро[3.5]нонан-2-карбоксилата при перемешивании в течение 48 ч.
	6-[(1R)-1-Амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	587	Получали, как в общей методике 4, из 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и дигидрохлорида (R)-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина при использовании 3,5 экв. DBU.
	6-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	603	Получали, как в общей методике 4, из 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и дигидрохлорида (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина при использовании 4,5 экв. DBU.

	6-[(1R,3R)-1-Амино-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	605	Получали, как в общей методике 4, из 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и дигидрохлорида (1R,3R)-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-1-амина при использовании 4,5 экв. DBU.
	трет-Бутил-7-[3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат	661	Получали, как в общей методике 4, из 3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и трет-бутил 3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата.
	трет-Бутил-7-[3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилат	695	Получали, как в общей методике 4, из 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и трет-бутил 3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-карбоксилата.
	6-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	637	Получали, как в общей методике 4, из 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и дигидрохлорида (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина при использовании 4,5 экв. DBU.
	6-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	617	Получали, как в общей методике 4, из 3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-6-гидрокси-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она и дигидрохлорида (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина при использовании 4,5 экв. DBU.

Общая методика 5: 2-[(3S,4S)-4-Амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он.

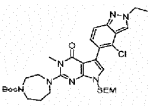
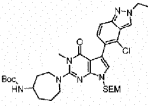
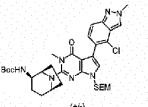
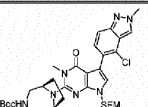
Хим. 155



Смесь 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-она (250 мг, 0,51 ммоль), дигидрохлорида (3S,4S)-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-4-амина (148 мг, 0,61 ммоль) и триэтиламина (0,21 мл, 1,52 ммоль) в NMP (1 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Охлажденные до температуры окружающей среды и разделенные между EtOAc и водой, фазы разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc. Объединенные органические фазы промывали 50% нас. соевым раствором, затем соевым раствором, сушили (MgSO₄+гидрофобный фильтр) и выпаривали. Остаток очищали с помощью обращено-фазовой хроматографии на силикагеле C18, элюировали 5-100% MeCN/H₂O с добавкой 0,1% ТФУ, с получением указанного в заголовке соединения в виде соли ТФУ (256 мг, 0,346 ммоль, 68%). ¹Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ: 8,48 (1H, c), 7,98 (3H, c), 7,54 (1H, дд), 7,31 (1H, д), 7,25 (1H, c), 5,48 (2H, c), 4,50 (2H, к), 4,29-4,18 (1H, м), 3,70-3,66 (1H, м), 3,62 (2H, т), 3,53-3,33 (7H, м), 3,03-2,73 (2H, м), 1,98-1,86 (2H, м), 1,82-1,77 (1H, м), 1,66 (1H, д), 1,53 (3H, т), 1,24 (3H, д), 0,93-0,82 (2H, м), 0,02-0,08 (9H, м). МС: [M+H]⁺=626.

Соединения в табл. 9 ниже получали при использовании методик, аналогичных описанной в общей методике 5, начиная с подходящего замещенного, защищенного пирролопиримидинона и изменяя амин (синтезируемый, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 9

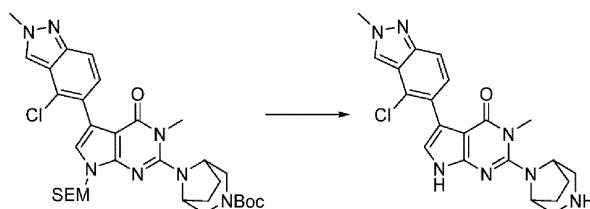
Соединение	Название соединения	MS: [M+H] ⁺ m/z	Методика
	трет-Бутил-4-[5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-([2-(триметилсилил)этокси]-метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил]-1,4-дизаепан-1-карбоксилат	656	Получали, как в общей методике 5, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-([2-(триметилсилил)этокси]метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-она и трет-бутил-1,4-дизаепан-1-карбоксилата, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле.
	трет-Бутил-N-([1-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-([2-(триметилсилил)этокси]метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил]азепан-4-ил)карбамат	670	Получали, как в общей методике 5, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-([2-(триметилсилил)этокси]метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-она и трет-бутил-N-азепан-4-ил)карбамата, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле.
	рац-трет-Бутил-N-((1R,2R,5R)-8-((5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-([2-(триметилсилил)этокси]метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамат	668	Получали, как в общей методике 5, из 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-([2-(триметилсилил)этокси]метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-она и рац-трет-бутил-N-((1R,2R,5S)-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)карбамата при использовании DIPEA и нагревании в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле.
	рац-трет-Бутил-((1R,6S)-9-((5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-([2-(триметилсилил)этокси]метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-3,9-дизабицикло[4.2.1]нонан-3-карбоксилат	668	Получали, как в общей методике 5, из 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-([2-(триметилсилил)этокси]метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-она и рац-трет-бутил-((1R,6S)-3,9-дизабицикло[4.2.1]нонан-3-карбоксилата при использовании DIPEA и нагревании в течение 16 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле.

Общие методики получения соединений формулы (I)

Следующие методики являются иллюстративными для общих методов, используемых при получении примеров 1-135, перечисленных в табл. 10 ниже.

Метод 1: 2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он.

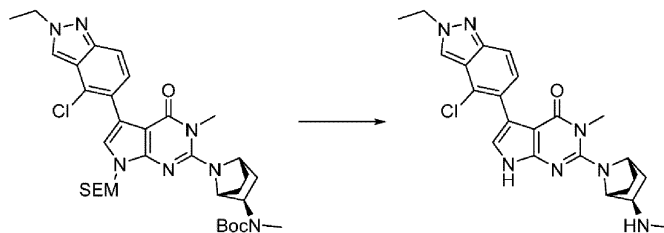
Хим. 156



К раствору трет-бутил-8-((5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата (140 мг, 0,214 ммоль) в CHCl₃ (2 мл) добавляли ТФУ (2 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 3 ч и выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в MeOH (4 мл). Добавляли 4М NaOH (1 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч, вливали в воду и экстрагировали CHCl₃-MeOH. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле NH (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/CHCl₃). Фракцию выпаривали в вакууме и очищали с помощью б-ВЭЖХ. Фракцию подщелачивали нас. NaHCO₃ и экстрагировали CHCl₃-MeOH. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (24 мг).

Метод 2: 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он.

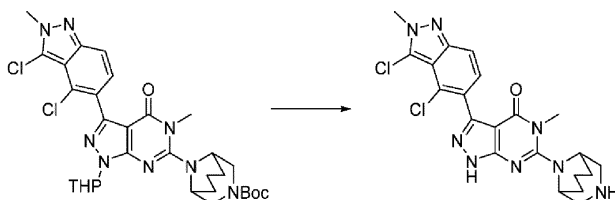
Хим. 157



Смесь трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло-[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамата (150 мг, 0,219 ммоль) и ТФУ (3 мл) перемешивали при КТ в течение 2 ч и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле NH (градиентное элюирование, 0-15% MeOH/CHCl₃). Остаток растворяли в MeOH (3 мл). Этилендиамин (0,2 мл, 2,99 ммоль) добавляли при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и выпаривали в вакууме. После выпаривания остаток очищали с помощью б-ВЭЖХ. Полученные фракции пропускали через Vari-Pure и выпаривали в вакууме. Полученное твердое вещество суспендировали в EtOAc-гексане. Осадок собирали и сушили при 60°C при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (48 мг).

Метод 3: 6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пироло[3,4-*d*]пиримидин-4-он.

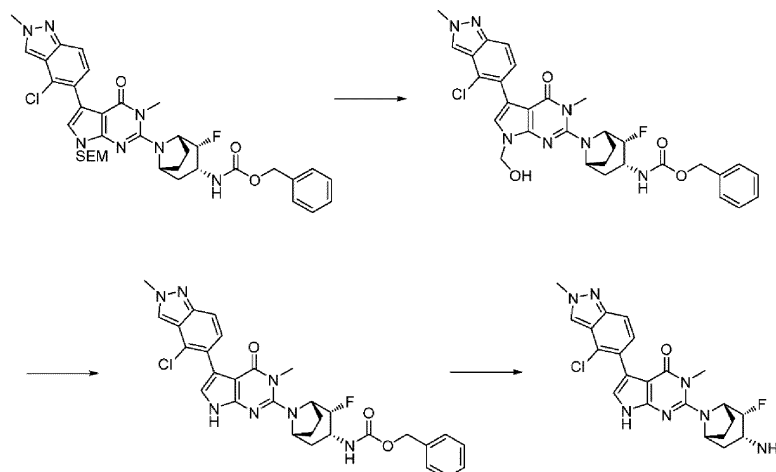
Хим. 158



К смеси трет-бутил-9-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пироло[3,4-*d*]пиримидин-6-ил)-3,9-диазабицикло-[3.3.1]нонан-3-карбоксилата (120 мг, 0,182 ммоль) в MeOH (1 мл) добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (2 мл, 8 ммоль) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 2 ч и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью б-ВЭЖХ. Полученные фракции пропускали через Vari-Pure и выпаривали в вакууме. Полученное твердое вещество суспендировали в EtOAc-гексане. Осадок собирали и сушили при 60°C при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (38 мг).

Метод 4: рац-2-((1S,2R,3R,5R)-3-Амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

Хим. 159



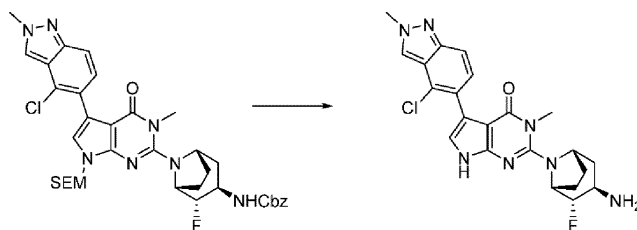
К раствору рац-бензил-((1S,2R,3R,5R)-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (129 мг, 0,179 ммоль) в CHCl₃ (0,5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 6 ч и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/CHCl₃). Фракцию выпаривали в вакууме с получением рац-бензил-((1S,2R,3R,5R)-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-(гидроксиметил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (106 мг, 0,17 ммоль, выход 95%).

Остаток (106 мг, 0,17 ммоль) растворяли в MeOH (0,40 мл) и ТГФ (0,40 мл). Этилендиамин (0,2 мл, 2,99 ммоль) добавляли при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле NH (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/CHCl₃). Фракцию выпаривали в вакууме с получением рац-бензил-((1S,2R,3R,5R)-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата (97 мг, 0,16 ммоль, выход 96%).

К суспензии остатка (97 мг, 0,16 ммоль), триэтилсилана (0,42 мл, 2,6 ммоль), триэтиламина (0,073 мл, 0,52 ммоль) в CH₂Cl₂ (2,0 мл) добавляли ацетат палладия (II) (18 мг, 0,082 ммоль) при КТ под атмосферой N₂ и перемешивали суспензию при КТ в течение 2,5 ч. Твердое вещества удаляли с помощью фильтрации через слой целита. Фильтрат выпаривали с получением неочищенного маслянистого твердого вещества, которое очищали с помощью колоночной хроматографией на NH силикагеле (градиентное элюирование, 0-15% MeOH/CHCl₃) с получением неочищенного маслянистого твердого вещества. Неочищенное маслянистое твердое вещество очищали с помощью 6-ВЭЖХ. Полученные фракции выпаривали и почти досуха выпаренный остаток подщелачивали 1N NaOH и экстрагировали CHCl₃ с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 0,059 ммоль, выход 36%).

Метод 5: 2-((1R,2S,3R,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

Хим. 160

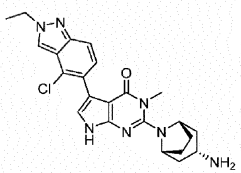
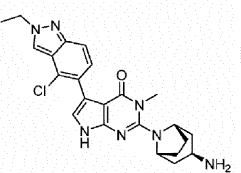
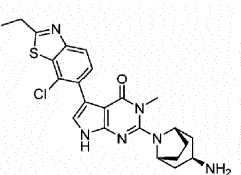
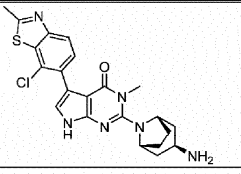
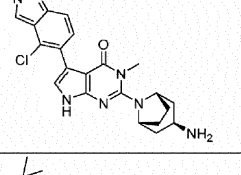
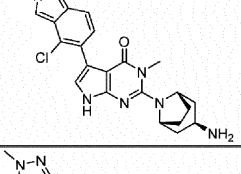
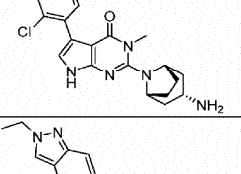
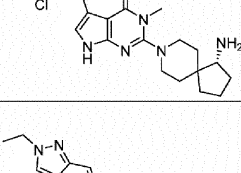
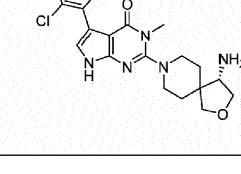


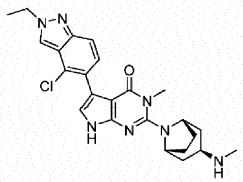
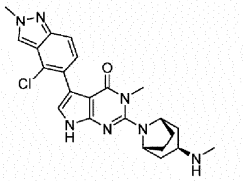
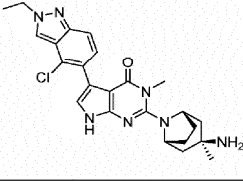
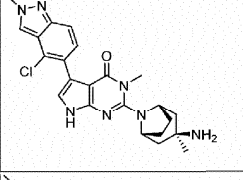
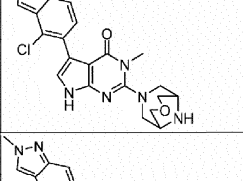
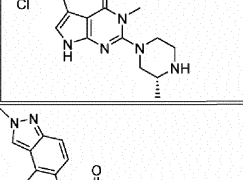
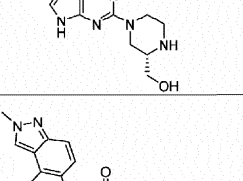
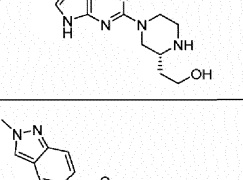
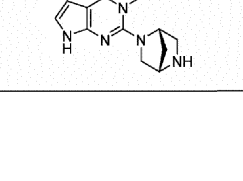
Бензил-((1R,2S,3R,5S)-8-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат (61 мг, 0,085 ммоль) растворяли в метансульфоновой кислоте (1,0 мл) и перемешивали в течение 3 ч при КТ. Смесь вливали в насыщенный водн. NaHCO₃ при 0°C и экстрагировали CHCl₃. Органический слой выпаривали в вакууме. Остаток растворяли в ТГФ (1 мл). К смеси добавляли 5M водн. NaOH (0,085 мл, 0,43 ммоль) при 0°C и перемешивали в течение 1 ч при КТ. Смесь выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг).

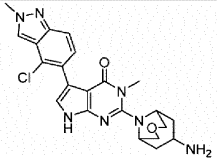
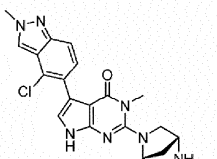
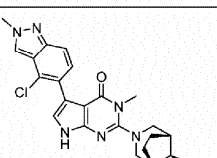
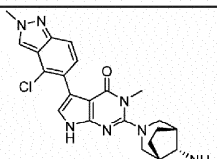
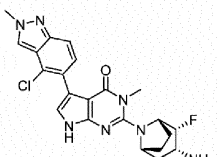
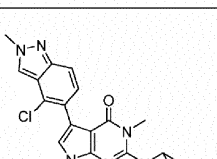
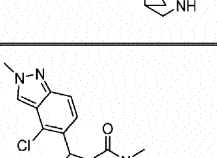
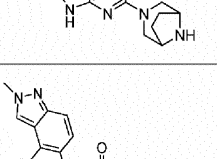
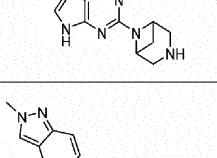
Таблица 10

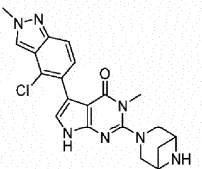
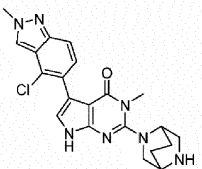
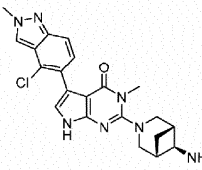
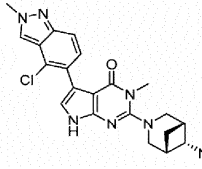
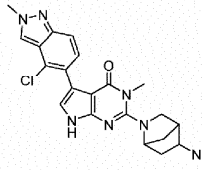
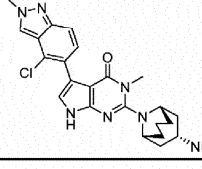
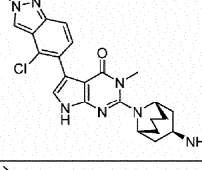
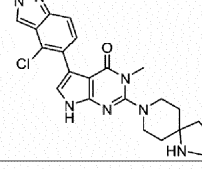
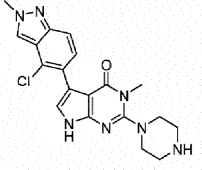
Примеры 1-135

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	MS: [M+H] ⁺ m/z	Метод
1		2-((3,8-дизабицикло-[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,64 (1H, шс), 8,40 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,96 (1H, д, J=2,2 Гц), 4,19 (3H, с), 3,98 (2H, шс), 3,46 (3H, с), 2,99-2,96 (2H, м), 2,66-2,63 (2H, м), 1,97-1,80 (4H, м).	424, 426	1
2		2-((4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 8,52 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,06 (1H, с), 4,54 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,43 (3H, с), 3,24-3,17 (2H, м), 3,08-2,99 (2H, м), 1,66-1,56 (5H, м), 1,46-1,39 (2H, м), 1,09 (2H, д, J=6,1 Гц), 0,98 (3H, с).	454, 456	2
3		2-((4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,75 (1H, шс), 8,45 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,00 (1H, с), 4,48 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,37 (3H, с), 3,21-3,16 (2H, м), 3,11-3,05 (2H, м), 1,63-1,43 (7H, м), 1,11 (3H, с).	440, 442	2

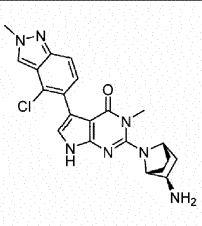
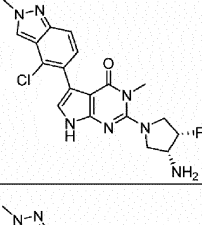
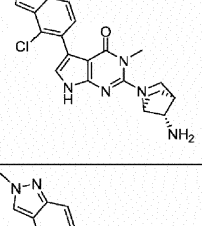
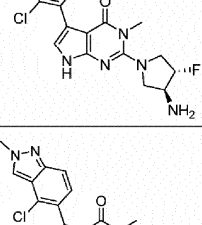
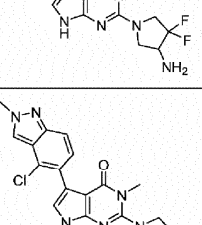
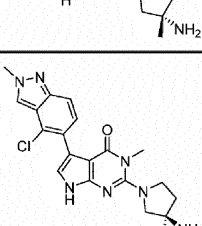
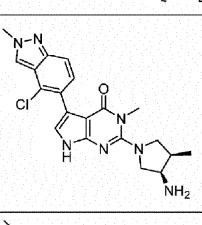
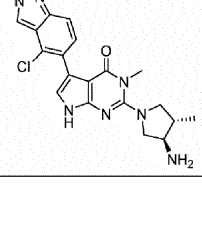
4		2-(экзо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,64 (1H, шс), 8,45 (1H, с), 7,49 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 6,94 (1H, с), 4,48 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 4,11 (2H, шс), 3,43 (3H, с), 3,06-2,94 (1H, м), 2,04-1,92 (2H, м), 1,85-1,78 (2H, м), 1,71-1,63 (2H, м), 1,56-1,46 (6H, м).	452, 454	1
5		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,61 (1H, шс), 8,44 (1H, с), 7,49 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 6,94 (1H, с), 4,48 (2H, к, $J=7,3$ Гц), 4,12-4,05 (2H, м), 3,41 (3H, с), 2,27-2,22 (2H, м), 2,17-2,09 (2H, м), 2,00-1,92 (2H, м), 1,59-1,50 (7H, м).	452, 454	1
6		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,67 (1H, с), 7,82 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,54 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,98 (1H, с), 4,06 (2H, шс), 3,38 (3H, с), 3,13 (2H, к, $J=7,6$ Гц), 2,24-2,19 (2H, м), 2,13-2,08 (2H, м), 1,93-1,92 (3H, м), 1,56-1,52 (3H, м), 1,37 (3H, т, $J=7,6$ Гц).	469, 471	1
7		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,81 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,56 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,99 (1H, с), 4,16-4,03 (1H, м), 3,42-3,32 (5H, м), 2,82 (3H, с), 2,29-2,19 (1H, м), 2,18-2,07 (2H, м), 2,02-1,89 (2H, м), 1,65-1,50 (2H, м).	455, 457	1
8		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,63 (1H, шс), 8,40 (1H, с), 7,49 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,32 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 6,96 (1H, с), 4,19 (3H, с), 4,08-4,00 (2H, шс), 3,41 (3H, с), 2,24-2,19 (2H, м), 2,15-2,06 (2H, м), 2,05-1,97 (3H, м), 1,61-1,55 (3H, м).	438, 440	1
9		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(2-(трет-бутил)-4-хлор-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (CDCl $_3$) δ : 8,58 (1H, шс), 8,09 (1H, с), 7,64 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,45 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 6,89 (1H, шс), 4,09 (2H, шс), 3,54 (3H, с), 3,44 (1H, шс), 2,40-2,25 (2H, м), 2,20-2,06 (4H, м), 1,73 (9H, с), 1,62 (2H, шд, $J=13,9$ Гц).	480, 482	1
10		2-(экзо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,74-11,56 (1H, м), 8,38 (1H, с), 7,47 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 6,95 (1H, с), 4,23-4,15 (6H, м), 3,42 (3H, с), 2,09-1,64 (8H, м).	438, 440	1
11		(R)-2-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,45 (1H, с), 7,50 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,01 (1H, с), 4,48 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 3,39 (3H, с), 3,35-3,27 (1H, м), 2,88-2,83 (2H, м), 2,73-2,71 (1H, м), 1,88-1,50 (10H, м), 1,39-1,15 (5H, м).	480, 482	1
12		(S)-2-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,77 (1H, шс), 8,45 (1H, с), 7,50 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 7,01 (1H, с), 4,48 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 3,97-3,93 (1H, м), 3,70-3,68 (1H, м), 3,60-3,58 (1H, м), 3,40 (3H, с), 3,32-3,24 (1H, м), 3,18-3,13 (1H, м), 3,09-3,06 (1H, м), 2,90-2,83 (2H, м), 1,84-1,69 (4H, м), 1,60-1,45 (5H, м).	482, 484	1

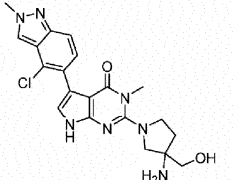
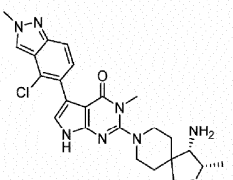
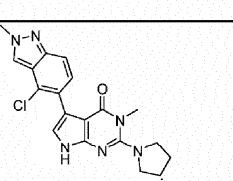
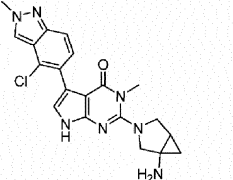
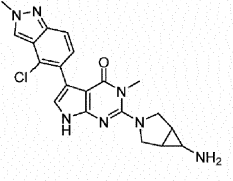
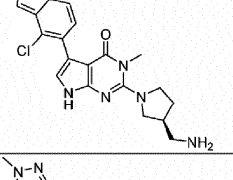
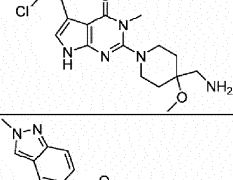
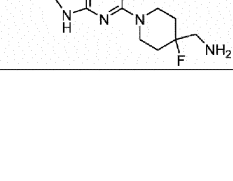
13		5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-2-(эндо-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,61 (1H, шс), 8,44 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,94 (1H, с), 4,48 (2H, к, J=7,3 Гц), 4,07 (2H, шс), 3,42 (3H, с), 2,78-2,74 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,11-2,03 (4H, м), 1,93-1,92 (2H, м), 1,75-1,71 (2H, м), 1,52 (3H, т, J=7,3 Гц).	466, 468	1
14		5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-2-(эндо-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,61 (1H, шс), 8,40 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=4,9 Гц), 7,32 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,95 (1H, с), 4,19 (3H, с), 4,08 (2H, шс), 3,42 (3H, с), 2,82-2,80 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,14-2,03 (4H, м), 1,97-1,89 (2H, м), 1,77-1,70 (2H, м).	452, 454	1
15		2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,57 (1H, с), 8,42 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,92 (1H, с), 4,47 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,08 (2H, шс), 3,40 (3H, с), 2,29-2,23 (2H, м), 1,94-1,85 (4H, м), 1,64-1,58 (2H, м), 1,51 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,09 (3H, с).	466, 468	1
16		2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,57 (1H, шс), 8,39 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,94 (1H, с), 4,19 (3H, с), 4,09 (2H, шс), 3,41 (3H, с), 2,34-2,27 (2H, м), 1,93-1,86 (4H, м), 1,67-1,59 (2H, м), 1,47-1,35 (1H, м), 1,09 (3H, с).	452, 454	1
17		2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,77 (1H, шс), 8,41 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,01 (1H, с), 4,19 (3H, с), 3,96-3,79 (4H, м), 3,54-3,43 (5H, м), 3,23-3,14 (2H, м), 2,87-2,80 (2H, м).	440, 442	1
18		(R)-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,80 (1H, шс), 8,40 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,02 (1H, с), 4,19 (3H, с), 3,41-3,22 (5H, м), 2,97-2,65 (4H, м), 2,46-2,36 (1H, м), 1,01 (3H, д, J=6,0 Гц).	412, 414	1
19		(S)-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-(гидроксиметил)пиперазин-1-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,77 (1H, шс), 8,39 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,01 (1H, с), 4,18 (3H, с), 3,39 (3H, с), 3,39-3,21 (4H, м), 3,06-2,72 (4H, м), 2,65-2,52 (1H, м).	428, 430	2
20		(R)-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-2-(3-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,79 (1H, шс), 8,39 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,02 (1H, с), 4,18 (3H, с), 3,39 (3H, с), 3,39-3,21 (4H, м), 3,07-2,98 (2H, м), 2,94 (1H, т, J=10,8 Гц), 2,81 (1H, т, J=10,4 Гц), 2,58 (1H, т, J=11,5 Гц), 1,63-1,51 (2H, м).	442, 444	2
21		2-((1S,4S)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,54 (1H, шс), 8,39 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,91 (1H, с), 4,43 (1H, шс), 4,20 (3H, с), 3,67-3,61 (2H, м), 3,33-3,30 (4H, м), 3,19-3,14 (1H, м), 2,91-2,85 (1H, м), 1,77-1,73 (1H, м), 1,65-1,62 (1H, м).	410, 412	1

22		2-((1R,4R)-2,5- дизабацикло[3.3.1]нонан-9- ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н- индазол-5-ил)-3-метил-3,7- дигидро-4Н-пирроло[2,3- d]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,74 (1Н, шс), 8,38 (1Н, с), 7,52-7,26 (2Н, м), 6,97 (1Н, с), 4,18 (3l-1, с), 4,01-3,08 (9Н, м), 2,18- 2,01 (4Н, м).	454, 456	2
23		2-((1R,4R)-2,5- дизабацикло[2.2.1]гептан- 2-ил)-5-(4-хлор-2-метил- 2Н-индазол-5-ил)-3-метил- 3,7-дигидро-4Н- пирроло[2,3-d]пиридин-4- он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,54 (1Н, шс), 8,39 (1Н, с), 7,48 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1Н, д, J=8,8 Гц), 6,91 (1Н, с), 4,43 (1Н, шс), 4,20 (3Н, с), 3,67- 3,61 (2Н, м), 3,33-3,30 (4Н, м), 3,19-3,14 (1Н, м), 2,91-2,85 (1Н, м), 1,77-1,73 (1Н, м), 1,65- 1,62 (1Н, м).	410,412	1
24		2-(экзо-8-амино-3- азабацикло[3.2.1]октан-3- ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н- индазол-5-ил)-3-метил-3,7- дигидро-4Н-пирроло[2,3- d]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,38 (1Н, с), 7,48 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,30 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,01 (1Н, с), 4,18 (3Н, с), 3,43 (3Н, с), 3,43-3,39 (1Н, м), 3,31-3,17 (4Н, м), 2,95 (2Н, д, J=11,6 Гц), 2,29-2,23 (2Н, м), 1,94- 1,74 (4Н, м).	438, 440	2
25		2-(эндо-8-амино-3- азабацикло[3.2.1]октан- 3-ил)-5-(4-хлор-2-метил- 2Н-индазол-5-ил)-3- метил-3,7-дигидро-4Н- пирроло[2,3-d]пиридин- 4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,69 (1Н, шс), 8,38 (1Н, с), 7,48 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,00 (1Н, с), 4,18 (3Н, с), 3,42 (3Н, с), 3,42- 3,36 (1Н, м), 3,15-3,00 (4Н, м), 2,13-2,06 (2Н, шс), 1,85-1,70 (4Н, м).	438, 440	1
26		рас-2-((1S,2R,3R,5R)-3- амино-2-фтор-8- азабацикло[3.2.1]октан- 8-ил)-5-(4-хлор-2-метил- 2Н-индазол-5-ил)-3- метил-3,7-дигидро-4Н- пирроло[2,3-d]пиридин- 4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,60 (1Н, с), 8,38 (1Н, с), 7,47 (1Н, дд, J=8,8, 0,9 Гц), 7,31 (1Н, д, J=8,8 Гц), 6,96-6,94 (1Н, м), 4,56-4,38 (2Н, м), 4,18 (3Н, с), 4,14-4,09 (1Н, м), 3,44 (3Н, с), 3,06- 2,89 (1Н, м), 2,07-1,92 (2Н, м), 1,89-1,79 (1Н, м), 1,77-1,57 (5Н, м).	456, 458	4
27		2-(3,9-дизабацикло- [3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4- хлор-2-метил-2Н-индазол- 5-ил)-3-метил-3,7- дигидро-4Н-пирроло[2,3- d]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,56 (1Н, шс), 8,39 (1Н, с), 7,48 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1Н, д, J=8,8 Гц), 6,94 (1Н, с), 4,19 (3Н, с), 3,65 (2Н, шс), 3,34- 3,32 (4Н, м), 3,27-3,25 (1Н, м), 2,92-2,88 (2Н, м), 2,80-2,70 (1Н, м), 2,16-2,10 (2Н, м), 1,76- 1,71 (2Н, м), 1,62-1,55 (1Н, м).	438, 440	1
28		2-(3,8-дизабацикло- [3.2.1]октан-3-ил)-5-(4- хлор-2-метил-2Н-индазол- 5-ил)-3-метил-3,7- дигидро-4Н-пирроло[2,3- d]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,81 (1Н, шс), 8,39 (1Н, с), 7,48 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,30 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,02 (1Н, с), 4,18 (3Н, с), 3,72 (2Н, шс), 3,42 (3Н, с), 3,21 (2Н, д, J=12,3 Гц), 3,09 (2Н, д, J=12,1 Гц), 2,02-1,95 (2Н, м), 1,86-1,78 (2Н, м).	424, 426	1
29		2-(3,6-дизабацикло- [3.1.1]гептан-6-ил)-5- (4-хлор-2-метил-2Н- индазол-5-ил)-3-метил- 3,7-дигидро-4Н- пирроло[2,3-d]пиридин- 4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,55 (1Н, шс), 8,39 (1Н, с), 7,48 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1Н, д, J=8,8 Гц), 6,93 (1Н, с), 4,48 (2Н, д, J=6,2 Гц), 4,19 (3Н, с), 3,68-3,41 (2Н, м), 3,28 (3Н, с), 3,08 (2Н, д, J=12,1 Гц), 2,79-2,72 (1Н, м), 1,84 (1Н, д, J=8,8 Гц).	410,412	1
30		2-(3,9-дизабацикло- [3.3.1]нонан-3-ил)-5-(4- хлор-2-метил-2Н-индазол- 5-ил)-3-метил-3,7- дигидро-4Н-пирроло[2,3- d]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,77 (1Н, шс), 8,40 (1Н, с), 7,49 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,02 (1Н, с), 4,19 (3Н, с), 3,46 (3Н, с), 3,39- 3,36 (2Н, м), 3,14-3,11 (2Н, м), 3,05-3,03 (2Н, м), 2,51-2,49 (1Н, м), 1,89-1,76 (4Н, м), 1,65- 1,58 (1Н, м).	438, 440	1

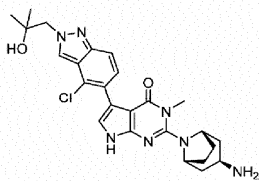
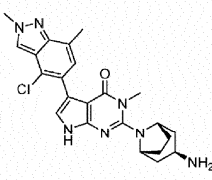
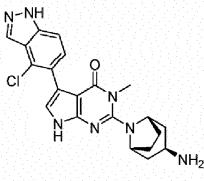
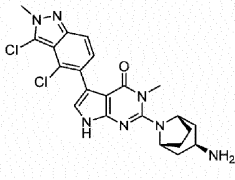
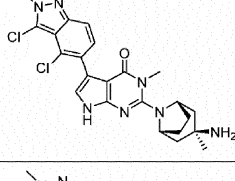
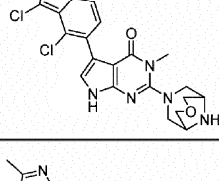
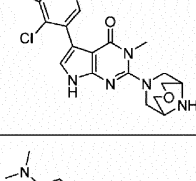
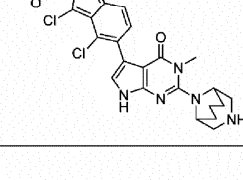
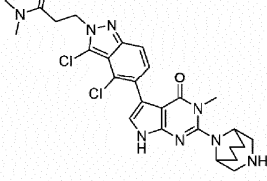
31		2-(3,6-диазабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,69 (1H, шс), 8,39 (1H, c), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,00 (1H, c), 4,19 (3H, c), 3,90 (2H, д, J=5,6 Гц), 3,83-3,73 (4H, м), 3,39 (3H, c), 2,63-2,56 (1H, м), 1,84 (1H, д, J=8,7 Гц).	410, 412	1
32		2-(2,5-диазабicyclo[2.2.2]октан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,56 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,93 (1H, c), 4,18 (3H, c), 3,78-3,74 (1H, м), 3,65 (1H, д, J=10,1 Гц), 3,53-3,45 (3H, м), 3,32 (1H, c), 3,30-3,27 (1H, м), 3,08 (1H, шс), 2,98 (1H, д, J=10,9 Гц), 2,28-2,13 (1H, м), 1,94-1,67 (3H, м).	424, 426	1
33		2-(экзо-6-амино-3-азабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,63 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,97 (1H, c), 4,18 (3H, c), 3,84 (2H, д, J=11,3 Гц), 3,62-3,59 (2H, м), 3,37 (3H, c), 3,18-3,15 (1H, м), 2,67-2,59 (1H, м), 2,34-2,29 (2H, м), 1,66-1,60 (1H, м).	424, 426	1
34		2-(эндо-6-амино-3-азабicyclo[3.1.1]гептан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,62 (1H, шс), 8,39 (1H, c), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,96 (1H, c), 4,18 (3H, c), 3,80-3,27 (7H, м), 2,44-2,39 (2H, м), 1,75-1,61 (1H, м), 1,46 (1H, д, J=9,0 Гц).	424, 426	1
35		2-(5-амино-2-азабicyclo[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,53 (1H, шс), 8,37 (1H, c), 7,48-7,45 (1H, м), 7,32 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,08 (1H, c), 4,23-4,14 (5H, м), 3,39-3,21 (5H, м), 2,65-2,60 (1H, м), 2,09-2,00 (1H, м), 1,82-1,59 (2H, м).	424, 426	1
36		2-(экзо-3-амино-9-азабicyclo[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,64 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,52-7,28 (2H, м), 6,94 (1H, c), 4,18 (3H, c), 4,00-3,87 (3H, м), 3,33 (3H, c), 2,17-1,59 (10H, м).	452, 454	2
37		2-(эндо-3-амино-9-азабicyclo[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,60 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,94 (1H, c), 4,18 (3H, c), 4,11-4,04 (2H, м), 3,31 (3H, c), 2,55-2,36 (1H, м), 2,12-1,76 (2H, м), 1,61-1,37 (6H, м).	452, 454	1
38		5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(1,8-дизааспиро[4.5]декан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,71 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,99 (1H, c), 4,18 (3H, c), 3,37 (3H, c), 3,21-3,14 (2H, м), 3,08-3,00 (2H, м), 2,85-2,81 (2H, м), 1,80-1,49 (8H, м).	452, 454	1
39		5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(пиперазин-1-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,78 (1H, c), 8,38 (1H, c), 7,46 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,99 (1H, c), 4,17 (3H, c), 3,36 (3H, c), 3,02-2,96 (4H, м), 2,86-2,78 (4H, м).	398, 400	2, После очистки с помощью 6-ВЭЖХ, полученные фракции подщелачивали нас. NaHCO ₃ и экстрагировали CHCl ₃ -MeOH. Органический слой сушили на безводном Na ₂ SO ₄ , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в EtOAc-гексане.

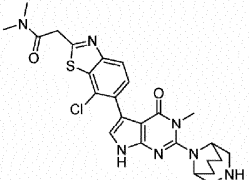
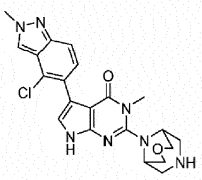
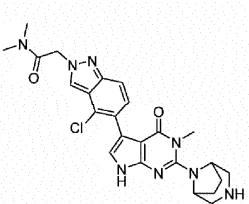
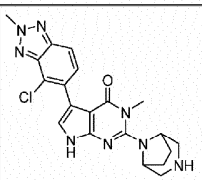
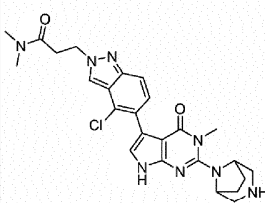
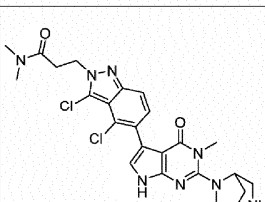
(1H, M),					
m) 2.58					

49		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабикалло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,62 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,93 (1H, c), 4,18 (3H, c), 4,15-4,10 (1H, м), 4,02-3,97 (1H, м), 3,50-3,42 (1H, м), 3,38 (3H, c), 2,34-2,07 (2H, м), 1,97-1,79 (1H, м), 1,78-1,60 (1H, м), 1,57-1,40 (1H, м), 0,91-0,83 (1H, м).	424, 426	1
50		2-((3R,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,52 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,91 (1H, д, J=2,3 Гц), 5,05-4,88 (1H, м), 4,18 (3H, c), 4,07-3,90 (1H, м), 3,56-3,35 (4H, м), 3,32 (3H, c), 1,77 (2H, шс).	416, 418	1
51		рац-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабикалло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,49 (1H, шс), 8,37 (1H, c), 7,46 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,88 (1H, c), 4,18 (3H, c), 3,84 (1H, c), 3,73-3,65 (1H, м), 3,28-3,23 (4H, м), 3,02 (1H, д, J=8,8 Гц), 2,15 (1H, c), 2,01-1,83 (3H, м), 1,74-1,49 (2H, м), 1,42-1,31 (1H, м).	424, 426	1
52		2-((3S,4S)-3-амино-4-фторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,52 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,92 (1H, д, J=2,2 Гц), 5,07-4,87 (1H, м), 4,22-3,99 (4H, м), 3,90-3,84 (1H, м), 3,62-3,40 (2H, м), 3,36 (3H, c), 3,16 (1H, д, J=10,7 Гц).	416, 418	1
53		2-(4-амино-3,3-дифторпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,66 (1H, шс), 8,41 (1H, c), 7,50 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,98 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,21 (3H, c), 3,98-3,88 (2H, м), 3,82-3,76 (1H, м), 3,69-3,59 (1H, м), 3,36 (3H, c), 3,33-3,27 (1H, м), 2,09-1,93 (2H, шс).	434, 436	1
54		(S)-2-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,47 (1H, шс), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,89 (1H, c), 4,20-4,16 (3H, м), 3,75-3,65 (2H, м), 3,53-3,43 (2H, м), 3,33 (3H, c), 3,30-3,13 (2H, м), 2,02-1,76 (4H, м), 1,22 (3H, c).	412, 414	1
55		(R)-2-(3-амино-3-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,50 (1H, шс), 8,40 (1H, c), 7,50 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,35 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,92 (1H, c), 4,21 (3H, c), 3,78-3,67 (1H, м), 3,56-3,45 (1H, м), 3,39-3,29 (4H, м), 3,20 (1H, д, J=10,1 Гц), 1,83-1,75 (4H, м), 1,25 (3H, c).	412, 414	1
56		2-((3R,4R)-3-амино-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,48 (1H, шс), 8,40 (1H, c), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,35 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,91 (1H, c), 4,21 (3H, c), 3,69 (1H, к, J=5,2 Гц), 3,47-3,28 (5H, м), 3,20-3,12 (2H, м), 2,26-2,13 (1H, м), 1,01 (1H, д, J=7,0 Гц).	412, 414	1
57		2-((3R,4S)-3-амино-4-метилпирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,55 (1H, шс), 8,40 (1H, c), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,92 (1H, c), 4,21 (3H, c), 3,61-3,51 (2H, м), 3,34 (3H, c), 3,28-3,17 (2H, м), 2,95-2,87 (1H, м), 1,92-1,76 (1H, м), 1,05 (3H, д, J=6,6 Гц).	412, 414	1

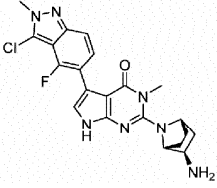
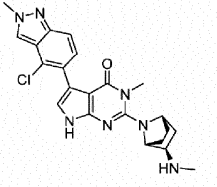
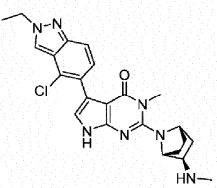
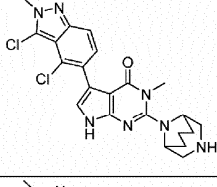
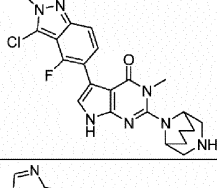
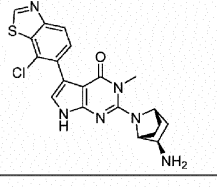
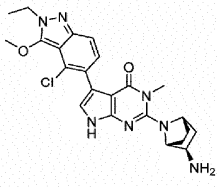
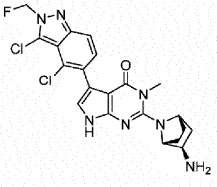
58		2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,47 (1H, шс), 8,37 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,89 (1H, с), 4,86 (1H, шс), 4,18 (3H, с), 3,76-3,67 (1H, м), 3,51-3,01 (8H, м), 1,93-1,83 (1H, м), 1,67-1,54 (1H, м).	428, 430	1
59		2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4,5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,74 (1H, шс), 8,40 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,01 (1H, д, J=2,0 Гц), 4,19 (3H, с), 4,09-4,02 (1H, м), 3,66 (1H, д, J=8,3 Гц), 3,49 (1H, д, J=8,5 Гц), 3,40 (3H, с), 3,27-3,19 (1H, м), 3,00-2,85 (3H, м), 1,90-1,84 (1H, м), 1,80-1,73 (1H, м), 1,66-1,55 (2H, м), 1,36-1,24 (2H, м), 1,09 (3H, д, J=6,3 Гц).	482, 484	1
60		(R)-2-((3S,4S)-4-аминометил-пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,64 (1H, шс), 8,38 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,91 (1H, с), 4,18 (3H, с), 3,55-3,26 (7H, м), 2,87-2,76 (2H, м), 2,45-2,36 (1H, м), 2,13-2,00 (1H, м), 1,76-1,61 (1H, м).	412, 414	1
61		2-((1-амино-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,68 (1H, шс), 8,38 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 4,18 (3H, с), 3,73 (1H, д, J=9,9 Гц), 3,58-3,46 (2H, м), 3,36-3,25 (4H, м), 1,39-1,31 (1H, м), 0,81-0,74 (1H, м), 0,69-0,62 (1H, м).	410, 412	1
62		2-((6-амино-3-азабисцикло[3.1.0]гексан-3-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,59 (1H, шс), 8,38 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,3 Гц), 4,18 (3H, с), 3,73 (1H, д, J=9,9 Гц), 3,58-3,46 (2H, м), 3,36-3,25 (4H, м), 1,39-1,31 (1H, м), 0,81-0,74 (1H, м), 0,69-0,62 (1H, м).	410, 412	1
63		(S)-2-((3S,4S)-4-аминометил-пирролидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,38 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,90 (1H, с), 4,18 (3H, с), 3,51-3,22 (7H, м), 2,64-2,53 (2H, м), 2,26-2,12 (1H, м), 2,03-1,92 (1H, м), 1,68-1,54 (1H, м).	412, 414	1
64		2-((4-аминометил)-4-метоксиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,40 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,01 (1H, с), 4,19 (3H, с), 3,39 (3H, с), 3,17-3,14 (5H, м), 3,01-2,98 (2H, м), 2,60 (2H, с), 1,83-1,80 (2H, м), 1,65-1,59 (2H, м).	456, 458	2
65		2-((4-аминометил)-4-фторпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,40 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,02 (1H, с), 4,19 (3H, с), 3,40 (3H, с), 3,01-2,99 (2H, м), 2,72 (2H, д, J=19,8 Гц), 2,54 (2H, с), 1,90-1,80 (4H, м).	444, 446	2

66		2-(3,9-дизабицикло-[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,56 (1Н, шс), 8,43 (1Н, с), 7,49 (1Н, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1Н, д, J=8,8 Гц), 6,93 (1Н, д, J=2,4 Гц), 4,48 (2Н, к, J=7,2 Гц), 3,65 (2Н, ш с), 3,37-3,33 (4Н, м), 3,28-3,25 (1Н, м), 2,92-2,89 (2Н, м), 2,79-2,67 (1Н, м), 2,20-2,07 (2Н, м), 1,76-1,70 (2Н, м), 1,63-1,56 (1Н, м), 1,52 (3Н, т, J=7,2 Гц).	452, 454	1
67		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-метил-5-(2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,50 (1Н, шс), 8,26 (1Н, с), 7,75-7,46 (2Н, м), 7,14 (1Н, с), 4,16-4,06 (5Н, м), 3,51-3,40 (4Н, м), 2,27-2,10 (4Н, м), 2,00-1,90 (2Н, м), 1,58 (2Н, д, J=13,6 Гц).	404	1
68		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,65 (1Н, шс), 7,55 (1Н, д, J=8,3 Гц), 7,40 (1Н, д, J=8,3 Гц), 6,96 (1Н, с), 4,08 (2Н, шс), 3,40 (3Н, с), 3,35-3,31 (1Н, м), 2,65 (3Н, с), 2,26-2,20 (2Н, м), 2,17-2,09 (2Н, м), 1,98-1,90 (2Н, м), 1,60-1,53 (2Н, м).	439, 441	2
69		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-этилбензо[d]оксазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (CD ₃ OD) δ: 7,52 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,46 (1Н, д, J=8,4 Гц), 6,96 (1Н, с), 4,22 (2Н, ш с), 3,55 (3Н, с), 3,37-3,33 (1Н, м), 3,03 (2Н, к, J=7,7 Гц), 2,56-2,44 (2Н, м), 2,27-2,17 (2Н, м), 2,06-1,98 (2Н, м), 1,68 (2Н, шд, J=13,6 Гц), 1,46 (3Н, т, J=7,7 Гц).	453, 455	1
70		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,61 (1Н, шс), 8,44 (1Н, с), 7,60-7,31 (2Н, м), 6,99 (1Н, с), 4,19-4,09 (5Н, м), 3,55-3,32 (4Н, м), 2,33-2,19 (2Н, м), 2,13-1,95 (4Н, м), 1,67-1,55 (2Н, м).	422	2
71		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(6,7-дифтор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]-триазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,78 (1Н, с), 8,29 (1Н, д, J=4,6 Гц), 7,16 (1Н, д, J=1,8 Гц), 4,42 (3Н, с), 4,17-4,03 (2Н, м), 3,45 (3Н, с), 2,63-2,61 (1Н, м), 2,27-2,21 (2Н, м), 2,18-2,12 (2Н, м), 1,98-1,92 (2Н, м), 1,61-1,56 (2Н, м).	441	2
72		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(6-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,57 (1Н, с), 8,34 (1Н, с), 8,06 (1Н, д, J=7,9 Гц), 7,28 (1Н, д, J=11,9 Гц), 6,97 (1Н, д, J=2,4 Гц), 4,14 (3Н, с), 4,11-4,06 (2Н, м), 3,44 (3Н, с), 2,63-2,59 (1Н, м), 2,25-2,21 (2Н, м), 2,17-2,11 (2Н, м), 1,98-1,92 (2Н, м), 1,61-1,54 (2Н, м).	422	2
73		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-метокси-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,43 (1Н, с), 8,51 (1Н, с), 7,42 (1Н, д, J=8,9 Гц), 7,17 (1Н, д, J=8,7, 1,1 Гц), 6,90 (1Н, д, J=2,4 Гц), 4,15 (3Н, с), 4,11-4,07 (2Н, м), 3,89 (3Н, с), 3,43 (3Н, с), 2,55-2,53 (1Н, м), 2,23-2,12 (4Н, м), 2,00-1,93 (2Н, м), 1,61-1,55 (2Н, м).	434	2
74		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-1-метил-1Н-бензо[d][1,2,3]-триазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он	¹ Н-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,73 (1Н, с), 7,92 (1Н, д, J=8,5 Гц), 7,44 (1Н, д, J=8,5 Гц), 7,02 (1Н, д, J=1,5 Гц), 4,53 (3Н, с), 4,11-4,08 (2Н, м), 3,41 (3Н, с), 2,53-2,51 (1Н, м), 2,27-2,22 (2Н, м), 2,16-2,10 (2Н, м), 1,99-1,92 (2Н, м), 1,60-1,55 (2Н, м).	439, 441	2

75		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,60 (1H, c), 8,30 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,51 (1H, лл, J=8,9, 0,9 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,94 (1H, c), 4,88 (1H, c), 4,36 (2H, c), 4,11-4,07 (2H, м), 3,41 (3H, c), 2,69-2,65 (1H, м), 2,25-2,20 (2H, м), 2,18-2,11 (2H, м), 1,99-1,92 (2H, м), 1,60-1,55 (2H, м), 1,13 (6H, c).	496, 498	2
76		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2,7-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,46 (1H, шс), 7,93 (1H, c), 7,25 (1H, c), 6,90 (1H, д, J=2,2 Гц), 4,23 (3H, c), 4,10 (2H, шс), 3,55 (3H, c), 3,43 (1H, шт, J=6,1 Гц), 2,60 (3H, c), 2,38-2,26 (2H, м), 2,23-2,13 (2H, м), 2,13-2,04 (2H, м), 1,60 (2H, ш д, J=13,9 Гц).	452, 454	1
77		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(1Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 13,32 (1H, c), 11,58 (1H, c), 8,07 (1H, c), 7,45-7,42 (2H, м), 6,93 (1H, д, J=1,5 Гц), 4,11-4,05 (2H, м), 3,28 (3H, c), 2,47-2,43 (1H, м), 2,25-2,20 (2H, м), 2,16-2,09 (2H, м), 1,98-1,91 (2H, м), 1,59-1,54 (2H, м).	424, 426	2
78		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,37 (1H, шс), 7,53 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,2 Гц), 4,14 (3H, c), 4,13-4,07 (2H, м), 3,55 (3H, c), 3,48-3,38 (1H, м), 2,39-2,25 (2H, м), 2,25-2,07 (4H, м), 1,61 (2H, шд, J=13,9 Гц).	472, 474	1
79		2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,63 (1H, шс), 7,50 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,97 (1H, c), 4,14 (3H, c), 4,09 (2H, шс), 3,41 (3H, c), 2,35-2,23 (2H, м), 1,96-1,81 (4H, м), 1,61 (2H, шд, J=13,6 Гц), 1,09 (3H, c).	486, 488	1
80		2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,45 (1H, шс), 7,54 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,46 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,00 (1H, д, J=1,8 Гц), 4,15 (3H, c), 4,03 (4H, c), 3,67 (3H, c), 3,57 (2H, шд, J=12,1 Гц), 3,37 (2H, шд, J=12,1 Гц), 3,01 (2H, шс).	474, 476	1
81		2-(3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[д]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,86 (1H, шс), 7,84 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,07 (1H, д, J=2,6 Гц), 3,91 (2H, д, J=11,0 Гц), 3,83 (2H, шд, J=11,0 Гц), 3,51 (3H, c), 3,48 (2H, шд, J=11,7 Гц), 3,20 (2H, шд, J=11,7 Гц), 2,88-2,81 (5H, м).	457, 459	1
82		2-(5-(2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)-3,4-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилацетамид	¹ Н-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,62 (1H, c), 7,51-7,48 (1H, м), 7,36-7,33 (1H, м), 6,97 (1H, д, J=2,4 Гц), 5,52 (2H, c), 3,67-3,65 (2H, м), 3,28-3,24 (5H, м), 3,12 (3H, c), 2,93-2,88 (5H, м), 2,78-2,71 (1H, м), 2,17-2,06 (2H, м), 1,75-1,70 (2H, м), 1,61-1,54 (1H, м).	543, 545	2
83		3-(5-(2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-5-ил)-3,4-дихлор-2Н-индазол-2-ил)-N,N-диметилпропанамид	¹ Н-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,61 (1H, c), 7,50 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,96 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,63 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,68-3,63 (2H, м), 3,30-3,26 (5H, м), 3,07 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,96 (3H, c), 2,91 (2H, д, J=11,3 Гц), 2,81 (3H, c), 2,76-2,70 (1H, м), 2,15-2,10 (2H, м), 1,75-1,71 (2H, м), 1,62-1,56 (1H, м).	557, 559	2

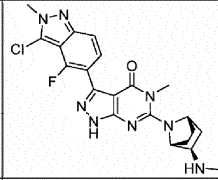
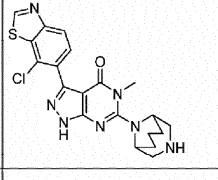
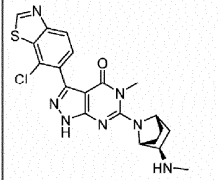
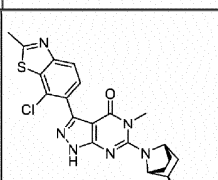
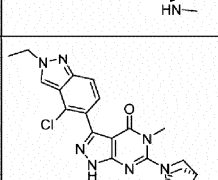
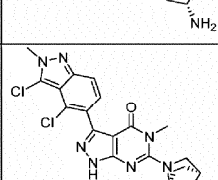
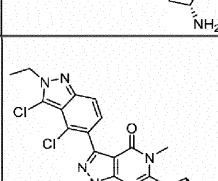
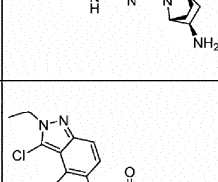
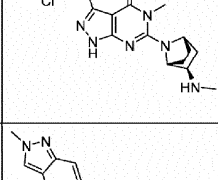
84		2-(6-(2-(3,9- диазабидикло[3.3.1]нонан- 9-ил)-3-метил-4-оксо-4,7- дигидро-3Н-пирроло[2,3- с]пиридин-5-ил)-7- хлорбензо[с]тиазол-2-ил)- N,N-диметилацетамид		526, 528	2
85		2-(3-окса-7,9- диазабидикло[3.3.1]нонан- 9-ил)-5-(4-хлор-2-метил- 2Н-индазол-5-ил)-3-метил- 3,7-дигидро-4Н- пирроло[2,3-с]пиридин- 4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,63 (1H, шс), 8,38 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=9,6 Гц), 6,97 (1H, с), 4,18 (3H, с), 4,12 (2H, д, J=11,3 Гц), 3,96 (2H, д, J=10,9 Гц), 3,51-3,43 (2H, м), 3,33-3,24 (2H, м), 3,33 (3H, с), 3,09 (2H, д, J=13,9 Гц).	440, 442	1
86		2-(5-(2-(3,8- диазабидикло[3.2.1]октан- 8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7- дигидро-3Н-пирроло[2,3- с]пиридин-5-ил)-4-хлор- 2Н-индазол-2-ил)-N,N- диметилацетамид	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,64 (1H, с), 8,32 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,47 (1H, дд, J=8,9, 0,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,96 (1H, д, J=2,4 Гц), 5,47 (2H, с), 3,99-3,96 (2H, м), 3,45 (3H, с), 3,10 (3H, с), 3,01-2,96 (2H, м), 2,88 (3H, с), 2,66-2,63 (2H, м), 1,97-1,90 (2H, м), 1,86-1,82 (2H, м).	495, 497	2
87		2-(3,8-диазабидикло- [3.2.1]октан-8-ил)-5-(4- хлор-2-метил-2Н- бензо[с][1,2,3]триазол-5- ил)-3-метил-3,7-дигидро- 4Н-пирроло[2,3- с]пиридин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,76 (1H, с), 7,79 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,53 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,07 (1H, д, J=2,1 Гц), 4,53 (3H, с), 4,00-3,97 (2H, м), 3,46 (3H, с), 3,00- 2,95 (2H, м), 2,67-2,63 (2H, м), 1,96-1,91 (2H, м), 1,86-1,82 (2H, м).	425, 427	2
88		3-(5-(2-(3,8- диазабидикло[3.2.1]октан- 8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7- дигидро-3Н-пирроло[2,3- с]пиридин-5-ил)-4-хлор- 2Н-индазол-2-ил)-N,N- диметилпропанамид	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,63 (1H, с), 8,42 (1H, д, J=0,9 Гц), 7,48 (1H, дд, J=8,5, 0,9 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,1 Гц), 4,66 (2H, т, J=6,9 Гц), 3,99-3,95 (2H, м), 3,45 (3H, с), 3,05 (2H, т, J=6,9 Гц), 2,99-2,95 (2H, м), 2,94 (3H, с), 2,82 (3H, с), 2,66-2,63 (2H, м), 1,96-1,90 (2H, м), 1,86-1,82 (2H, м).	509, 511	2
89		3-(5-(2-(3,8- диазабидикло[3.2.1]октан- 8-ил)-3-метил-4-оксо-4,7- дигидро-3Н-пирроло[2,3- с]пиридин-5-ил)-3,4- дихлор-2Н-индазол-2-ил)- N,N-диметилпропанамид	¹ H-ЯМР (DMSO-d ₆) δ: 11,66 (1H, с), 7,50 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,96 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,63 (2H, т, J=7,0 Гц), 3,99-3,95 (2H, м), 3,45 (3H, с), 3,07 (2H, т, J=7,0 Гц), 2,99-2,96 (5H, м), 2,81 (3H, с), 2,67-2,63 (2H, м), 1,96-1,90 (2H, м), 1,86-1,80 (2H, м).	543, 545	2

90		2-(3,8-диазабикло-[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]-тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,74 (1H, шс), 7,83 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,02 (1H, с), 3,98 (2H, шс), 3,45 (3H, с), 2,99-2,96 (2H, м), 2,83 (3H, с), 2,65-2,62 (2H, м), 1,94-1,82 (4H, м).	441, 443	1
91		2-(3,8-диазабикло-[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,61 (1H, шс), 8,43 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,48 (2H, к, J=7,2 Гц), 3,98 (2H, шс), 3,45 (3H, с), 3,00-2,96 (2H, м), 2,68-2,64 (2H, м), 1,97-1,81 (4H, м), 1,52 (3H, т, J=7,2 Гц).	438, 440	1
92		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,61 (1H, шс), 8,44 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,93 (1H, с), 4,48 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,14-4,12 (1H, м), 4,00-3,98 (1H, м), 3,48-3,43 (1H, м), 3,39 (3H, с), 2,30-2,22 (1H, м), 2,21-2,14 (1H, м), 1,96-1,88 (1H, м), 1,71-1,63 (2H, м), 1,54-1,46 (5H, м), 0,89-0,84 (1H, м).	438, 440	1
93		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,67 (1H, шс), 7,50 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,97 (1H, с), 4,20-4,09 (4H, м), 4,01 (1H, шт, J=4,0 Гц), 3,54-3,44 (1H, м), 3,39 (3H, с), 2,33-2,21 (1H, м), 2,20-2,07 (1H, м), 1,98-1,84 (1H, м), 1,80-1,61 (1H, м), 1,56-1,41 (1H, м), 0,90 (1H, шдд, J=12,1, 4,0 Гц).	458, 460	1
94		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2,3-диметил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,58 (1H, с), 7,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,88 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,15-4,12 (1H, м), 4,06 (3H, с), 4,02-3,98 (1H, м), 3,49-3,44 (1H, м), 3,38 (3H, с), 2,82 (3H, с), 2,29-2,23 (1H, м), 2,19-2,13 (1H, м), 1,94-1,86 (1H, м), 1,72-1,63 (1H, м), 1,52-1,46 (1H, м), 0,91-0,85 (1H, м).	438, 440	2
95		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 7,83 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,01 (1H, с), 4,16-4,14 (1H, м), 4,05-4,02 (1H, м), 3,52-3,48 (2H, м), 3,39 (3H, с), 2,83 (3H, с), 2,32-2,21 (1H, м), 2,17-2,10 (1H, м), 1,94-1,85 (1H, м), 1,74-1,65 (1H, м), 1,54-1,47 (1H, м), 0,94-0,90 (1H, м).	441, 443	2

96		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,67 (1H, шс), 7,66-7,60 (1H, м), 7,35 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,02 (1H, с), 4,14-4,09 (4H, м), 4,01-3,97 (1H, м), 3,48-3,39 (4H, м), 2,33-2,10 (2H, м), 1,95-1,83 (2H, м), 1,74-1,60 (1H, м), 1,53-1,43 (1H, м), 0,91-0,80 (1H, м).	442, 444	2
97		5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,64 (1H, с), 8,40 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,95 (1H, с), 4,23-4,15 (5H, м), 3,40 (3H, с), 3,15-3,11 (1H, м), 2,26-2,19 (4H, м), 2,09-2,03 (1H, м), 1,92-1,86 (1H, м), 1,71-1,65 (1H, м), 1,47-1,42 (1H, м), 0,95-0,90 (1H, м).	438, 440	2
98		5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,64 (1H, с), 8,44 (1H, с), 7,49 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,94 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,48 (2H, к, J=7,3 Гц), 4,24-4,20 (1H, м), 4,18-4,14 (1H, м), 3,40 (3H, с), 3,16-3,12 (1H, м), 2,27-2,19 (4H, м), 2,08-2,03 (1H, м), 1,91-1,85 (1H, м), 1,72-1,65 (1H, м), 1,52 (3H, т, J=7,3 Гц), 1,48-1,42 (1H, м), 0,95-0,90 (1H, м).	452, 454	2
99		2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,65-11,59 (1H, м), 7,50 (1H, шд, J=8,8 Гц), 7,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,01-6,95 (1H, м), 4,14 (3H, с), 3,65 (2H, шс), 2,90 (2H, д, J=12,1 Гц), 2,84-2,70 (1H, м), 2,21-2,05 (2H, м), 1,80-1,68 (2H, м), 1,65-1,51 (1H, м).	472, 474	1
100		2-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,64 (1H, шс), 7,68-7,62 (1H, м), 7,37 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,05 (1H, с), 4,12 (3H, с), 3,66 (2H, шс), 3,52-3,14 (4H, м), 2,97-2,88 (2H, м), 2,18-2,06 (2H, м), 1,78-1,69 (2H, м), 1,64-1,54 (1H, м).	456, 458	1
101		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,74 (1H, шс), 9,42 (1H, с), 8,00 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,64 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,03 (1H, с), 4,17-3,95 (2H, м), 3,48-3,41 (1H, м), 3,39 (3H, с), 2,34-2,09 (2H, м), 1,97-1,43 (5H, м), 0,91-0,80 (1H, м).	428, 430	2
102		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-3-метокси-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,61 (1H, шс), 7,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,91 (1H, с), 4,30 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,14-4,09 (1H, м), 4,06 (3H, с), 4,01-3,96 (1H, м), 3,48-3,42 (1H, м), 3,37 (3H, с), 2,29-2,11 (2H, м), 1,94-1,85 (1H, м), 1,71-1,60 (1H, м), 1,52-1,41 (1H, м), 1,44 (3H, т, J=7,2 Гц), 0,90-0,81 (1H, м).	468, 470	1
103		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-(фторметил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,73 (1H, шс), 7,57 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,42 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,02 (1H, с), 6,51 (2H, д, J=51,2 Гц), 4,15-4,10 (1H, м), 4,01-3,96 (1H, м), 3,48-3,42 (1H, м), 3,39 (3H, с), 2,28-2,13 (2H, м), 1,92-1,86 (1H, м), 1,75-1,65 (1H, м), 1,52-1,45 (1H, м), 0,89-0,82 (1H, м).	476, 478	1

104		5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло-[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,68 (1H, ш д, J=2,2 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,97 (1H, д, J=2,2 Гц), 4,22 (1H, т, J=4,4 Гц), 4,18-4,11 (4H, м), 3,40 (3H, с), 3,19-3,07 (1H, м), 2,28-2,17 (4H, м), 2,11-1,98 (1H, м), 1,95-1,79 (1H, м), 1,75-1,61 (1H, м), 1,51-1,38 (1H, м), 0,92 (1H, дд, J=11,7, 4,4 Гц).	472, 474	1
105		5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло-[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,75 (1H, шс), 9,44 (1H, с), 8,01 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,65 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,04 (1H, д, J=2,0 Гц), 4,24-4,22 (1H, м), 4,19-4,15 (1H, м), 3,41 (3H, с), 3,16-3,10 (1H, м), 2,24 (4H, шс), 2,10-2,03 (1H, м), 1,92-1,85 (1H, м), 1,72-1,65 (1H, м), 1,48-1,42 (1H, м), 0,95-0,90 (1H, м).	441, 443	2
106		5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло-[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,68 (1H, шс), 7,67-7,58 (1H, м), 7,36 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,06-7,00 (1H, м), 4,23-4,19 (1H, м), 4,17-4,13 (1H, м), 4,11 (3H, с), 3,43-3,42 (1H, м), 3,17-3,07 (1H, м), 2,23 (3H, с), 2,11-1,80 (3H, м), 1,73-1,60 (1H, м), 1,51-1,38 (1H, м), 0,99-0,86 (1H, м).	456, 458	2
107		5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-2-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло-[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,73 (1H, шс), 7,82 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,56 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,01 (1H, с), 4,25-4,14 (2H, м), 3,40 (3H, с), 3,17-3,10 (1H, м), 2,82 (3H, с), 2,26-2,16 (1H, м), 2,24 (3H, с), 2,08-1,99 (1H, м), 1,93-1,81 (1H, м), 1,73-1,62 (1H, м), 1,49-1,40 (1H, м), 0,98-0,90 (1H, м).	455, 457	1
108		2-(3,9-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-ил)-5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,70 (1H, с), 9,44 (1H, с), 8,01 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,66 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,04 (1H, д, J=2,2 Гц), 3,66 (2H, ш с), 3,27 (2H, шд, J=11,7 Гц), 2,91 (2H, д, J=11,7 Гц), 2,81-2,63 (1H, м), 2,22-2,04 (2H, м), 1,81-1,66 (2H, м), 1,64-1,49 (1H, м).	441, 443	1
109		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-3-(диформетил)-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (CDCl ₃) δ: 8,43 (1H, шс), 7,90 (1H, т, J=52,8 Гц), 7,67 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,90 (1H, д, J=2,2 Гц), 4,70 (2H, к, J=7,3 Гц), 4,21-4,14 (1H, м), 4,06 (1H, шт, J=4,4 Гц), 3,73-3,61 (1H, м), 3,53 (3H, с), 2,53-2,39 (1H, м), 2,19-2,09 (1H, м), 2,08-1,97 (1H, м), 1,91-1,81 (1H, м), 1,63 (3H, т, J=7,3 Гц), 0,96 (1H, дл, J=12,5, 4,4 Гц).	488, 490	1
110		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-этил-3-(гидроксиметил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,62 (1H, шс), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,25 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,89 (1H, шс), 5,42 (1H, шс), 5,12 (2H, с), 4,51 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,14 (1H, шт, J=4,8 Гц), 4,01 (1H, ш т, J=4,2 Гц), 3,53-3,44 (1H, м), 3,38 (3H, с), 2,33-2,21 (1H, м), 2,20-2,08 (1H, м), 1,98-1,84 (1H, м), 1,79-1,61 (1H, м), 1,57-1,44 (4H, м), 0,90 (1H, дл, J=11,7, 4,0 Гц).	468, 470	1
111		6-(3,9-диазабицикло-[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пироло[3,4-d]пириимидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,27 (1H, с), 8,54 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,48 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,74-3,71 (2H, м), 3,28 (3H, с), 3,23-3,17 (2H, м), 2,89 (2H, д, J=12,1 Гц), 2,76-2,65 (1H, м), 2,13-2,01 (2H, м), 1,76-1,69 (2H, м), 1,58-1,52 (1H, м), 1,52 (3H, т, J=7,3 Гц).	453, 455	2

112		6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,36 (1H, c), 8,57 (1H, c), 7,60 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,51 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,24-4,19 (1H, м), 4,10-4,05 (1H, м), 3,49-3,43 (1H, м), 3,37 (3H, c), 2,30-2,23 (1H, м), 2,22-2,16 (1H, м), 1,92-1,85 (1H, м), 1,71-1,63 (1H, м), 1,57-1,49 (4H, м), 0,92-0,87 (1H, м).	439, 441	3
113		6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,93 (1H, д, J=8,3 Гц), 7,63 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,25-4,22 (1H, м), 4,12-4,10 (1H, м), 3,49-3,48 (2H, м), 3,38 (3H, c), 2,87 (3H, c), 2,29-2,26 (1H, м), 2,19-2,16 (1H, м), 1,90-1,88 (1H, м), 1,71-1,69 (1H, м), 1,55-1,52 (1H, м), 0,95-0,92 (1H, м).	442, 444	3
114		6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,39 (1H, c), 7,61 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,24-4,20 (1H, м), 4,17 (3H, c), 4,11-4,06 (1H, м), 3,50-3,44 (1H, м), 3,38 (3H, c), 2,31-2,23 (1H, м), 2,21-2,16 (1H, м), 1,93-1,85 (1H, м), 1,73-1,65 (1H, м), 1,55-1,48 (1H, м), 0,93-0,88 (1H, м).	459, 461	3
115		6-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (DMSO-cfe) δ: 8,55 (1H, c), 7,59 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,30 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,54-4,46 (2H, м), 4,18 (2H, ш c), 3,38 (3H, c), 2,34-2,26 (2H, м), 1,92-1,83 (4H, м), 1,64-1,50 (5H, м), 1,08 (3H, c).	467, 469	3
116		6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,31 (1H, c), 7,58 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,30 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,14 (3H, c), 3,75-3,72 (2H, м), 3,29 (3H, c), 3,24-3,17 (2H, м), 2,90 (2H, д, J=11,7 Гц), 2,78-2,64 (1H, м), 2,10-2,04 (2H, м), 1,76-1,69 (2H, м), 1,60-1,51 (1H, м).	473, 475	3
117		6-(3,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,27 (1H, c), 8,50 (1H, c), 7,56 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,19 (3H, c), 3,74-3,72 (2H, м), 3,29 (3H, c), 3,25-3,18 (2H, м), 2,93-2,87 (2H, ш м), 2,77-2,68 (1H, м), 2,13-2,01 (2H, м), 1,78-1,69 (2H, м), 1,58-1,53 (1H, м).	439, 441	3
118		3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,37 (1H, c), 8,58 (1H, c), 7,60 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,51 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,33-4,29 (1H, м), 4,27-4,23 (1H, м), 3,39 (3H, c), 3,18-3,13 (1H, м), 2,27-2,19 (4H, м), 2,10-2,04 (1H, м), 1,91-1,84 (1H, м), 1,73-1,65 (1H, м), 1,54 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,51-1,44 (1H, м), 0,98-0,93 (1H, м).	453, 455	3
119		3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,41 (1H, c), 7,61 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,33-4,29 (1H, м), 4,28-4,23 (1H, м), 4,17 (3H, c), 3,39 (3H, c), 3,18-3,12 (1H, м), 2,28-2,19 (4H, м), 2,10-2,05 (1H, м), 1,91-1,84 (1H, м), 1,72-1,65 (1H, м), 1,51-1,43 (1H, м), 0,98-0,93 (1H, м).	473, 475	3
120		3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,37 (1H, шc), 8,52 (1H, c), 7,58 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,32-4,29 (1H, м), 4,26-4,22 (4H, м), 3,39 (3H, c), 3,17-3,12 (1H, м), 2,25 (4H, шc), 2,11-2,05 (1H, м), 1,91-1,84 (1H, м), 1,72-1,64 (1H, м), 1,51-1,44 (1H, м), 0,97-0,93 (1H, м).	439, 441	3

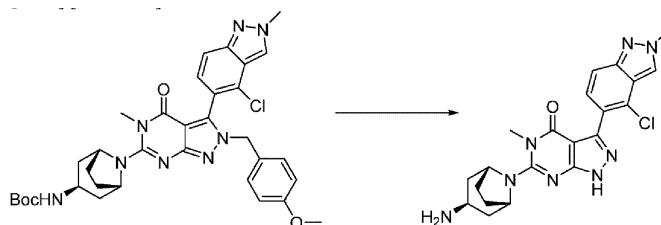
121		3-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабичикло-[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,55-7,43 (2H, м), 4,32-4,21 (2H, м), 4,14 (3H, с), 3,41 (3H, с), 3,17-3,09 (1H, м), 2,27-2,15 (4H, м), 2,11-2,03 (1H, м), 1,92-1,81 (1H, м), 1,73-1,61 (1H, м), 1,51-1,40 (1H, м), 0,98-0,90 (1H, м).	457, 459	3
122		6-(3,9-диазабичикло-[3.3.1]нонан-9-ил)-3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,41 (1H, шс), 9,53 (1H, с), 9,11 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,5 Гц), 3,78 (2H, ш с), 3,41-3,23 (5H, м), 2,94 (2H, д, J=11,7 Гц), 2,77-2,63 (1H, м), 2,15-2,03 (2H, м), 1,81-1,71 (2H, м), 1,62-1,53 (1H, м).	442, 444	3
123		3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабичикло-[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,51 (1H, с), 9,54 (1H, с), 8,12 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,70 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,34-4,29 (1H, м), 4,28-4,24 (1H, м), 3,40 (3H, с), 3,18-3,11 (1H, м), 2,26-2,18 (4H, м), 2,11-2,05 (1H, м), 1,92-1,84 (1H, м), 1,73-1,65 (1H, м), 1,52-1,44 (1H, м), 0,98-0,93 (1H, м).	442, 444	3
124		3-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабичикло-[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,48 (1H, с), 7,94 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,63 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,33-4,29 (1H, м), 4,28-4,23 (1H, м), 3,40 (3H, с), 3,17-3,11 (1H, м), 2,87 (3H, с), 2,24-2,18 (4H, м), 2,11-2,05 (1H, м), 1,91-1,83 (1H, м), 1,72-1,64 (1H, м), 1,51-1,44 (1H, м), 0,97-0,92 (1H, м).	456, 458	3
125		рац-6-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабичикло-[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,55-8,53 (1H, м), 7,58 (2H, д, J=8,7 Гц), 7,29 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,54-4,45 (2H, м), 3,96-3,91 (1H, м), 3,79-3,72 (1H, м), 3,27 (3H, с), 3,07 (1H, д, J=9,0 Гц), 2,20-2,12 (1H, м), 2,02-1,81 (4H, м), 1,53 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,40-1,32 (1H, м).	439, 441	3
126		рац-6-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабичикло-[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,59 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,31 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,15 (3H, с), 3,96-3,93 (1H, м), 3,79-3,73 (1H, м), 3,27 (3H, с), 3,09-3,05 (1H, м), 2,21-2,11 (1H, ш м), 2,03-1,82 (4H, м), 1,45-1,30 (1H, м).	459, 461	3
127		6-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабичикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,40 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,52 (2H, к, J=7,3 Гц), 4,24-4,20 (1H, м), 4,10-4,06 (1H, м), 3,49-3,44 (1H, м), 3,38 (3H, с), 2,30-2,24 (1H, м), 2,22-2,16 (1H, м), 1,93-1,86 (1H, м), 1,72-1,64 (1H, м), 1,54-1,47 (4H, м), 0,93-0,87 (1H, м).	473, 475	3
128		3-(3,4-дихлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-((1R,2R,4S)-2-(метил-амино)-7-азабичикло-[2.2.1]гептан-7-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,41 (1H, с), 7,63 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,52 (2H, к, J=7,2 Гц), 4,33-4,29 (1H, м), 4,27-4,23 (1H, м), 3,39 (3H, с), 3,16-3,12 (1H, м), 2,25-2,19 (4H, м), 2,10-2,05 (1H, м), 1,90-1,84 (1H, м), 1,72-1,65 (1H, м), 1,51-1,45 (4H, м), 0,98-0,93 (1H, м).	487, 489	3
129		2-((1R,2S,3R,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабичикло-[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-b]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,65 (1H, шс), 8,40 (1H, с), 7,48 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,97 (1H, с), 4,50-4,31 (2H, м), 4,19 (3H, с), 4,15-4,07 (1H, м), 3,45 (3H, с), 3,28-3,17 (1H, м), 2,45-2,28 (1H, м), 2,23-1,69 (4H, м), 1,49-1,37 (1H, м).	456, 458	5

130		2-((1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло-[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,63 (1H, шс), 8,39 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,8, 0,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,96 (1H, с), 4,48-4,45 (1H, м), 4,39-4,32 (2H, м), 4,18 (3H, с), 4,13-4,07 (1H, м), 3,44 (3H, с), 3,28-3,19 (1H, м), 2,18-1,75 (4H, м), 1,48-1,41 (1H, м).	456, 458	5
131		2-((1R,2R,3R,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло-[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,66 (1H, шс), 8,39 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,30 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,97 (1H, с), 4,85 (1H, дт, J=46,5, 5,2 Гц), 4,26-4,19 (1H, м), 4,18 (3H, с), 4,03 (1H, ш с), 3,68-3,60 (1H, м), 3,40 (3H, с), 2,55-2,47 (1H, м), 2,21-2,07 (2H, м), 2,00-1,84 (2H, м), 1,75-1,66 (1H, м), 1,62-1,46 (1H, м).	456, 458	5
132		2-((1S,2S,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло-[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,68 (1H, с), 8,39 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,8, 0,9 Гц), 7,30 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,98-6,96 (1H, м), 4,85 (1H, дд, J=46,4, 5,0, 5,0 Гц), 4,25-4,20 (1H, м), 4,18 (3H, с), 4,06-4,01 (1H, м), 3,66-3,62 (1H, м), 3,40 (3H, с), 2,55-2,44 (1H, м), 2,19-2,09 (2H, м), 1,98-1,86 (2H, м), 1,74-1,67 (1H, м).	456, 458	5
133		рац-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло-[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,49 (1H, шс), 8,42 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=9,0, 0,7 Гц), 7,30 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,87 (1H, с), 4,46 (2H, к, J=7,3 Гц), 3,86-3,66 (2H, м), 3,30-3,26 (3H, м), 3,17-3,14 (1H, м), 3,04-2,98 (1H, м), 2,18-2,11 (1H, м), 2,01-1,82 (3H, м), 1,51 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,40-1,31 (1H, м).	438, 440	2
134		рац-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]-гептан-2-ил)-3-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 9,52 (1H, с), 8,10 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,68 (1H, д, J=8,4 Гц), 3,97-3,92 (1H, ш), 3,81-3,72 (1H, м), 3,28 (3H, с), 3,16 (1H, д, J=5,2 Гц), 3,08 (1H, д, J=9,0 Гц), 2,21-2,11 (1H, м), 2,04-1,29 (5H, м).	428, 430	3
135		рац-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1S,4S,7S)-7-(метил-амино)-2-азабицикло-[2.2.1]гептан-2-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,50 (1H, с), 8,39 (1H, с), 7,47 (1H, д, J=8,9, 0,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,89 (1H, д, J=2,4 Гц), 4,19 (3H, с), 4,07-4,03 (1H, м), 3,77-3,72 (1H, м), 3,30 (3H, с), 3,05 (1H, д, J=9,2 Гц), 2,94 (1H, с), 2,36-2,32 (1H, м), 2,30 (3H, с), 1,96-1,78 (3H, м), 1,38-1,33 (1H, м).	438, 440	2

Следующие методики являются иллюстративными для общих методов, используемых при получении примеров, перечисленных в табл. 11 ниже.

Метод 6: эндо-6-[3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

Хим. 161

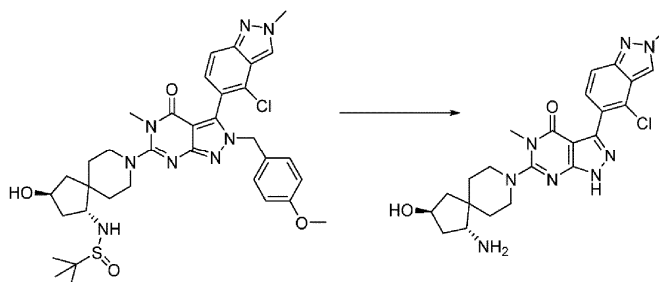


Триформетансульфовую кислоту (2 мл, 22,5 ммоль) по каплям добавляли к трет-бутил-N-[эндо-8-[3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пирозоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамату (100 мг, 0,15 ммоль) в ТФУ (0,935 мл, 12,14 ммоль) и ДХМ (10 мл). Полученную пурпурную смесь перемешивали при КТ в течение 1 часа 30 мин.у и затем выпаривали в вакууме до красной жидкости, которую по каплям добавляли к насыщенный карбонату натрия (50 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (2×50 мл) и органический слой собирали с помощью разделителя фаз и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г картридж, 0-10% MeOH/ДХМ) с получением первой порции неочищенного продукта (38 мг). Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной ВЭЖХ с по-

лучением указанного в заголовке соединения (15 мг, 0,03 ммоль, выход 22%) в виде прозрачного бесцветного твердого вещества.

Метод 7: 6-[(1R,3S)-1-амино-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он.

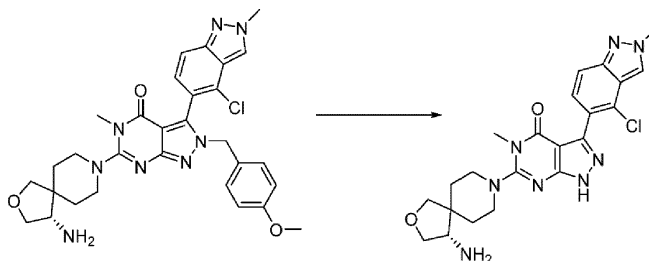
Хим. 162



N-[(1R,3S)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-4-оксо-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-1-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид (123 мг, 0,17 ммоль) растворяли в метаноле (0,2 мл, 4,94 ммоль), затем добавляли HCl (4М в 1,4-диоксане) (0,435 мл, 1,74 ммоль) и перемешивали реакцию при 50°C в течение 1 часа. Реакционную смесь выпаривали с получением очень бледного коричневого твердого вещества. ДХМ (2 мл) и трифторметансульфоновую кислоту (0,154 мл, 1,739 ммоль) добавляли к твердому веществу и полученный пурпурный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь наносили на SCX (~5 г) и элюировали ДХМ, MeOH, а затем 0,7М NH₃ в MeOH. Фракции после NH₃ в MeOH выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 0,14 ммоль, выход 81%).

Метод 8: 6-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он.

Хим. 163



6-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(4-метоксифенил)метил]-5-метил-2Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он (145 мг, 0,25 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,22 мл, 2,46 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь наносили на SCX (~5 г) и элюировали ДХМ, MeOH, а затем 0,7М NH₃ в MeOH. Фракции после NH₃ в MeOH выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (83 мг, 0,18 ммоль, выход 72%).

Соединения, перечисленные в табл. 11, были получены согласно следующим методам, подобным и/или аналогичным методам 6-8, или были выделены непосредственно в виде свободного основания или соответствующей соли без дополнительной очистки. В альтернативе соединения были очищены (например, при использовании масс-направленной препаративной ВЭЖХ, хроматографии, кристаллизации или растирания). В некоторых случаях соединение было выделено в виде гидрохлоридной соли; путем обработки раствора конечного соединения (например, в MeOH) избытком HCl (2Н HCl в Et₂O) и затем выпаривания досуха.

Таблица 11

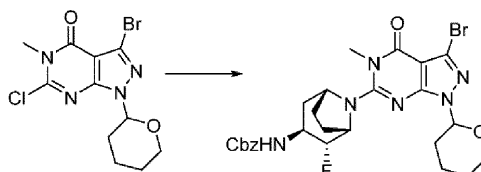
Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	[M+H] ⁺ m/z	Метод
136		эндо-6-[3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,37 (с, 1Н), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,34-4,28 (м, 2Н), 4,26 (с, 3Н), 3,53 (с, 3Н), 3,31-3,25 (м, 1Н), 2,47 (каж. дт, J=12,7, 6,1 Гц, 2Н), 2,23-2,16 (м, 2Н), 2,11-2,03 (м, 2Н), 1,67 (каж. д, J=14,4 Гц, 2Н).	439	6
137		3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,39 (с, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,60 (дд, J=8,8, 1,0 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,23 (с, 3Н), 4,12 (шс, 2Н), 3,44 (с, 3Н), 3,04 (д, J=11,9 Гц, 2Н), 2,73 (д, J=10,8 Гц, 2Н), 2,02-1,83 (м, 4Н).	425	6, выделяли с помощью СХХ-хроматографии
138		6-[(1R,3S)-1-амино-3-гидрокси-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,54 (с, 1Н), 7,60 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,50 (шс, 1Н), 4,23 (с, 3Н), 4,20-4,13 (м, 1Н), 3,48-3,39 (м, 2Н), 3,38 (с, 3Н), 3,06-2,99 (м, 1Н), 2,95-2,84 (м, 2Н), 2,09 (дд, J=13,6, 7,1 Гц, 1Н), 1,88-1,74 (м, 2Н), 1,74-1,60 (м, 2Н), 1,43-1,32 (м, 2Н), 1,23 (каж. д, J=12,5 Гц, 1Н).	483	7
139		6-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,48 (шс, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,59 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 3,96 (дд, J=8,6, 6,6 Гц, 1Н), 3,69 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 3,60 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 3,38 (с, 3Н), 3,09 (т, J=6,0 Гц, 1Н), 3,00-2,90 (м, 2Н), 1,81 (ддд, J=13,5, 10,9, 3,5 Гц, 1Н), 1,72 (ддд, J=13,8, 10,8, 3,8 Гц, 1Н), 1,55-1,44 (м, 2Н).	469	8
140		экзо-6-[3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,52 (с, 1Н), 7,58 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,31 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,24-4,18 (м, 2Н), 4,22 (с, 3Н), 3,41 (с, 3Н), 3,07-2,98 (м, 1Н), 2,02-1,92 (м, 2Н), 1,84-1,76 (м, 2Н), 1,73-1,67 (м, 2Н), 1,53 (каж. т, J=11,0 Гц, 2Н).	439	8
141		3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-7-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,53 (с, 1Н), 7,59 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 3,36 (с, 3Н), 3,13-3,04 (м, 4Н), 1,90-1,78 (м, 4Н).	439	8
142		6-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (500 МГц, Метанол-d ₄) δ: 8,38 (с, 1Н), 7,59 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1Н), 7,41 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,26 (с, 3Н), 3,56-3,46 (м, 2Н), 3,50 (с, 3Н), 3,06 (дк, J=12,6, 2,5 Гц, 2Н), 2,84 (т, J=7,4 Гц, 1Н), 2,04 (дддд, J=13,2, 9,1, 7,1, 4,5 Гц, 1Н), 1,92-1,81 (м, 2Н), 1,84-1,71 (м, 2Н), 1,72-1,61 (м, 1Н), 1,61-1,52 (м, 1Н), 1,52-1,42 (м, 2Н), 1,41-1,35 (м, 1Н).	467	8
143		6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,47 (шс, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,22 (с, 3Н), 4,12-4,03 (м, 1Н), 3,69 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 3,51 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 3,37 (с, 3Н), 3,09-3,01 (м, 1Н), 3,01-2,91 (м, 2Н), 1,92-1,83 (м, 1Н), 1,82-1,73 (м, 1Н), 1,67-1,60 (м, 1Н), 1,60-1,53 (м, 1Н), 1,10 (д, J=6,3 Гц, 3Н).	483	8

144		6-[(1R,3R)-1-амино-3-фтор-8-азабицикло[4.5]-декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, гидрохлоридная соль	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,53 (с, 1H), 8,20 (шс, 3H), 7,60 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,32 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,32-5,12 (м, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,55 (каж. д, J=12,4 Гц, 1H), 3,45 (каж. д, J=12,4 Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,31-3,24 (м, 1H), 3,04-2,89 (м, 2H), 2,27 (д, J=14,8 Гц, 1H), 2,22 (д, J=14,8 Гц, 1H), 2,10-1,90 (м, 3H), 1,81-1,68 (м, 2H), 1,41 (каж. д, J=12,9 Гц, 1H).	485	8
145		3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-{3-окса-7,9-дизабицикло-[3.3.1]нонан-7-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,44 (шс, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,23 (с, 3H), 3,93 (каж. д, J=11,0 Гц, 2H), 3,83 (каж. д, J=11,0 Гц, 2H), 3,62 (каж. д, J=12,0 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H), 3,26 (каж. д, J=12,0 Гц, 2H), 2,90 (ш. с, 2H).	441	8
146		3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-{3-окса-7,9-дизабицикло-[3.3.1]нонан-7-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, гидрохлоридная соль	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,59 (шс, 1H), 9,93 (шс, 1H), 9,81 (шс, 1H), 7,63 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,17 (с, 3H), 4,15 (каж. д, J=12,8 Гц, 2H), 4,08 (каж. д, J=12,8 Гц, 2H), 3,85 (каж. д, J=13,3 Гц, 2H), 3,67 (каж. шс, 2H), 3,56 (каж. д, J=13,3 Гц, 2H), 3,48 (с, 3H).	475	8
147		6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азабицикло[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, гидрохлоридная соль	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 8,21 (шс, 3H), 7,62 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,33 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 4,17 (с, 3H), 3,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,65 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,46-3,40 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,97-2,85 (м, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,79-1,70 (м, 1H), 1,69-1,60 (м, 1H), 1,25 (д, J=6,5 Гц, 3H).	517	8
148		6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азабицикло[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, гидрохлоридная соль	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 13,48 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,18 (шс, 3H), 7,61 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=9,0 Гц, 1H), 4,52 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,25-4,18 (м, 1H), 3,89 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,66 (д, J=9,0 Гц, 1H), 3,54-3,46 (м, 1H), 3,46-3,40 (м, 2H), 3,39 (с, 3H), 2,91 (каж. к, J=11,6 Гц, 2H), 2,00-1,89 (м, 2H), 1,75 (каж. д, J=13,6 Гц, 1H), 1,65 (каж. д, J=12,8 Гц, 1H), 1,54 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,24 (д, J=6,5 Гц, 3H).	497	8

Пример 149: 6-[(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он.

Стадия 1: бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-бром-5-метил-1-(оксан-2-ил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат.

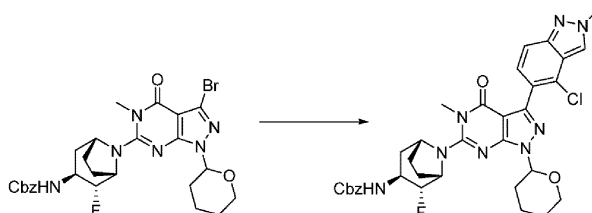
Хим. 164



Смесь 3-бром-6-хлор-5-метил-1-(оксан-2-ил)-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-она (0,15 г, 0,43 ммоль), бензил-N-[(1S,2S,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (0,144 г, 0,52 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,38 мл, 2,16 ммоль) в NMP (10 мл) нагревали до 130°C в течение 30 мин. Реакцию охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли ТБМЭ/ДХМ 1:1 (20 мл) и промывали водным 1М LiCl (2×10 мл). Водные слои объединяли и экстрагировали 10 мл ДХМ. Объединенные органические экстракты промывали HCl (1М, 10 мл), сушили (MgSO₄) и выпаривали при пониженном давлении с получением бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-бром-5-метил-1-(оксан-2-ил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (310 мг, 0,40 ммоль, выход 94%) в виде почти белого твердого вещества. МС: [M+H]⁺=591.

Стадия 2: бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-(оксан-2-ил)-4-оксо-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат.

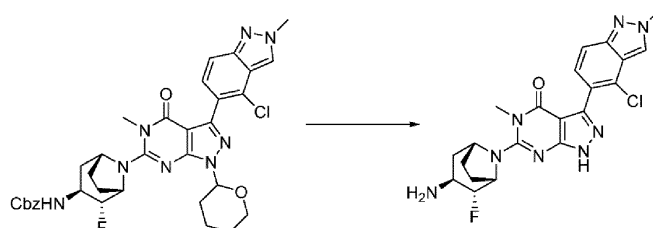
Хим. 165



Смесь бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-бром-5-метил-1-(оксан-2-ил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (0,3 г, 0,51 ммоль), 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диокса-боролан-2-ил)-2H-индазола (0,18 г, 0,61 ммоль), Na_2CO_3 (0,16 г, 1,53 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{ДХМ}$ (0,042 г, 0,05 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,6 мл) дегазировали под током N_2 . Реакцию нагревали до 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до температуры окружающей среды реакционную смесь делили с 2 мл воды и 10 мл ДХМ, органический слой отделяли, сушили над MgSO_4 и выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г картридж, 0-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением продукта в виде коричневого твердого вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (12 г золотой картридж, 2-4% (0,7М аммиак/ MeOH)/ДХМ) с получением бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1-(оксан-2-ил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (0,07 г, 0,10 ммоль, выход 20%) в виде белого порошка. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=675$.

Стадия 3: 6-[(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

Хим. 166

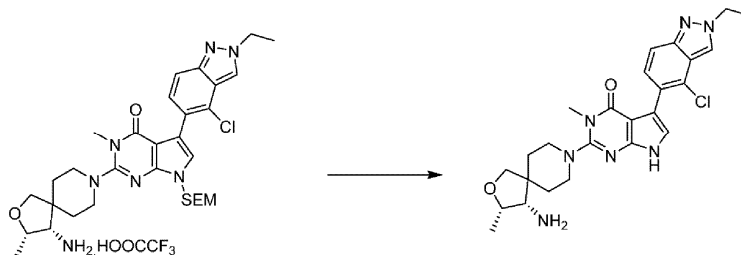


Раствор бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-8-[3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1-(оксан-2-ил)-4-оксо-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (0,07 г, 0,10 ммоль) в ТФУ (1,04 мл, 13,5 ммоль) обрабатывали трифторметансульфоновой кислотой (0,11 мл, 1,24 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 5 мин. Реакционную смесь гасили путем добавления ее по каплям в насыщенный водный карбонат натрия (10 мл), затем ее разбавляли 0,1 М LiCl (50 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои объединяли, сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного материала. Неочищенный продукт очищали с помощью хроматографии на силикагеле (4 г золотой картридж, 0-10% (0,7М аммиак/ MeOH)/ДХМ) с получением 6-[(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она в виде бесцветного стекла. Продукт обрабатывали 5 мл 2М HCl в эфире, обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин и фильтровали с получением гидрохлорида 6-[(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-5-метил-1H,4H,5H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (10 мг, 0,02 ммоль, выход 19%) в виде белого порошка. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=457$.

^1H -ЯМР (500 МГц, Метанол- d_4) δ : 8,48 (с, 1H), 7,64 (дд, $J=8,8$, 0,9 Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,75-4,68 (м, 1H), 4,64 (дд, $J=16,7$, 7,7 Гц, 1H), 4,49 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,30 (с, 3H), 3,75-3,65 (м, 1H), 3,60 (с, 3H), 2,91 (к, $J=11,5$, 11,1 Гц, 1H), 2,48 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 2,12 (дк, $J=12,5$, 6,4 Гц, 1H), 1,91 (дт, $J=14,4$, 8,0 Гц, 1H), 1,68 (т, $J=10,0$ Гц, 1H), 1,44-1,35 (м, 1H).

Метод 9: 2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

Хим. 167



ТФУ (1 мл) добавляли к раствору 2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-

(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-она (256 мг, 1,82 ммоль) в ДХМ (1 мл) и перемешивали смесь при КТ в течение 18 ч. Смесь выпаривали и два раза подвергали азеотропной перегонке с толуолом, к остатку добавляли MeOH (2 мл) и этилендиамин (0,23 мл, 3,46 ммоль) и перемешивали при КТ в течение 5 ч. Реакционную смесь выпаривали, суспендировали в MeOH и собирали твердое вещество при фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (24 мг, 0,048 ммоль, 14%).

Соединения, показанные в табл. 12, получали с помощью методов, подобных описанным в методе 9. Соединения могли быть выделены непосредственно, при растирании/осаждении из раствора, или очищены (например, при использовании масс-направленной препаративной ВЭЖХ, хроматографии, кристаллизации). В некоторых случаях соединение выделяли в виде гидрохлоридной соли; при обработке раствора конечного соединения (например, в MeOH) избытком HCl (2Н HCl в Et₂O) и затем выпаривании досуха.

Таблица 12

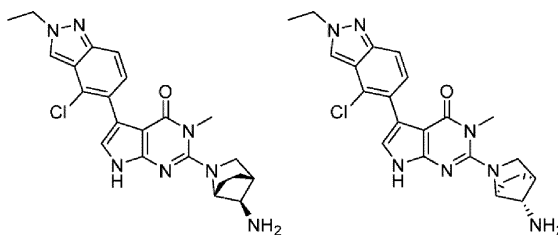
Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	[M+H] ⁺ m/z	Метод
150		2-[(3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,74 (1Н, с), 8,45 (1Н, с), 7,50 (1Н, д), 7,32 (1Н, д), 7,01 (1Н, с), 4,49 (2Н, к), 4,12-4,03 (1Н, м), 3,67 (1Н, д), 3,50 (1Н, д), 3,40 (3Н, с), 3,29-3,16 (2Н, м), 3,02-2,84 (3Н, м), 1,94-1,82 (1Н, м), 1,82-1,71 (1Н, м), 1,71-1,57 (2Н, м), 1,53 (3Н, т), 1,33 (2Н, шс), 1,10 (3Н, д).	496	9
151		5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,4-диазепан-1-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,38 (1Н, с), 7,54 (1Н, д), 7,48 (1Н, д), 7,06 (1Н, с), 4,55 (2Н, к), 3,80 (2Н, т), 3,65-3,52 (7Н, м), 3,46 (2Н, т), 2,26-2,17 (2Н, м), 1,65 (3Н, т).	426	9
152		рац-2-[(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i>)-2-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 12,26-10,98 (1Н, м), 8,40 (1Н, с), 7,49 (1Н, д), 7,34 (1Н, д), 6,96 (1Н, с), 4,20 (3Н, с), 4,11-4,04 (1Н, м), 3,87-3,80 (1Н, м), 3,44 (3Н, с), 3,05-2,98 (1Н, м), 2,04-1,92 (2Н, м), 1,89-1,74 (2Н, м), 1,71-1,64 (1Н, м), 1,57-1,47 (2Н, м), 1,28-1,14 (1Н, м).	438	9
153		рац-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 12,25-10,77 (1Н, м), 8,40 (1Н, с), 7,49 (1Н, д), 7,33 (1Н, д), 6,96 (1Н, с), 4,46-4,40 (1Н, м), 4,28 (1Н, т), 4,20 (3Н, с), 3,44 (3Н, с), 3,02-2,94 (1Н, м), 2,87-2,69 (3Н, м), 2,18-1,97 (3Н, м), 1,84-1,74 (2Н, м), 1,53-1,43 (1Н, м).	438	9
154		рац-2-(4-аминоазепан-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3- <i>d</i>]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,65 (1Н, д), 8,45 (1Н, д), 8,02 (3Н, шс), 7,51 (1Н, д), 7,32 (1Н, д), 6,99 (1Н, д), 4,49 (2Н, к), 3,56-3,45 (1Н, м), 3,45-3,24 (7Н, м), 2,22-2,11 (1Н, м), 2,10-2,00 (1Н, м), 2,00-1,84 (2Н, м), 1,84-1,67 (2Н, м), 1,53 (3Н, т).	440	9

Пример 155 и 156.

рац-2-((1*R*,4*R*,7*R*)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он (пример 155) и рац-2-((1*S*,4*S*,7*S*)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

Пример 156.

Хим. 168



рац-2-((1*S*,4*S*,7*S*)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он растворяли в виде раствора 2,0 мг/мл в этаноле/ДМСО/CHCl₃=1/1/3 и проводили разделение в следующих условиях.

Колонка: Daicel CHIRALPAK IG 2×25 см.

Подвижная фаза: гексан/2-пропанол=40/60.

Скорость потока: 25 мл/мин.

Время удерживания каждого изомера:

рел-2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он: 8,15 мин.

рел-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он: 13,5 мин.

Хиральные аналитические условия:

Колонка: CHIRALPAK IG 4,6×150 мм.

Подвижная фаза: гексан/2-пропанол=40/60.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

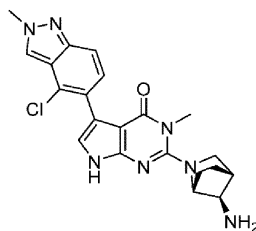
Время удерживания каждого изомера:

рел-2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он: 7,406 мин. МС: $[M+H]^+=438, 440$. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,49 (1H, ш с), 8,42 (1H, с), 7,47 (1H, дд, $J=9,0, 0,7$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 6,87 (1H, с), 4,46 (2H, к, $J=7,3$ Гц), 3,86-3,66 (2H, м), 3,30-3,26 (3H, м), 3,17-3,14 (1H, м), 3,04-2,98 (1H, м), 2,18-2,11 (1H, м), 2,01-1,82 (3H, м), 1,51 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,40-1,31 (1H, м).

рел-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он: 11,246 мин. МС: $[M+H]^+=438, 440$. 1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,49 (1H, ш с), 8,42 (1H, с), 7,47 (1H, дд, $J=9,0, 0,7$ Гц), 7,30 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 6,87 (1H, с), 4,46 (2H, к, $J=7,3$ Гц), 3,86-3,66 (2H, м), 3,30-3,26 (3H, м), 3,17-3,14 (1H, м), 3,04-2,98 (1H, м), 2,18-2,11 (1H, м), 2,01-1,82 (3H, м), 1,51 (3H, т, $J=7,1$ Гц), 1,40-1,31 (1H, м).

Пример 157: рел-2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

Хим. 169



Стадия 1: рац-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (200 мг, 0,472 ммоль) растворяли в $CHCl_3$ /MeOH=4/1 (5,0 мл). К этой смеси при 0°C добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (206 мг, 0,944 ммоль), растворенный в $CHCl_3$ (1,0 мл), с последующим перемешиванием при КТ в течение 3 ч. Растворитель отгоняли, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/EtOAc) с получением рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата. рац-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат растворяли в виде 25 мг/мл раствора в этаноле/ $CHCl_3$ = 1/1 и проводили разделение в следующих условиях.

Колонка: Daicel CHIRALPAK IG 2×25 см.

Подвижная фаза: гексан/2-пропанол=45/55.

Скорость потока: 25 мл/мин.

Время удерживания каждого изомера:

рел-трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат: 7,5 мин;

рел-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат: 12,5 мин.

Условия хирального анализа:

Колонка: CHIRALPAK IG 4,6×150 мм.

Подвижная фаза: гексан/2-пропанол=40/60.

Скорость потока: 1,0 мл/мин.

Время удерживания каждого изомера:

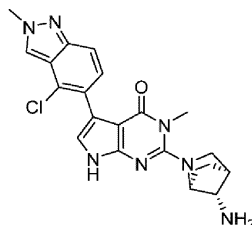
рел-трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат: 5,668 мин;

рел-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат: 9,407 мин.

Стадия 2: рел-трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (81,5 мг, 0,155 ммоль) и ТФУ (1,0 мл) растворяли в метаноле (1,0 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение 30 мин. Растворитель отгоняли, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения. МС: $[M+H]^+ = 424, 426$. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,49 (1H, ш с), 8,37 (1H, с), 7,46 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 6,88 (1H, с), 4,18 (3H, с), 3,84 (1H, с), 3,73-3,65 (1H, м), 3,28-3,23 (4H, м), 3,02 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 2,15 (1H, с), 2,01-1,83 (3H, м), 1,74-1,49 (2H, м), 1,42-1,31 (1H, м).

Пример 158: рел-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-4-он.

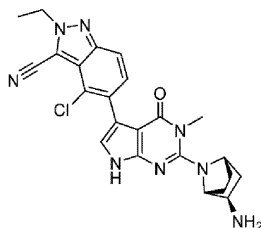
Хим. 170



В соответствии со стадией 2 примера 157, за исключением того, что рел-трет-бутил-((1S,4S,7S)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат, полученный в стадии 1 примера 157, использовали вместо рел-трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата, было получено указанное в заголовке соединение. МС: $[M+H]^+ = 424, 426$. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,49 (1H, ш с), 8,37 (1H, с), 7,46 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 7,31 (1H, д, $J=8,9$ Гц), 6,88 (1H, с), 4,18 (3H, с), 3,84 (1H, с), 3,73-3,65 (1H, м), 3,28-3,23 (4H, м), 3,02 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 2,15 (1H, с), 2,01-1,83 (3H, м), 1,74-1,49 (2H, м), 1,42-1,31 (1H, м).

Пример 159: 5-(2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-ил)-4-хлор-2-этил-2Н-индазол-3-карбонитрил.

Хим. 171



трет-Бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-3-цианистых 2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)-этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат (50 мг, 0,072 ммоль) растворяли в N, N-диметилформамиде (0,5 мл). К раствору добавляли фторид тетрабутиламмония (1М в ТГФ, 0,22 мл, 0,22 ммоль) и перемешивали при 80°C в течение 1 дня. К смеси добавляли 5М водн. NaOH (0,072 мл, 0,36 ммоль, 5 моль/л) и перемешивали при КТ в течение 1 ч. Смесь выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью б-ВЭЖХ. Полученные фракции выпаривали в вакууме, а остаток растворяли в ацетонитриле (1,0 мл). К раствору добавляли иодид натрия (5,8 мг, 0,039 ммоль) и хлортриметилсилан (0,0031 мл, 0,024 ммоль) и перемешивали смесь при КТ в течение 2 ч. Смесь выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на NH силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/ CHCl_3) с получением указанного в заголовке соединения (4,9 мг). МС: $[M+H]^+ = 463, 465$. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,78 (1H, ш с), 7,79 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 7,07 (1H, с), 4,68 (2H, к, $J=7,2$ Гц), 4,15 (1H, ш т, $J=4,8$ Гц), 4,02 (1H, ш т, $J=4,4$ Гц), 3,53-3,45 (1H, м), 3,40 (3H, с), 2,36-2,21 (1H, м), 2,20-2,09 (1H, м), 1,96-1,84 (1H, м), 1,75-1,64 (1H, м), 1,58 (3H, т, $J=7,2$ Гц), 1,54-1,44 (1H, м), 0,97-0,87 (1H, м).

Получение 117: трет-бутил-N-[(1R,2R,3S,5S)-2-(фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат.

Хим. 172



Стадия 1: бензил-N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-8-(2,2,2-трифторацетил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат.

К раствору бензил-N-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло-[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (1,0 г, 3,6 ммоль) и Et_3N (1,0 мл, 7,2 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (0,53 мл, 3,78

ммоль) и перемешивали реакционную смесь при КТ в течение 1 ч. Реакцию разбавляли ДХМ и добавляли нас. водн. NaHCO_3 . Водный слой экстрагировали ДХМ, органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc /петр.эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,32 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 7,47 (1H, д), 7,42-7,25 (5H, м), 5,05 (2H, с), 4,88-4,60 (2H, м), 4,59-4,33 (1H, м), 4,01-3,85 (1H, м), 3,35 (1H, с), 2,13-2,01 (1H, м), 1,99-1,68 (5H, м).

Стадия 2: трет-бутил-N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-8-(2,2,2-трифторацетил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат.

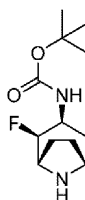
К раствору бензил-N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-8-(2,2,2-трифторацетил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (1,32 г, 3,53 ммоль) в этаноле (15 мл) добавляли ди-трет-бутил-дикарбонат (1,0 г, 4,58 ммоль) и Pd/C (10%, 0,13 г) и гидрировали смесь в течение 6 ч. Реакцию фильтровали и выпаривали фильтрат. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-40% EtOAc /петр.эфир) с получением указанного в заголовке соединения (1,04 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 6,98 (1H, д), 4,89-4,21 (3H, м), 3,86 (1H, д), 2,19-1,53 (6H, м), 1,39 (9H, с).

Стадия 3: трет-бутил-N-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат.

К раствору трет-бутил-N-[(1R,2S,3S,5S)-2-фтор-8-(2,2,2-трифторацетил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата (1,04 г, 3,07 ммоль) в MeOH (15 мл) и H_2O (3 мл) добавляли K_2CO_3 (2,11 г, 15,35 ммоль) и перемешивали смесь в течение ночи. MeOH выпаривали, добавляли H_2O и экстрагировали продукт ДХМ. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением указанного в заголовке соединения (0,733 г). ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 6,75 (1H, д), 4,34 (1H, д), 3,72-3,52 (1H, м), 3,46 (1H, с), 3,35 (1H, с), 2,14 (1H, с), 1,69 (2H, д), 1,60-1,25 (13H, м).

Получение 118: трет-бутил-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-(фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)]карбамат.

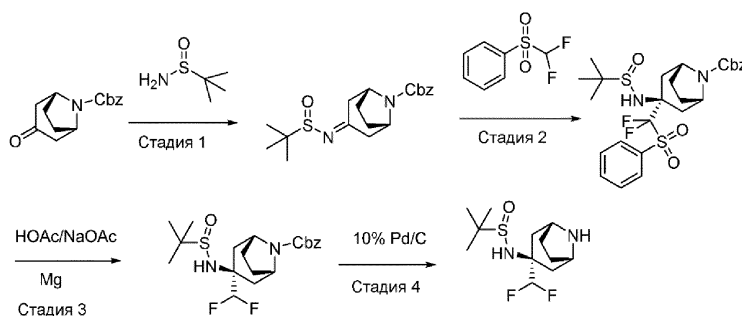
Хим. 173



Указанное в заголовке соединение получали с помощью аналогичного метода, как в получении 117, при использовании бензил-N-[(1S,2R,3S,5R)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата вместо бензил-N-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата, с получением указанного в заголовке соединения, ^1H -ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ : 6,02 (1H, с), 4,96-4,44 (1H, м), 4,11-3,85 (1H, м), 3,40 (1H, к), 3,27 (1H, д), 2,35 (1H, с), 2,18-1,97 (1H, м), 1,97-1,83 (1H, м), 1,83-1,68 (1H, м), 1,68-1,48 (3H, м), 1,39 (9H, с).

Получение 119: N-[(эндо)-3-(диформетил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Хим. 174



Стадия 1. Бензил-3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

К перемешиваемому раствору бензил-3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (75,0 г, 289,2 ммоль, 1,0 экв.) в ТГФ (1,5 л) добавляли 2-метил-2 пропансульфинамид (43,0 г, 354,8 ммоль, 1,2 экв.) и $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (200,0 г, 876,8 ммоль, 3,0 экв.). Реакцию нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч и охлаждали до КТ. Смесь гасили путем медленного добавления H_2O (550 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Твердое вещество удаляли при фильтрации, разбавляли фильтрат EtOAc и промывали насыщенным соевым раствором и сушили (Na_2SO_4). Растворитель удаляли при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (103 г) в виде желтого порошка. Его перекристаллизовывали из петр.эфира/ EtOAc =4:1 с получением чистого продукта (36 г, 34%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=363$.

Стадия 2. Бензил-(эндо)-3-[(бензолсульфонил)-диформетил]-3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

К смеси бензил-3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)имино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (75,1 г, 207,0 ммоль, 1,0 экв.) и дифторметансульфонилбензола (47,8 г, 248,0 ммоль, 1,2 экв.) в толуоле (750 мл) по каплям добавляли KHMDS (269 мл, 269,0 ммоль, 1,3 экв.) при -78°C под N₂. После завершения добавления реакцию перемешивали еще в течение 2 ч при той же температуре, а затем останавливали путем добавления H₂O (280 мл). Органический слой отделяли и сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали на колонке с силикагелем (EtOAc в петр.эфир 0-30%, об./об.) с получением продукта (30,0 г, выход 26%) в виде желтого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺=555.

Стадия 3. Бензил-(эндо)-3-[(дифторметил)-3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилат.

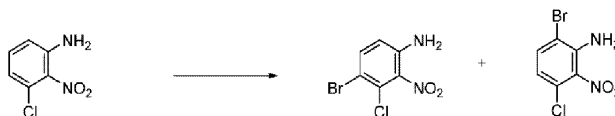
К раствору бензил-(эндо)-3-[(бензолсульфонил)дифторметил]-3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (56,6 г, 102 ммоль, 1,0 экв.) в ДМФА (1050 мл) и HOAc/NaOAc (8 моль/л) (1:1, 1050 мл), порциями добавляли Mg (50,9 г, 2,09 моля, 20,5 экв.) при к.т. После завершения добавления реакцию перемешивали еще в течение 4 ч при к.т. ЖХ-МС показала полное окончание реакции. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (1000 мл ×2). Объединенные экстракты промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью обращенно-фазовой колонки (элюент: MeOH в H₂O/ТФУ) с получением чистого продукта (24,5 г, выход 58%) в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС: [M+H]⁺=415.

Стадия 4. N-[(эндо)-3-(Дифторметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамид.

Смесь бензил-(эндо)-3-(дифторметил)-3-[(2-метилпропан-2-сульфинил)амино]-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоксилата (24,5 г, 59,0 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10%, 3,0 г) в MeOH (100 мл) перемешивали при 50°C в течение приблизительно 20 ч под H₂. Pd/C удаляли при фильтрации и выпаривали фильтрат в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (MeOH в ДХМ 0-10% NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (10,8 г, выход 65%) в виде бесцветного масла. ЖХ-МС: [M+H]⁺=281. ¹H-ЯМР (CDCl₃) δ: 5,79 (1H, т), 3,65 (3H, ш с), 2,22 (2H, м), 1,94 (2H, м), 1,83 (3H, м), 1,54 (1H, д), 1,28 (9H, с).

Получение 120: 4-Бром-3-хлор-2-нитроанилин и 6-бром-3-хлор-2-нитроанилин.

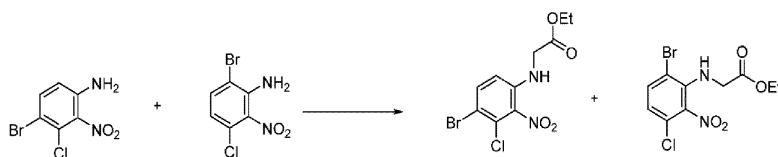
Хим. 175



Раствор 3-хлор-2-нитроанилина (25 г, 145 ммоль) и N-бромсукцинимид (25,5 г, 143 ммоль) в AcOH (600 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 45 мин. После охлаждения до КТ реакцию смесь вливали в воду со льдом (2 л). Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали водой со льдом (2×200 мл) и сушили в вакуумном термостате в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (36 г) в виде смеси изомеров (4-бром/6-бром в отношении 9:1). ¹H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ: 7,56 (1H, д), 6,84 (1H, д), 6,40 (2H, с).

Получение 121: этил-2-[(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)-амино]ацетат и этил-2-[(6-бром-3-хлор-2-нитрофенил)-амино]ацетат.

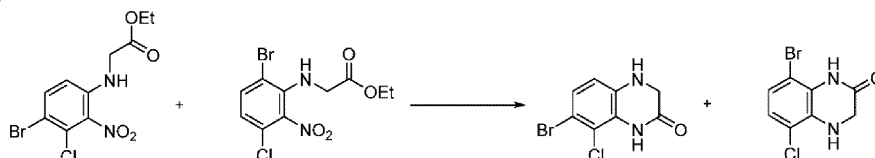
Хим. 176



Смесь 4-бром-3-хлор-2-нитроанилина и 6-бром-3-хлор-2-нитроанилина в соотношении 9:1 (30 г, 119 ммоль), этилбромацетата (133 мл, 119 ммоль) и K₂CO₃ (26,4 г, 191 ммоль) нагревали при 140°C под азотом в течение 30 ч. Смесь охлаждали до КТ, затем добавляли 1М водн. раствор NaOH (250 мл) в течение 10 мин. Смесь перемешивали еще 10 мин, после чего экстрагировали ДХМ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 5-30%, EtOAc/изогексан). Очищенную смесь перекристаллизовывали из кипящего ИПС (70 мл). Твердое вещество отфильтровывали, промывали циклогексаном (2×50 мл) и сушили в вакуумном термостате в течение ночи с получением указанного в заголовке соединения (4 г) в виде смеси изомеров (4-бром/6-бром в отношении 9:1). МС: [M+H]⁺=337.

Получение 122: 7-бром-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-он и 8-бром-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-он.

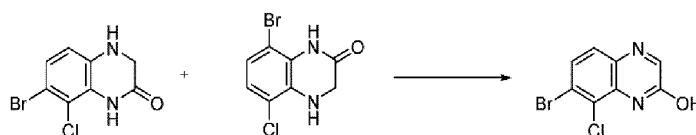
Хим. 177



Смесь этил-2-[(4-бром-3-хлор-2-нитрофенил)-амино]ацетат и этил-2-[(6-бром-3-хлор-2-нитрофенил)амино]ацетата в соотношении 9:1 (3,5 г, 10,4 ммоль), железа (3,5 г, 62,7 ммоль) и NH_4Cl (0,555 г, 10,4 ммоль) в EtOH (75 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 30 мин. Добавляли AcOH (30 мл) и продолжали нагревание в течение 30 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (300 мл) и экстрагировали ДХМ (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г) в виде смеси изомеров (7-бром/8-бром в отношении 9:1). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=261$.

Получение 123: 7-бром-8-хлорхиноксалин-2-ол.

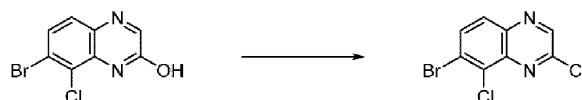
Хим. 178



7-Бром-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-он и 8-бром-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидрохиноксалин-2-он в соотношении 9:1 (3,2 г, 12,2 ммоль) суспендировали в 50% по весу водн. NaOH (1,5 мл, 29,3 ммоль) и 3% по весу водн. H_2O_2 (32 мл, 28,1 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. Смесь охлаждали до КТ, что вызывало осаждение продукта. Добавляли AcOH (1,6 мл). Осадок собирали с помощью фильтрации и промывали водой (2×5 мл). Твердое вещество подвергали азеотропной перегонке с ацетонитрилом (2×20 мл) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=259$.

Получение 124: 7-бром-2,8-дихлорхиноксалин.

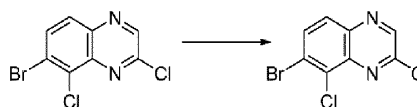
Хим. 179



К раствору 7-бром-8-хлорхиноксалин-2-ола (3 г, 11,6 ммоль) в толуоле (23 мл) добавляли оксихлорид фосфора (V) (4,85 мл, 52,0 ммоль) и перемешивали реакционную смесь в течение ночи при 70°C. Реакционную смесь гасили добавлением по каплям в охлаждаемый льдом нас. водн. NaHCO_3 (200 мл) и перемешивали в течение 2 ч при КТ. Затем смесь экстрагировали ДХМ (3×80 мл) и объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г). ^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ : 9,13 (1H, с), 8,22 (1H, д), 8,07 (1H, д).

Получение 125: 7-бром-8-хлор-2-метоксихиноксалин.

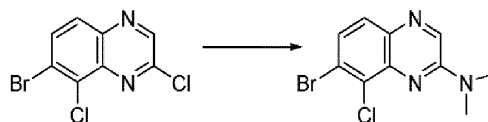
Хим. 180



7-бром-2,8-дихлорхиноксалин (2 г, 7,12 ммоль) и карбонат калия (3,94 г, 28,5 ммоль) смешивали в MeOH (40 мл) в трехгорлой колбе объемом 100 мл. Полученную бесцветную суспензию нагревали при 65°C (внутренняя температура) в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до КТ. Добавляли воду (150 мл) и отфильтровывали осадок с получением 7-бром-8-хлор-2-метоксихиноксалина (1,79 г, 6,48 ммоль, выход 91%) в виде светлого бесцветного твердого вещества. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=275$. ^1H -ЯМР (DMSO-d_6) δ : 8,69 (1H, с), 8,00-7,89 (2H, м), 4,10 (3H, с).

Получение 126: 7-Бром-8-хлор-N,N-диметилхиноксалин-2-амин.

Хим. 181



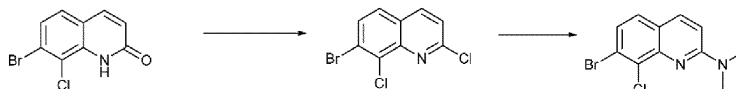
В 100 мл трехгорлой колбе диметиламин, 2М в растворе ТГФ (22 мл, 44,0 ммоль) обрабатывали 7-бром-2,8-дихлорхиноксалином (2,01 г, 7,16 ммоль) при 0°C (внутренняя температура, ледяная баня). Полученный желтый раствор нагрева до КТ и перемешивали в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали

в вакууме и делили между EtOAc (50 мл) и насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл). Слои разделяли и водную фазу экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические экстракты объединяли и промывали насыщенным соевым раствором (1×50 мл), а затем сушили над MgSO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением 7-бром-8-хлор-N,N-диметилхиноксалин-2-амин (1,98 г, 6,77 ммоль, выход 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=288$.

^1H -ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ : 8,76 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,29 (с, 6H).

Получение 127: 7-бром-8-хлор-N,N-диметилхинолин-2-амин.

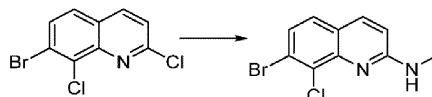
Хим. 182



Раствор 7-бром-8-хлор-1,2-дигидрохинолин-2-она (1,0 г, 3,87 ммоль) в POCl_3 нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. После охлаждения большую часть POCl_3 выпаривали, добавляли лед и NH_4OH и экстрагировали продукт EtOAc. Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали с получением 7-бром-2,8-дихлорхинолина (0,79 г), МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=278$. 7-Бром-2,8-дихлорхинолин (250 мг, 0,9 ммоль) растворяли в пиридине (1,5 мл), добавляли диметиламин (40% раствор в воде, 1,5 мл) и нагревали реакционную смесь в запаянной пробирке в течение 3 ч. После охлаждения добавляли воду (10 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (2×15 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50%, EtOAc/пепт.эфир) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг), МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=287$.

Получение 128: 7-бром-8-хлор-N-метилхинолин-2-амин.

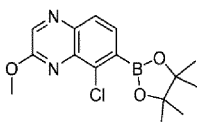
Хим. 183



7-бром-2,8-дихлорхинолин (500 мг, 1,8 ммоль) растворяли в пиридине (3,0 мл), добавляли метиламин (40% раствор в воде, 3,0 мл) и нагревали реакционную смесь в запаянной пробирке в течение 3 ч. После охлаждения добавляли воду (20 мл) и экстрагировали продукт EtOAc (2×20 мл). Органическую фазу сушили (MgSO_4), фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-50%, EtOAc/пепт.эфир) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг), МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=271$.

Получение 129: 8-хлор-2-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин.

Хим. 184



8-хлор-2-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин получали, как получение 82 выше, при использовании 7-бром-8-хлор-2-метоксихиноксалина. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=321, 323$.

Получение 130: 3-бром-2-хлор-5,6-дифторбензальдегид.

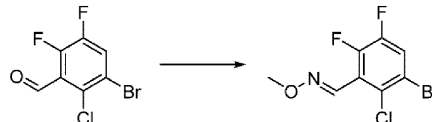
Хим. 185



К смеси 2-хлор-5,6-дифторбензальдегида (5,3 г, 30 ммоль) и серной кислоты (15 мл) добавляли N-бромсукцинимид (6,6 г, 37 ммоль) при 60°C. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 ч. Смесь вливали в дробленый лед и затем экстрагировали EtOAc. Органическую фазу промывали соевым раствором и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20%, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (6,5 г), ^1H -ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 10,37 (1H, с), 7,72 (1H, дд).

Получение 131: О-метилоксим 3-бром-2-хлор-5,6-дифторбензальдегида.

Хим. 186

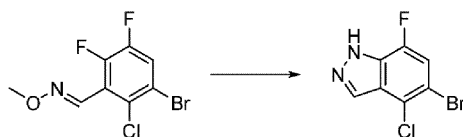


Смесь 3-бром-2-хлор-5,6-дифторбензальдегида (6,5 г, 26 ммоль), гидрохлорид О-метилгидроксиламина (2,4 г, 29 ммоль), карбоната калия (4,6 г, 33 ммоль) и 1,2-диметоксиэтана (26 мл)

перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-20%, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (7,2 г), МС: $[M+H]^+=284$.

Получение 132: 5-бром-4-хлор-7-фтор-1Н-индазол.

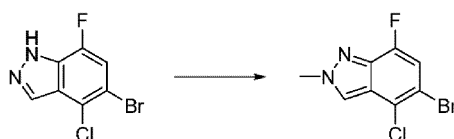
Хим. 187



Смесь О-метилоксима 3-бром-2-хлор-5,6-дифторбензальдегида (7,1 г, 25 ммоль), тетрагидрофурана (25 мл) и моногидрата гидразина (25 мл) перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 30 ч. К охлажденной смеси добавляли EtOAc (120 мл) и воду (50 мл). Отделенный органический слой выпаривали в вакууме. Остаток суспендировали в EtOAc и гексане. Осадок собирали и сушили при 50°C при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,4 г), МС: $[M+H]^+=249$.

Получение 133: 5-бром-4-хлор-7-фтор-2-метил-2Н-индазол.

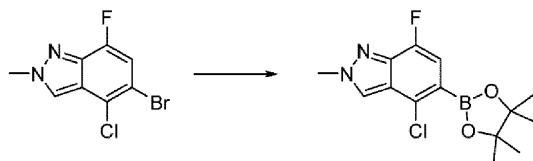
Хим. 188



К раствору 5-бром-4-хлор-7-фтор-1Н-индазола (1,8 г, 7,4 ммоль) в EtOAc (40 мл) добавляли тетрафторборат триметил оксония (1,7 г, 12 ммоль) и перемешивали полученную смесь при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли EtOAc, вливали нас. водн. NaHCO_3 и разделяли фазы. Органическую фазу промывали солевым раствором и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60%, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (0,76 г), МС: $[M+H]^+=263$.

Получение 134: 4-хлор-7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол.

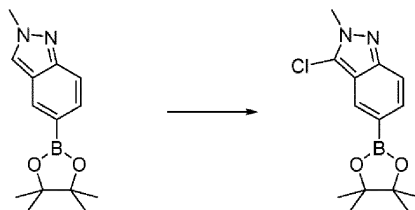
Хим. 189



Получали, как получение 82, за исключением использования 5-бром-4-хлор-7-фтор-2-метил-2Н-индазола, с получением указанного в заголовке соединения. МС: $[M+H]^+=311$.

Получение 135: 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол.

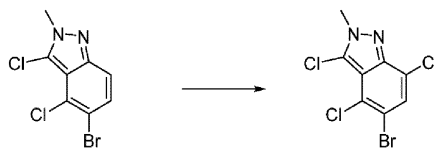
Хим. 190



2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол (190,8 мг, 0,7392 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл). К раствору при перемешивании добавляли N-хлорсукцинимид (109,2 мг, 0,8178 ммоль) при КТ. После перемешивания при КТ в течение 2 ч, добавляли ДМФА (5 мл). И смесь нагревали до 60°C при перемешивании. После дополнительного перемешивания в течение 1 ч, смесь охлаждали до КТ. Смесь вливали в 5% водн. NaHCO_3 и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP Ultra HP-Sphere, 25 г) при элюировании гексаном/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (142,9 мг) в виде почти белого воска. МС: $[M+H]^+=292$.

Получение 136: 5-бром-3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол.

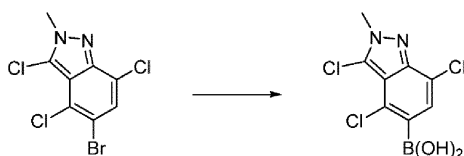
Хим. 191



5-бром-3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол (5,001 г, 17,863 ммоль) суспендировали в ДМФА (50 мл). Суспензию нагревали до 65°C при перемешивании с получением раствора. В горячий раствор несколькими порциями добавляли N-хлорсукцинимид (3,578 г, 26,80 ммоль). После перемешивания при 65°C в течение 1,5 ч, смесь охлаждали до КТ. Смесь вливали в 9% водн. NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP Ultra HP-Sphere, 100 г) при элюировании гексаном/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (2,037 г) в виде бесцветного твердого вещества. МС: [M+H]⁺=313.

Получение 137: (3,4,7-Трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)бороновая кислота.

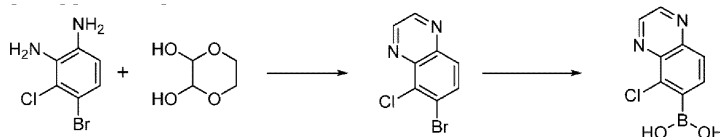
Хим. 192



5-бром-3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол (2,037 г, 6,479 ммоль) растворяли в ТГФ (40 мл). Раствор дегазировали при пониженном давлении, барботировали N₂ и охлаждали до 0°C при перемешивании. К охлажденному раствору при перемешивании по каплям добавляли раствор комплекса i-PrMgCl·LiCl в ТГФ (2,0 М, 7,75 мл, 15,5 ммоль) при 0°C. После перемешивания в течение 1 ч, добавляли триизопропилборат (7,50 мл, 32,7 ммоль) при 0°C. И смесь оставляли при КТ с перемешиванием. После перемешивания в течение 1,5 ч, добавляли уксусную кислоту (5,60 мл, 97,80 ммоль) для остановки реакции. Полученную смесь разбавляли 2-метилтетрагидрофураном. Затем указанное в заголовке соединение экстрагировали в 3М водн. NaOH (300 мл). Значение pH водного слоя доводили до приблизительно 2-3. Осадок собирали с помощью фильтрации, промывали H₂O и сушили в вакууме при 70°C с получением указанного в заголовке соединения (1,340 г, 74%) в виде бесцветного твердого вещества. МС: [M+H]⁺=279.

Получение 138: (5-Хлорхиноксалин-6-ил)бороновая кислота.

Хим. 193

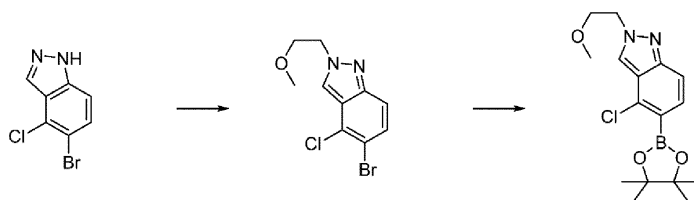


К раствору 4-бром-3-хлор-бензол-1,2-диамина (500 мг, 2,26 ммоль) в EtOH (20,0 мл), 1,4-диоксан-2,3-диола (380 мг, 3,16 ммоль) добавляли при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Затем реакционную смесь выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 20-40% EtOAc/гексан) с получением 6-бром-5-хлорхиноксалина (269 мг). МС: [M+H]⁺=243, 245.

К раствору 6-бром-5-хлорхиноксалина (200 мг, 0,823 ммоль) в 1,4-диоксане (2,00 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (313 мг, 1,23 ммоль), KOAc (161 мг, 1,64 ммоль) и комплекс бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (53,7 мг, 0,0657 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при 100°C в течение 18 ч, разбавляли МТБЭ и добавляли 2М NaOH. В водный слой добавляли 6М HCl и три раза экстрагировали CHCl₃. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (108 мг). МС: [M+H]⁺=209.

Получение 139: 4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол.

Хим. 194



Стадия 1. 5-Бром-4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол.

К суспензии 5-бром-4-хлор-1Н-индазола (1,0 г, 4,7 ммоль) и карбоната калия (1,79 г, 13 ммоль) в

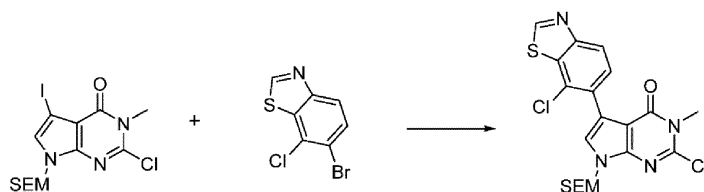
ДМСО (5 мл) при комнатной температуре добавляли 1-бром-2-метоксиэтан (0,83 мл, 8,6401 ммоль). После перемешивания при этой же температуре в течение выходных, смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Колоночная хроматография (SNAP Ultra 50 г, градиентное элюирование, 0-100% EtOAc в гексане) давала указанное в заголовке соединение (0,45 г, 1,5 ммоль, 36%) в виде коричневого твердого вещества. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=289, 291, 293$.

Стадия 2. 4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол

К суспензии 5-бром-4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазола (0,45 г, 1,5 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли ацетат калия (0,30 г, 3,13 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,59 г, 2,3 ммоль) и комплекс дихлорида 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен-палладия (II) в дихлорметане (0,12 г, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при 120°C в течение 4 ч, смесь разбавляли EtOAc и фильтровали через слой Hyflo Super-Cel. Фильтрат выпаривали в вакууме. Колоночная хроматография (SNAP Ultra 25 г, градиентное элюирование, 0-100% EtOAc в гексане) давала указанное в заголовке соединение (0,68 г) в виде бледно-коричневого масла. Материал не был чистым, но его использовали без дополнительной очистки. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=337, 339$.

Получение 140: 2-хлор-5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

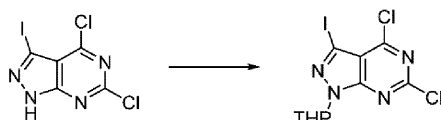
Хим. 195



Смесь 6-бром-7-хлор-1,3-бензотиазола (300 мг, 1,21 ммоль), бис(пинаколато)дибора (460 мг, 1,81 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (177 мг, 0,24 ммоль) и ацетата калия (592 мг, 6,04 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) нагревали при 100°C в течение 2 ч и затем смеси позволяли охладиться. К смеси добавляли 2-хлор-5-иод-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (350 мг, 0,8 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (114 мг, 0,16 ммоль), K_2CO_3 (667 мг, 4,83 ммоль) и воду (3 мл). Затем смесь нагревали при 70°C еще в течение 2 ч. Смесь охлаждали, а затем делили между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили (MgSO_4) и затем выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью SiO_2 хроматографии (элюирование 0-40% ацетона/петр. эфиром) с получением продукта (220 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=481$.

Получение 141: 4,6-дихлор-3-иод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин.

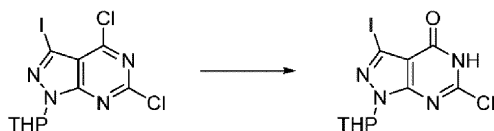
Хим. 196



4,6-дихлор-3-иод-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин (4,0 г, 13 ммоль), 3,4-дигидро-2Н-пиран (3,5 мл, 38 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (0,48 г, 2,5 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и нагревали при 70°C в течение 1,5 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а сухой остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100%, EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (3,47 г). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=399$.

Получение 142: 6-хлор-3-иод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

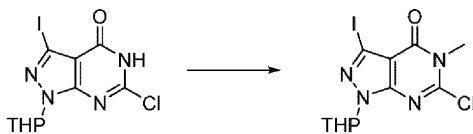
Хим. 197



К раствору 4,6-дихлор-3-иод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидина (2,0 г, 5,0 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли 5М NaOH (9,0 мл) при к.т. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 ч, после чего к смеси добавляли ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при КТ в течение ночи. Смесь покрисляли 6М HCl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1,87 г). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=381$.

Получение 143: 6-Хлор-3-иод-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

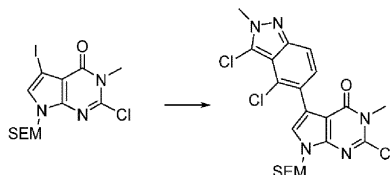
Хим. 198



К смеси 6-хлор-3-иод-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (28,5 г, 74,9 ммоль) и K_2CO_3 (12,4 г, 90,0 ммоль) в ДМФА (270 мл) добавляли иодметан (11,7 г, 82,4 ммоль) в ДМФА (15 мл) при КТ. Смесь перемешивали при КТ в течение 4 ч, затем разбавляли водой. После перемешивания в течение 4 ч, осадок собирали с помощью фильтрации и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (27,8 г). МС: $[M+H]^+ = 395$.

Получение 144: 2-хлор-5-(3,4-дихлор-2-метил-индазол-5-ил)-3-метил-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

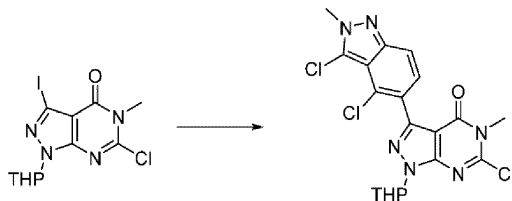
Хим. 199



Смесь 2-хлор-5-иод-3-метил-7-(2-триметилсилилэтоксиметил)пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она (107 мг, 0,244 ммоль), 3,4-дихлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (107 мг, 0,326 ммоль), K_3PO_4 (108 мг, 0,506 ммоль), бис(ди-трет-бутил(4-диметиламинофенил)-фосфин)дихлорпалладия (II) (18 мг, 0,026 ммоль), 1,4-диоксана (1,2 мл) и воды (0,24 мл) перемешивали при 70°C в течение 5 ч и охлаждали до КТ. Смесь очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-60% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (113 мг). МС: $[M+H]^+ = 514, 516$.

Получение 145: 6-хлор-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

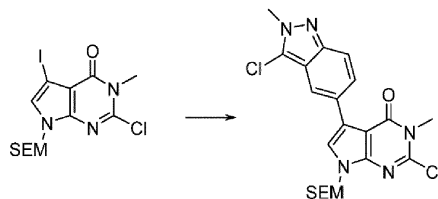
Хим. 200



Смесь 6-хлор-3-иод-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (500 мг, 1,27 ммоль), 3,4-дихлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола (497 мг, 1,52 ммоль), K_3PO_4 (806 мг, 3,80 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (103 мг, 0,127 ммоль), 1,4-диоксана (5,0 мл) и воды (1,25 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (413 мг). МС: $[M+H]^+ = 467, 469$.

Получение 146: 2-хлор-5-(3-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)-метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

Хим. 201

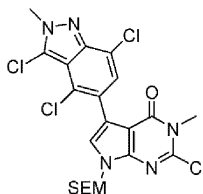


2-хлор-5-иод-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (362,7 мг, 0,8248 ммоль), 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазол (289,1 мг, 0,9881 ммоль), $Pd(Amphos)_2Cl_2$ (34,7 мг, 0,0490 ммоль) и K_3PO_4 (263,3 мг, 1,240 ммоль) смешивали в сосуде. К смеси добавляли ТГФ (10 мл) и воду (1 мл). Смесь дегазировали при пониженном давлении и барбитировали N_2 . После перемешивания в течение 5 ч при 75°C смесь охлаждали

до КТ. Смесь вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Экстракт промывали 9% водн. NaHCO_3 . К экстракту добавляли Na_2SO_4 и SH-силикагель (Fuji Silysia). После перемешивания при КТ в течение 1 ч, твердое вещество удаляли фильтрацией и выпаривали фильтрат. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (Biotage SNAP Ultra HP-Sphere, 25 г), элюировали гексаном/EtOAc с получением указанного в заголовке соединения (279,8 мг) в виде почти белого твердого вещества. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=478$.

Получение 147: 2-хлор-3-метил-5-(3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

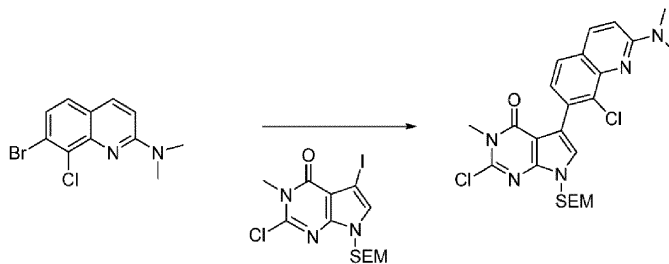
Хим. 202



2-хлор-3-метил-5-(3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он получали аналогично получению 146, за исключением использования (3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)бороновой кислоты вместо 3-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=546$.

Получение 148: 2-хлор-5-[8-хлор-2-(диметиламино)-хинолин-7-ил]-3-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

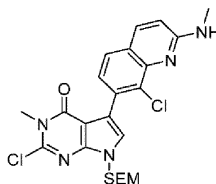
Хим. 203



7-бром-8-хлор-N,N-диметилхинолин-2-амин (390 мг, 1,36 ммоль), бис(пинаколато)дибор (520 мг, 2,04 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (150 мг, 0,2 ммоль) и ацетат калия (650 мг, 6,8 ммоль) объединяли в пробирке для микроволнового синтеза объемом 30 мл, закрывали, вакуумировали и заполняли азотом ($\times 2$). Добавляли 1,4-диоксан (8 мл) и снова заполняли пробирку ($\times 2$), после чего нагревали до 90°C в течение 2 ч. После охлаждения добавляли 2-хлор-5-иод-3-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он (590 мг, 1,36 ммоль), бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (150 мг, 0,2 ммоль), карбонат калия (1,12 г, 8,16 ммоль) и воду (2 мл). Реакцию повторно закрывали, заполняли азотом ($\times 2$) и нагревали до 70°C в течение 2 ч. После охлаждения реакцию разбавляли водой и экстрагировали EtOAc ($3\times$). Объединенную органическую фазу сушили над безводным MgSO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100%, EtOAc/пепт.эфир) с получением указанного в заголовке соединения (426 мг). МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=518$.

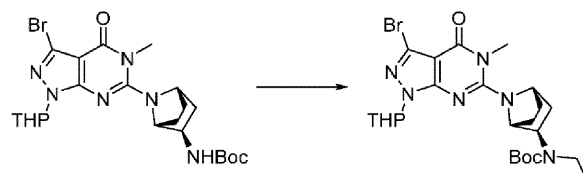
Получение 149: 2-хлор-5-[8-хлор-2-(метиламино)-хинолин-7-ил]-3-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

Хим. 204



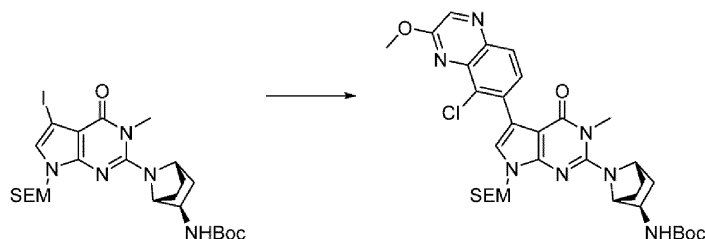
Начиная с 7-бром-8-хлор-N-метилхинолин-2-амин указанное в заголовке соединение получали при использовании методики, аналогичной описанной для 2-хлор-5-[8-хлор-2-(диметиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-она. МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=504$.

Получение 150: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(этил)карбамат.
Хим. 205



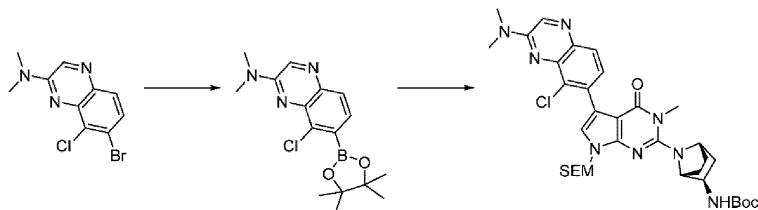
К раствору трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (500 мг, 0,955 ммоль) в ТГФ (5,00 мл) добавляли NaH (60% в минеральном масле, 76,4 мг, 1,91 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К смеси добавляли иодэтан (0,153 мл, 1,91 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение ночи. К смеси добавляли NaH (60% в минеральном масле, 57,3 мг, 1,43 ммоль) и иодэтан (0,115 мл, 1,43 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при к.т. в течение 6 ч. Смесь вливали в нас. NH₄Cl и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 10-40% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (335 мг). МС: [M+H]⁺=551,553.

Общая методика 6: трет-бутил-(1R,2R,4S)-7-(5-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат.
Хим. 206



Смесь трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (75,0 мг, 0,122 ммоль), 8-хлор-2-метокси-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалина (46,9 мг, 0,146 ммоль), K₃PO₄ (38,8 мг, 0,183 ммоль), бис(ди-трет-бутил-(4-диметиламинофенил)-фосфин)дихлорпалладия (II) (64,8 мг, 0,0794 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,15 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (58,0 мг). МС: [M+H]⁺=682, 684.

Общая методика 7: трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат.
Хим. 207



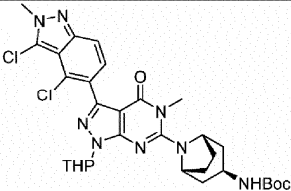
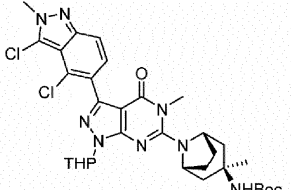
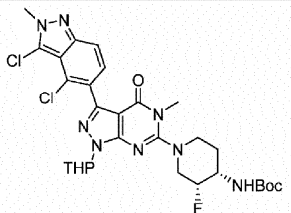
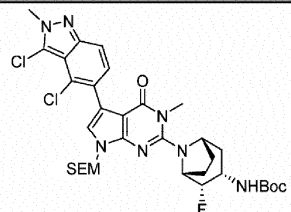
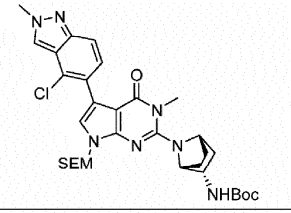
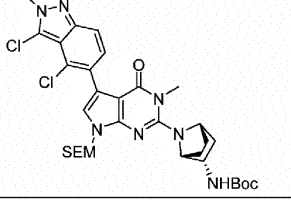
Смесь 7-бром-8-хлор-N,N-диметилхиноксалин-2-амин (200 мг, 0,698 ммоль), бис(пинаколато)дибора (354 мг, 1,40 ммоль), комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) с дихлорметаном (57,0 мг, 0,0698 ммоль) и ацетата калия (137 мг, 1,40 ммоль) в 1,4-диоксане (2,0 мл) дегазировали, барботировали азотом и перемешивали при 100°C в течение 6 ч. Реакцию охлаждали до КТ, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали в вакууме. Неочищенный остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки. МС: [M+H]⁺=334, 336.

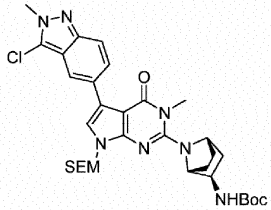
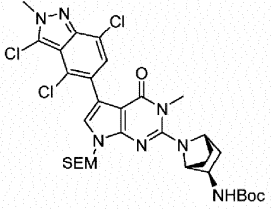
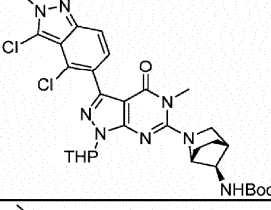
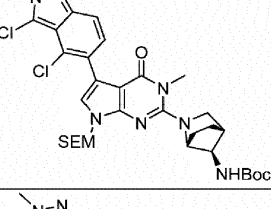
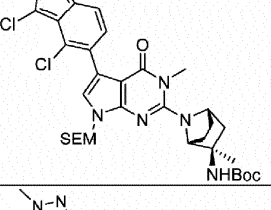
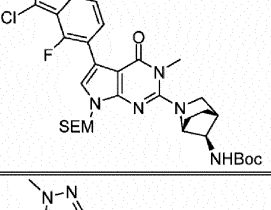
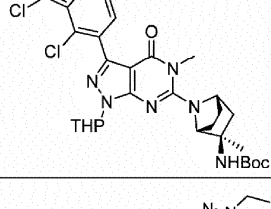
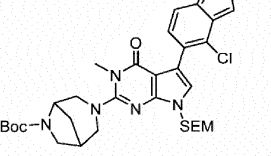
Смесь трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-(2-триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3H-пирроло[2,3-d]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата (75,0 мг, 0,122 ммоль), 8-хлор-N,N-диметил-7-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиноксалин-2-амин (48,8 мг, 0,146 ммоль), K₃PO₄ (38,8 мг, 0,183 ммоль), бис(ди-трет-бутил(4-

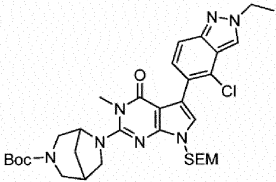
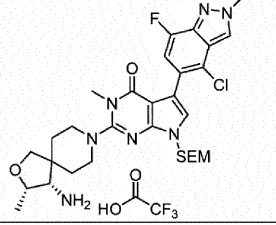
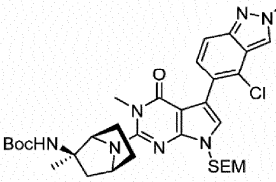
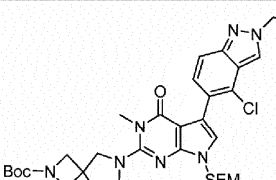
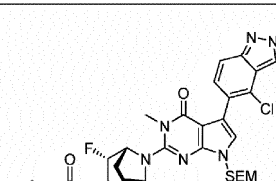
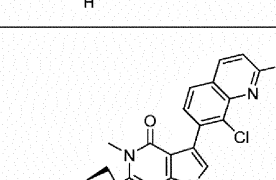
диметиламинофенил)фосфин)дихлорпалладия (II) (64,8 мг, 0,0794 ммоль), 1,4-диоксана (1,5 мл) и воды (0,15 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч, охлаждали до КТ, вливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-100% EtOAc/гексан) с получением указанного в заголовке соединения (60,3 мг). MS: [M+H]⁺=695, 697.

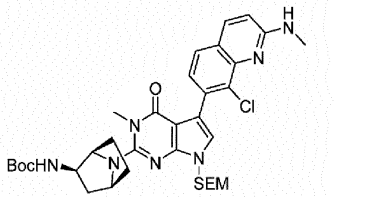
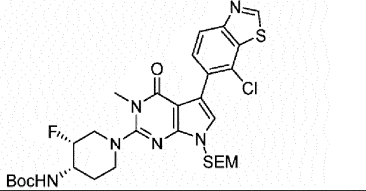
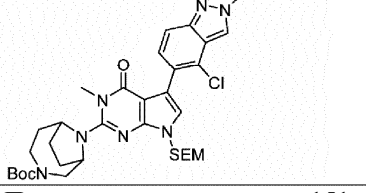
Соединения в табл. 13 ниже получали при использовании методик, аналогичных описанной в общей методике 1, начиная с подходящего замещенного, защищенного пирролопиримидинона или пиразолопиримидинона и изменяя амин (синтезируемый, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 13

Соединение	Название соединения	МС: [M+H] ⁺ m/z	Методика
	трет-бутил-(эндо-8-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримид-6-ил)-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	657, 659	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 6-хлор-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримид-4-она и трет-бутил-(эндо-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата
	трет-бутил-(эндо-8-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримид-6-ил)-3-метил-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	671, 673	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 6-хлор-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримид-4-она и трет-бутил-N-(эндо-3-метил-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата
	трет-бутил-((3R,4S)-1-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримид-6-ил)-3-фторпиперидин-4-ил) карбамат	649, 651	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 6-хлор-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримид-4-она и трет-бутил-N-((3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил) карбамата
	трет-бутил-((1R,2S,3S,5S)-8-(5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокс)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримид-2-ил)-2-фтор-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамат	720, 722	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-(2-(триметилсилил)этокс)-метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримид-4-она и трет-бутил-N-((1S,2R,3S,5R)-2-фтор-8-азабисцикло[3.2.1]октан-3-ил) карбамата
	трет-бутил-(рац-(1R,2S,4S)-7-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокс)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримид-2-ил)-7-азабисцикло[2.2.1]гептан-2-ил) карбамат	654, 656	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-(2-(триметилсилил)этокс)-метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримид-4-она и гидрохлорида трет-бутил-рац-(1S,2R,4R)-7-азабисцикло[2.2.1]гепт-2-илкарбамата
	трет-бутил-(рац-7-(5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-(2-(триметилсилил)этокс)-метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримид-2-ил)-7-азабисцикло[2.2.1]гептан-2-ил) карбамат	688, 690	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-(2-(триметилсилил)этокс)-метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримид-4-она и гидрохлорида трет-бутил-рац-(1S,2R,4R)-7-азабисцикло[2.2.1]гепт-2-илкарбамата

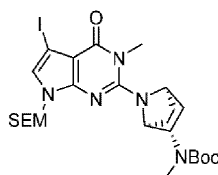
	трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(3-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат	654	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(3-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и трет-бутил((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата
	трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-метил-4-оксо-5-(3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат	722, 724	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-3-метил-5-(3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и трет-бутил((1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата
	трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пирозоло[3,4-d]пириимид-6-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат	643, 645	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 6-хлор-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пирозоло[3,4-d]пириимид-4-она и трет-бутил((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата
	трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-(5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат	688, 690	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и трет-бутил((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата
	рац-трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил)-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат	702, 704	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и оксалата рац-трет-бутил-((1R,2R,4S)-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата
	трет-бутил-((1R,4R,7R)-2-(5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат	672, 674	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 2-хлор-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и трет-бутил((1R,4R,7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата
	рац-трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пирозоло[3,4-d]пириимид-6-ил)-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат	657, 659	Получали, как в общей методике 1 выше, при использовании 6-хлор-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1,5-дигидро-4Н-пирозоло[3,4-d]пириимид-4-она и оксалата рац-трет-бутил-((1R,2R,4S)-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата
	рац-трет-бутил-3-[5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилат	668	Получали с использованием общей методики 1 при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этоксид)метил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и рац-трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксилата, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле.

	рац-трет-бутил-6-[5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил]-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилат	669	Получали с использованием общей методики 1 при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и рац-трет-бутил-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-карбоксилата, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле.
	2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-7-фтор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пириимид-4-он; трифторацетат	630	Начиная с 4-хлор-7-фтор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2H-индазола, указанное в заголовке соединение получали при использовании способа, аналогичного описанному для Примера 72. Очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18.
	рац-трет-бутил-N-[эндо7-[5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил]-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамат	668	Получали, как в общей методике 1 при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и рац-трет-бутил-N-[эндо-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамата (ChemExpress HY-23145). Очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на NH силикагеле.
	рац-трет-бутил-6-[5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил]-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилат	668.7	Получали с использованием общей методики 1 при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и рац-трет-бутил-2,6-диазаспиро[3.4]октан-2-карбоксилата, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле.
	бензил-N-[(1R,2S,3S,5S)-8-[5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил]-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамат	734	Получали с использованием общей методики 1 при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-3,7-дигидро-4H-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и гидрохлорида бензил-N-[(1R,2R,3S,5S)-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]карбамата, очищали с помощью нормально-фазовой хроматографии на силикагеле.
	трет-бутил-N-[(1R,2R,4S)-7-[5-[8-хлор-2-(диметиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-4-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пириимид-2-ил]-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамат	694	Получали, как в общей методике 1, при использовании 2-хлор-5-[8-хлор-2-(диметиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-7-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пириимид-4-она и трет-бутил-N-[(1R,2R,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамата при нагревании при 120°C в течение 7 ч, очищали на колонке KP-NH.

	694	трет-бутил-N-[(1R,2R,4S)-7-(5-[8-хлор-2-(метиламино)-хинолин-7-ил]-3-метил-4-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримид-2-ил)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамат	Получали, как в общей методике 1, при использовании 2-хлор-5-[8-хлор-2-(метиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримид-4-она и трет-бутил-N-[(1R,2R,4S)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил]карбамат при нагревании при 120°C в течение 7 ч, очищали на колонке КР-НН.
	663	2-((3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(7-хлорбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримид-4-он	Получали с использованием общей методики 1 при использовании 2-хлор-5-(7-хлор-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримид-4-она и трет-бутил-N-[(3R,4S)-3-фторпиперидин-4-ил]карбамата
	668	рац-трет-бутил-9-[5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиримид-2-ил]-3,9-диазабическло[4.2.1]нонан-3-карбоксилат	Получали с использованием общей методики 1 при использовании 2-хлор-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-7-{[2-(триметилсилил)этокси]метил}-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримид-4-она и рац-трет-бутил-3,9-диазабическло[4.2.1]нонан-3-карбоксилата

Получение 151: трет-бутил-((1S,2S,4R)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамат.

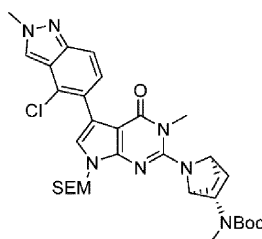
Хим. 208



трет-бутил((1S,2S,4R)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамат получали аналогично получению 93 и 94, за исключением использования трет-бутил-((1S,2S,4R)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата вместо трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата. МС: $[M+H]^+ = 630$.

Получение 152: трет-бутил((1S,2S,4R)-7-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамат.

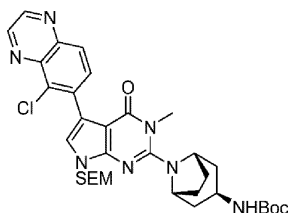
Хим. 209



трет-бутил((1S,2S,4R)-7-(5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамат получали аналогично общей методике 2, за исключением использования трет-бутил-((1S,2S,4R)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-7-азабическло[2.2.1]гептан-2-ил)(метил)карбамата и 4-хлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола, МС: $[M+H]^+ = 668, 670$.

Получение 153: трет-бутил(эндо-8-(5-(5-хлорхиноксалин-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат.

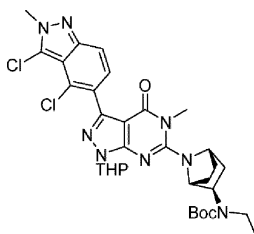
Хим. 210



трет-бутил(эндо-8-(5-(5-хлорхиноксалин-6-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамат получали аналогично общей методике 2, за исключением использования трет-бутил-(эндо-8-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)карбамата и (5-хлорхиноксалин-6-ил)бороновой кислоты, МС: $[M+H]^+ = 666$, 668.

Получение 154: трет-бутил((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(этил)карбамат.

Хим. 211



трет-бутил((1R,2R,4S)-7-(3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(этил)карбамат получали аналогично общей методике 3, за исключением использования трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(3-бром-5-метил-4-оксо-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-4,5-дигидро-1Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-6-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(этил)карбамата и 3,4-дихлор-2-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола, МС: $[M+H]^+ = 671$, 673.

Соединения в табл. 14 ниже получали при использовании методик, аналогичных описанной в общей методике 2, начиная с подходящего замещенного, защищенного пирролопиримидинона и изменяя боронат или бороновую кислоту (синтезируемые, как описано выше, при этом любые значимые изменения указаны ниже).

Таблица 14

Соединение	Название соединения	МС: $[M+H]^+$ m/z	Методика
	трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-(4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамат	698, 700	Получали, как в общей методике 2 выше, при использовании трет-бутил-((1R,2R,4S)-7-(5-иод-3-метил-4-оксо-7-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-2-ил)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбамата и 4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-2Н-индазола

Соединения, показанные в табл. 15, получали согласно методам, подобным и/или аналогичным методам, описанным для общих методик получения соединений формулы (I) (методы 1-3), при этом любые значимые изменения указаны ниже. Указанные в заголовке соединения либо выделяли непосредственно в виде свободного основания или в виде подходящей соли без дополнительной очистки, либо очищали, например, с помощью масс-направленной препаративной ВЭЖХ, хроматографии, кристаллизации или растирания и превращали в соответствующую соль.

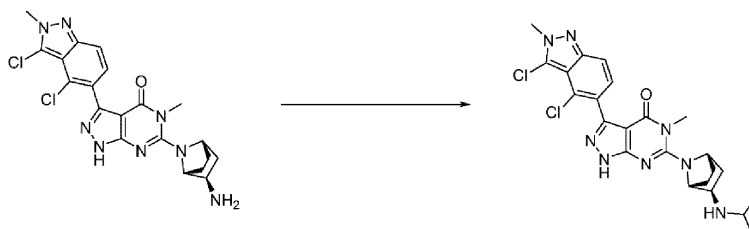
Таблица 15
Примеры 160-178

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	МС: [M+H] ⁺ m/z	Метод
160		6-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он, гидроклоридная соль	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 13,40 (1H, c), 7,95 (3H, c), 7,59 (1H, J=9,2 Гц, д), 7,29 (1H, J=9,2 Гц, д), 4,28 (2H, c), 4,14 (3H, c), 3,48-3,40 (1H, м), 3,37 (3H, c), 2,53-2,48 (2H, м), 2,12-2,06 (2H, м), 1,84-1,78 (2H, м), 1,72-1,65 (2H, м).	473, 475	3 (получен без очистки)
161		6-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 7,58 (1H, J=8,8 Гц, д), 7,29 (1H, J=8,8 Гц, д), 4,18-4,13 (2H, м), 4,14 (3H, c), 3,36 (3H, c), 2,31-2,25 (2H, м), 1,89-1,82 (4H, м), 1,62-1,55 (2H, м), 1,06 (3H, c).	487, 489	3
162		6-((1R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 8,45 (3H, c), 7,60 (1H, J=8,8 Гц, д), 7,30 (1H, J=8,8 Гц, д), 5,05 (1H, J=48,8 Гц, д), 4,14 (3H, c), 3,92-3,81 (1H, м), 3,72-3,64 (1H, м), 3,35 (3H, c), 3,32-3,16 (1H, м), 3,01-2,93 (1H, м), 2,13-2,01 (1H, м), 1,59-1,58 (1H, м).	465, 467	3
163		2-((1R,2S,3S,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,67 (1H, c), 7,51 (1H, J=8,8 Гц, д), 7,33 (1H, J=8,8 Гц, д), 6,99 (1H, c), 4,57-4,39 (2H, м), 4,15 (3H, c), 3,45 (3H, c), 3,04-2,92 (1H, м), 2,09-1,94 (2H, м), 1,90-1,80 (1H, м), 1,75-1,56 (4H, м).	490, 492	2
164		2-(рац-(1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,59 (1H, c), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, J=8,8 Гц, д), 7,32 (1H, J=8,8 Гц, д), 6,92 (1H, c), 4,24-4,21 (1H, м), 4,18 (3H, c), 3,95 (1H, J=4,6 Гц, д), 3,46 (3H, c), 2,98-2,91 (1H, м), 1,91-1,54 (5H, м), 1,52-1,44 (1H, м), 1,38-1,28 (2H, м).	424, 426	2
165		5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1S,2S,4R)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,62 (1H, c), 8,38 (1H, c), 7,47 (1H, J=8,8 Гц, д), 7,31 (1H, J=8,8 Гц, д), 6,94 (1H, J=2,2 Гц, д), 4,25-4,14 (2H, м), 4,18 (3H, c), 3,40 (3H, c), 3,16-3,09 (1H, м), 2,27-2,19 (1H, м), 2,24 (3H, c), 2,08-2,01 (1H, м), 1,93-1,85 (1H, м), 1,74-1,64 (1H, м), 1,48-1,41 (1H, м), 0,96-0,89 (1H, м).	438, 440	2
166		2-((1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,64 (1H, c), 7,49 (1H, J=8,8 Гц, д), 7,32 (1H, J=8,8 Гц, д), 6,95 (1H, c), 4,26-4,19 (1H, м), 4,13 (3H, c), 3,97-3,92 (1H, м), 3,46 (3H, c), 2,99-2,91 (1H, м), 1,90-1,70 (5H, м), 1,52-1,43 (1H, м), 1,37-1,26 (2H, м).	458, 460	2
167		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,61 (1H, c), 8,44 (1H, c), 7,74 (1H, J=9,3, 1,2 Гц, дд), 7,50 (1H, J=9,3 Гц, д), 7,25 (1H, c), 4,13-4,08 (1H, м), 4,12 (3H, c), 4,02-3,99 (1H, м), 3,46 (3H, c), 2,31-2,04 (3H, м), 1,95-1,85 (1H, м), 1,71-1,62 (1H, м), 1,52-1,44 (1H, м), 0,92-0,84 (1H, м).	424, 426	2
168		2-((1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-метил-5-(3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,74 (1H, c), 7,47 (1H, c), 7,04 (1H, c), 4,17 (3H, c), 4,14-4,10 (1H, м), 4,03-3,96 (1H, м), 3,50-3,42 (2H, м), 3,39 (3H, c), 2,30-2,21 (1H, м), 2,20-2,10 (1H, м), 1,92-1,84 (1H, м), 1,71-1,60 (1H, м), 1,51-1,44 (1H, м), 0,92-0,83 (1H, м).	492, 494	2
169		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(5-хлор-3-метоксикиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,84 (1H, ш c), 8,66 (1H, c), 7,94 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,76 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,17 (1H, c), 4,19-4,17 (1H, м), 4,13 (3H, c), 4,05-4,03 (1H, м), 3,52-3,47 (1H, м), 3,43 (3H, c), 2,34-2,26 (1H, м), 2,24-2,18 (1H, м), 2,05-1,68 (3H, м), 1,56-1,50 (1H, м), 0,93-0,88 (1H, м).	452, 454	2
170		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(5-хлор-3-(диметиламино)киноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-он	¹ H-ЯМР (ДМСО-d ₆) δ: 11,72 (1H, ш c), 8,69 (1H, c), 7,69 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,42 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,06 (1H, c), 4,15-4,13 (1H, м), 4,01-3,99 (1H, м), 3,48-3,43 (1H, м), 3,40 (3H, c), 3,32 (3H, c), 3,28 (3H, c), 2,30-2,23 (1H, м), 2,21-2,15 (1H, м), 1,94-1,88 (1H, м), 1,70-1,64 (2H, м), 1,52-1,46 (1H, м), 0,89-0,83 (1H, м).	465, 467	2

171		6-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 7,60 13,20 (1H, шс), (1H, д, J=8,8 Гц), 7,31 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,16 (3H, с), 3,95-3,93 (1H, м), 3,79-3,75 (1H, м), 3,28 (3H, с), 3,26-3,24 (1H, м), 3,07 (1H, д, J=9,2 Гц), 2,19-2,14 (1H, м), 2,02-1,84 (3H, м), 1,40-1,33 (1H, м).	459, 461	3
172		2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,51 (1H, ш с), 7,49 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,32 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,90 (1H, с), 4,13 (3H, с), 3,85-3,83 (1H, м), 3,73-3,68 (1H, м), 3,28 (3H, с), 3,25-3,22 (1H, м), 3,01 (1H, д, J=9,0 Гц), 2,18-2,14 (1H, м), 2,00-1,84 (3H, м), 1,40-1,33 (1H, м).	458, 460	2
173		рац-2-((1R,2R,4S)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,63 (1H, ш с), 7,49 (1H, д, J=9,3 Гц), 7,32 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,95 (1H, с), 4,20-4,17 (1H, м), 4,13 (6H, с), 3,78-3,75 (1H, м), 3,41 (3H, с), 2,24-2,17 (1H, м), 1,90-1,81 (2H, м), 1,75-1,66 (1H, м), 1,53-1,46 (1H, м), 1,23 (3H, с), 1,18-1,14 (1H, м).	472, 474	2
174		2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,56 (1H, ш с), 7,66-7,62 (1H, м), 7,36 (1H, д, J=9,0 Гц), 6,98 (1H, с), 4,12 (3H, с), 3,87-3,84 (1H, м), 3,73-3,68 (1H, м), 3,32 (3H, с), 3,26-3,23 (1H, м), 3,05-3,03 (1H, м), 2,18-2,13 (1H, м), 1,99-1,85 (3H, м), 1,42-1,32 (1H, м).	442, 444	2
175		рац-6-((1R,2R,4S)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,38 (1H, ш с), 7,61 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,31-4,27 (1H, м), 4,17 (3H, с), 3,88-3,84 (1H, м), 3,41 (3H, с), 2,28-2,20 (1H, м), 1,91-1,69 (3H, м), 1,57-1,49 (1H, м), 1,26-1,18 (4H, м).	473, 475	3
176		2-(эндо-3-амино-8-азабицикло-[3.2.1]октан-8-ил)-5-(5-хлорхиноксаин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,76 (1H, с), 9,06 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,00 (1H, д, J=1,8 Гц), 8,03-7,94 (2H, м), 7,22 (1H, с), 4,12 (2H, с), 3,43 (3H, с), 2,34-2,21 (3H, м), 2,18-2,10 (2H, м), 2,00-1,92 (2H, м), 1,58 (2H, д, J=13,2 Гц).	436, 438	2
177		3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-((1R,2R,4S)-2-(этиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,41 (1H, с), 7,61 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,29-4,23 (2H, м), 4,17 (3H, с), 3,39 (3H, с), 3,27-3,23 (1H, м), 2,48-2,44 (2H, м), 2,26-2,20 (1H, м), 2,12-2,07 (1H, м), 1,90-1,84 (1H, м), 1,72-1,65 (1H, м), 1,52-1,46 (1H, м), 1,02 (3H, т, J=7,2 Гц), 0,98-0,93 (1H, м).	487, 489	3
178		2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он	^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 11,63 (1H, шс), 8,40 (1H, д, J=0,6 Гц), 7,49 (1H, д, J=8,9, 0,9 Гц), 7,32 (1H, д, J=8,9 Гц), 6,94 (1H, с), 4,61 (2H, т, J=5,2 Гц), 4,13 (1H, т, J=4,9 Гц), 4,00 (1H, т, J=4,4 Гц), 3,84 (2H, т, J=5,3 Гц), 3,48-3,44 (1H, м), 3,39 (3H, с), 3,24 (3H, с), 2,29-2,23 (1H, м), 2,19-2,14 (1H, м), 1,94-1,87 (1H, м), 1,71-1,64 (1H, м), 1,52-1,46 (1H, м), 0,88 (1H, д, J=11,9, 4,6 Гц).	460, 470	2

Пример 179: 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-((1R,2R,4S)-2-(изопропиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он.

Хим. 212



К раствору 6-[(1S,3R,4R)-3-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-индазол-5-ил)-5-метил-1Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-она (20,0 мг, 0,0435 ммоль) в ДХМ (0,400 мл) добавляли ацетон (0,0320 мл, 0,435 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (27,7 мг, 0,131 ммоль) при к.т. Смесь перемешивали при к.т. в течение 18 ч. Затем реакционный раствор выпаривали в вакууме, а остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (градиентное элюирование, 0-10% MeOH/CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения (14,1 мг). МС: [M+H]⁺=501, 503. ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 13,39 (1H, с), 7,61 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,26-4,22 (2H, м), 4,17 (3H, с), 3,39 (3H, с), 2,72-2,66 (1H,

м), 2,30-2,23 (1H, м), 2,13-2,06 (1H, м), 1,89-1,67 (3H, м), 1,54-1,48 (1H, м), 1,02-0,92 (7H, м).

Соединения в табл. 16 ниже получали при использовании методик, подобных описанным для Примера 150. Необходимые для синтеза замещенные индазолы получали при использовании способов, подобных описанным выше.

Таблица 16

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	МС: [M+H] ⁺ m/z	Комментарий
180		2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,69-11,65 (м, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,67 (дд, J=9,0, 1,6 Гц, 1H), 7,56-7,27 (м, 4H), 7,22 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,43 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,07 (дд, J=10,0, 6,0 Гц, 1H), 3,81-3,73 (м, 2H), 3,68 (дд, J=10,1, 3,6 Гц, 1H), 3,47 (с, 4H), 3,37 (д, J=13,2 Гц, 1H), 3,29 (с, 1H), 2,92 (т, J=11,2 Гц, 1H), 2,82 (т, J=11,6 Гц, 1H), 1,92-1,78 (м, 2H), 1,66 (т, J=14,2 Гц, 2H), 1,51 (т, J=7,3 Гц, 3H).	448	Получали при использовании 5-бром-1H-индазола
181		2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-4-фтор-2H-индазол-6-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,76 (ш с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,72 (ш с, 3H), 7,56 (дд, J=8,9, 7,3 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1H), 7,07 (с, 1H), 4,47 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,09 (дд, J=10,2, 5,9 Гц, 1H), 3,86-3,69 (м, 3H), 3,55 (дд, J=6,0, 3,4 Гц, 1H), 3,41-3,31 (м, 2H), 3,33 (с, 3H), 2,93 (т, J=11,6 Гц, 1H), 2,82 (т, J=11,7 Гц, 1H), 1,86 (м, 2H), 1,68 (т, J=13,9 Гц, 2H), 1,52 (т, J=7,3 Гц, 3H).	466	Получали, начиная с 5-бром-4-фтор-1H-индазола
182		2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(7-хлор-2-этил-2H-индазол-6-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,78 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,41 (д, J=5,5 Гц, 3H), 7,57 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,10 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,49 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,09 (дд, J=10,3, 6,0 Гц, 1H), 3,86-3,75 (м, 3H), 3,60-3,52 (м, 4H), 3,40-3,36 (м, 1H), 3,34-3,27 (м, 1H), 2,93 (т, J=11,8 Гц, 1H), 2,81 (т, J=11,8 Гц, 1H), 1,95-1,82 (м, 2H), 1,75-1,64 (м, 2H), 1,52 (т, J=7,3 Гц, 3H).	482	При использовании 4-бром-3-хлор-2-фторбензальдегида в качестве исходного соединения
183		2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-2H-индазол-6-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,76 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,50-8,38 (м, 4H), 8,33 (с, 1H), 7,61 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=8,7, 1,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,44 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,09 (дд, J=10,3, 6,0 Гц, 1H), 3,86-3,76 (м, 3H), 3,55 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,36-3,30 (м, 1H), 2,93 (т, J=11,8 Гц, 1H), 2,81 (т, J=11,8 Гц, 1H), 1,85-1,65 (м, 2H), 1,50-1,25 (м, 2H), 1,52 (т, J=7,3 Гц, 3H).	448	Получали при использовании 6-бром-1H-индазола
184		2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-7-фтор-2H-индазол-6-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (500 МГц, Метанол-d ₄) δ: 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,48 (д, J=2,3 Гц, 1H), 7,16 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,54 (к, J=7,3 Гц, 2H), 4,20 (дд, J=10,7, 5,5 Гц, 1H), 3,96 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,89 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,85 (дд, J=10,7, 2,6 Гц, 1H), 3,66-3,61 (м, 1H), 3,57 (с, 3H), 3,52-3,42 (м, 2H), 3,10-3,01 (м, 1H), 3,01-2,93 (м, 1H), 2,03-1,94 (м, 2H), 1,89-1,76 (м, 2H), 1,63 (т, J=7,3 Гц, 3H). 4 способа к обмену протона соли не наблюдали.	466	При использовании 4-бром-2,3-дифторбензальдегида в качестве исходного соединения
185		2-[(эндо)-3-амино-3-(диформетил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 12,56 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,33 (ш с, 2H), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,89 (т, J=6,9 Гц, 1H), 6,69 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 4,68 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,96-3,83 (м, 2H), 3,19 (дк, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 2,81 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,22-1,90 (м, 6H), 1,67 (м, 2H).	488	При использовании N-[(эндо)-3-(диформетил)-6-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида в качестве требуемого амина
186		2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-7-фтор-2H-индазол-5-ил)-3-метил-3H,4H,7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 12,56 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,33 (ш с, 2H), 7,03 (д, J=8,7 Гц, 2H), 6,89 (т, J=6,9 Гц, 1H), 6,69 (тд, J=7,3, 1,1 Гц, 1H), 4,68 (д, J=6,3 Гц, 2H), 3,96-3,83 (м, 2H), 3,19 (дк, J=7,2, 3,6 Гц, 1H), 2,81 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,33 (м, 2H), 2,22-1,90 (м, 6H), 1,67 (м, 2H).	466	Получали при использовании 5-бром-2,3-дифторбензальдегида в качестве исходного соединения.

Соединения, показанные в табл. 17, получали при использовании методов, подобных описанным в Методе 1-9. Соединения могут быть выделены непосредственно при растирании/осаждении из раствора или очищены (например, с помощью масс-направленной препаративной ВЭЖХ, хроматографии, кристаллизации). В некоторых случаях соединение выделяли в виде гидрохлоридной соли; при обработке раствора конечного соединения (например, в MeOH) избытком HCl (2H HCl в Et₂O) и затем выпаривании досуха.

Таблица 17

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	MS: [M+H] ⁺ m/z	Комментарий
187		2-((3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-5-(7-хлор-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,92 (1H, д), 9,46 (1H, с), 8,38 (3H, д), 8,04 (1H, д), 7,65 (1H, д), 7,14 (1H, д), 5,07 (1H, д), 3,86-3,76 (1H, м), 3,67-3,50 (2H, м), 3,42 (3H, с), 3,27-3,13 (1H, м), 3,00-2,89 (1H, м), 2,13-2,04 (1H, м), 1,98-1,90 (1H, м).	433	Метод 9
188		5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((1R,6R)-3,9-дизабицикло[4.2.1]нонан-9-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,72 (1H, д), 9,63-9,52 (1H, м), 9,13-9,01 (1H, м), 8,41 (1H, с), 7,50 (1H, д), 7,32 (1H, д), 7,02 (1H, д), 4,85-4,77 (1H, м), 4,32-4,24 (1H, м), 4,20 (3H, с), 3,50 (3H, с), 3,44-3,28 (2H, м), 3,20-3,04 (2H, м), 2,38-2,27 (2H, м), 2,11-1,95 (2H, м), 1,80-1,71 (2H, м).	438	Метод 9
189		5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-((1R,6S)-3,9-дизабицикло[4.2.1]нонан-9-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,72 (1H, д), 9,64-9,53 (1H, м), 9,15-9,01 (1H, м), 8,41 (1H, с), 7,50 (1H, д), 7,32 (1H, д), 7,02 (1H, д), 4,85-4,77 (1H, м), 4,33-4,25 (1H, м), 4,20 (3H, с), 3,50 (3H, с), 3,45-3,24 (2H, м), 3,20-3,04 (2H, м), 2,38-2,27 (2H, м), 2,10-1,91 (2H, м), 1,83-1,67 (2H, м).	438	Метод 9

Соединения, показанные в табл. 18, получали с помощью методов, подобных описанным в Методе 1-9. Соединения могли быть выделены непосредственно при растирании/осаждении из раствора или очищены (например, с помощью масс-направленной препаративной ВЭЖХ, хроматографии, кристаллизации). В некоторых случаях соединения выделяли в виде гидрохлоридной соли; при обработке раствора конечного соединения (например, в MeOH) избытком HCl (2H HCl в Et₂O) и затем выпарении досуха.

Таблица 18

Пример	Структура	Название	Данные ЯМР	MS: [M+H] ⁺ m/z	Комментарий
190		5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-((3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,84 (1H, д), 9,66 (1H, с), 9,07 (1H, с), 8,46 (1H, с), 7,52 (1H, д), 7,32 (1H, д), 7,07 (1H, д), 4,49 (2H, к), 4,15-4,07 (1H, м), 3,55-3,48 (5H, м), 3,43-3,35 (1H, м), 3,34-3,16 (2H, м), 2,81 (1H, д), 2,75-2,69 (1H, м), 1,98 (1H, д), 1,94-1,86 (1H, м), 1,53 (3H, т).	438	Метод 2, затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18. Последующая очистка с помощью хиральной SFC (45% изократический MeOH+0,1% DEA, колонка AD) дала указанное в заголовке соединение в виде более быстро элюирующегося энантиомера
191		5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-((3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,85 (1H, д), 9,84 (1H, с), 9,16 (1H, с), 8,46 (1H, с), 7,51 (1H, д), 7,32 (1H, д), 7,06 (1H, д), 4,49 (2H, к), 4,14-4,07 (1H, м), 3,56-3,45 (5H, м), 3,45-3,34 (1H, м), 3,34-3,17 (2H, м), 2,81 (1H, д), 2,75-2,69 (1H, м), 1,97 (1H, д), 1,95-1,85 (1H, м), 1,53 (3H, т).	438.	Метод 2, затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18. Последующая очистка с помощью хиральной SFC (45% изократический MeOH+0,1% DEA, колонка AD) дала указанное в заголовке соединение в виде более медленно элюирующегося энантиомера
192		5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-((3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,52 (1H, д), 9,79 (1H, д), 8,76 (1H, ш с), 8,45 (1H, с), 7,51 (1H, д), 7,32 (1H, д), 6,95 (1H, д), 4,65-4,58 (1H, м), 4,49 (2H, к), 3,75-3,60 (3H, м), 3,47 (3H, с), 3,17 (2H, с), 3,11-3,01 (1H, м), 2,72 (1H, с), 1,95 (1H, д), 1,93-1,84 (1H, м), 1,53 (3H, т).	438	Метод 2, затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18. Последующая очистка с помощью хиральной SFC (40% изократический EtOH+0,1% DEA, колонка AD) дала указанное в заголовке соединение в виде более быстро элюирующегося энантиомера.
193		5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-((3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,51 (1H, д), 9,57 (1H, д), 8,67 (1H, ш с), 8,45 (1H, с), 7,51 (1H, д), 7,32 (1H, д), 6,96 (1H, д), 4,63-4,59 (2H, м), 4,52-4,46 (2H, м), 3,79-3,66 (2H, м), 3,61 (1H, д), 3,47 (3H, с), 3,21-3,18 (1H, м), 3,13-2,99 (1H, м), 2,74 (1H, с), 2,00-1,85 (2H, м), 1,54 (3H, т).	438	Метод 2, затем очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18. Последующая очистка с помощью хиральной SFC (40% изократический EtOH+0,1% DEA, колонка AD) дала указанное в заголовке соединение в виде более медленно элюирующегося энантиомера.
194		2-((3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-д]пиридин-4-он, гидрохлорид	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ: 11,82 (1H, д), 8,56 (1H, д), 8,09 (3H, ш с), 7,18 (1H, д), 7,12 (1H, д), 4,26-4,20 (4H, м), 3,88 (1H, д), 3,67 (1H, д), 3,53-3,42 (4H, м), 3,42-3,28 (2H, м), 2,94-2,77 (2H, м), 2,00-1,87 (2H, м), 1,78 (1H, д), 1,66 (1H, д), 1,25 (3H, д)	500	Метод 2, очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18.

195		2-[(эндо)-2-амино-2-метил-7-азабicyclo-[2.2.1]гептан-7-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-с]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,73 (1Н, д), 8,51 (3Н, с), 8,40 (1Н, с), 7,49 (1Н, дл), 7,32 (1Н, д), 6,99 (1Н, д), 4,34 (1Н, т), 4,20 (3Н, с), 4,14 (1Н, д), 3,43 (3Н, с), 2,21-2,10 (1Н, м), 2,05-1,98 (1Н, м), 1,96-1,87 (1Н, м), 1,86-1,76 (1Н, м), 1,75-1,69 (1Н, м), 1,65 (1Н, д), 1,46 (3Н, с).	438	Метод 9, очищали с помощью преп SFC (50% MeOH + 0,1% диэтиламин)
196		рац-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-{2,6-диазаспиро-[3.4]октан-6-ил}-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-с]пиримидин-4-он	¹ Н-ЯМР (400 МГц, Me- <i>d</i> ₃ -OD) δ: 8,31 (1Н, с), 7,52 (1Н, дл), 7,45 (1Н, д), 6,95 (1Н, с), 4,53 (2Н, к), 3,80 (2Н, д), 3,76-3,61 (4Н, м), 3,58 (2Н, т), 3,50 (3Н, с), 2,24 (2Н, т), 1,64 (3Н, т).	438	Метод 2. Очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18, а затем с помощью препаративной ВЭЖХ.
197		2-[(1R,2S,3S,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабicyclo[3.2.1]-октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-с]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,68 (1Н, д), 8,45 (1Н, с), 8,30 (3Н, шс), 7,51 (1Н, дл), 7,31 (1Н, д), 6,98 (1Н, д), 4,96-4,79 (1Н, м), 4,60-4,53 (1Н, м), 4,49 (2Н, к), 4,31-4,23 (1Н, м), 3,76-3,60 (1Н, м), 3,46 (3Н, с), 2,29-2,19 (1Н, м), 2,14-2,00 (2Н, м), 1,97-1,88 (1Н, м), 1,78-1,67 (2Н, м), 1,53 (3Н, т).	470	Метод 2, затем Метод 5. Очищали с помощью обращенно-фазовой хроматографии на силикагеле C18, а затем с помощью препаративной ВЭЖХ.
198		2-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабicyclo-[2.2.1]гептан-7-ил]-5-[8-хлор-2-(диметил-амино)хинолин-7-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-с]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 8,22 (1Н, д), 7,72 (1Н, д), 7,40 (1Н, д), 7,27 (1Н, д), 7,11 (1Н, с), 4,37 (1Н, с), 4,28 (1Н, с), 3,83-3,67 (1Н, м), 3,40 (3Н, с), 3,31 (7Н, с), 1,95 (2Н, с), 1,88-1,71 (1Н, м), 1,65 (1Н, д), 1,36 (1Н, дл).	464	Метод 9
199		2-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабicyclo-[2.2.1]гептан-7-ил]-5-[8-хлор-2-(метил-амино)хинолин-7-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-с]пиримидин-4-он, гидрохлорид	¹ Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ: 11,86 (1Н, с), 8,53-8,32 (1Н, м), 7,84 (1Н, с), 7,53 (1Н, д), 7,23 (2Н, с), 4,39 (1Н, с), 4,30 (1Н, с), 3,41 (3Н, с), 3,13 (3Н, с), 1,96 (2Н, с), 1,83 (1Н, д), 1,66 (1Н, с), 1,38 (1Н, дл).	450	Метод 9

Биологические анализы

Биохимический анализ SHP2.

Активность SHP2 контролировали путем измерения превращения суррогатного субстрата 6,8-диформетилумбеллиферилфосфата (DiFMUP) в флуоресцентный продукт, 6,8-диформетилумбеллиферон (DiFMU).

SHP2 предварительно инкубировали с тестируемыми соединениями и активирующим пептидом pIRS1 (H₂N-LN(pY)IDLDLV-(ПЭГ)₈-LST(pY)ASINFQK-амид) в течение 30 мин, после чего добавляли 6,8-диформетилумбеллиферилфосфат (DiFMUP) (Thermo Fisher D6567). Конечные концентрации в анализе составляли 10 пМ SHP2, 0,25 мкМ пептида pIRS1, 50 мкМ DiFMUP, 25 мМ Бис-трис-пропана, pH 7,0, 150 мМ NaCl, 0,05% (об./об.) Tween-20, 0,5 мМ TCEP и 5% (об./об.) ДМСО. Затем скорости реакции измеряли в течение 30 мин путем контроля флуоресценции на анализаторе BMG Pherastar при возбуждении 360 нм/эмиссии 450 нм. Значения IC₅₀ вычисляли в одиночной повторности из нормализованных кривых зависимости доза-ответ с использованием приближения четырехпараметрической логистической кривой. Эксперимент для каждого соединения проводили однократно или многократно, при этом значения IC₅₀ показаны как одиночное значение (для соединения, измеренного в одном эксперименте) или среднее значение (для соединения, измеренного во множестве экспериментов).

Результаты показаны в табл. 19 и 20.

Анализ ингибирования клеточной pERK.

Метод А.

Уровни pERK определяли с помощью анализа In-Cell Western. Клетки HCC827 (ATCC, Manassas, USA) сеяли в 384-луночные планшеты при плотности 1×10⁴ клеток/луночка в среде RPMI1640 с добавкой 10% FBS и инкубировали 24 ч. Соединения разводили сначала в ДМСО, а затем в бессывороточной среде, после чего добавляли к клеткам в четырех повторностях с получением конечной концентрации 0,2% ДМСО. Планшеты инкубировали при 37°C в течение указанного времени в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ в воздухе.

После обработки соединением клетки фиксировали нейтральным буферным раствором формалина в течение 20 мин. при комнатной температуре. Планшеты три раза промывали 0,1% Triton-X в PBS и блокировали клетки в течение 1 ч блокирующим буфером Odyssey (LI-COR, #927-40000). После стряхивания блокирующего буфера клетки инкубировали с антителом к фосфо-p44/42 ERK (Cell Signaling Technology, #4370, 1:200), разведенным в блокирующем буфере Odyssey, при 4°C в течение ночи. Планшеты снова промывали и инкубировали клетки в течение 1 ч с IRDye 800CW-конъюгатом антитела козы против Ig кролика (LI-COR, #926-32211, 1:800), разведенным в блокирующем буфере Odyssey. После промывки и полного удаления промывочного раствора с помощью центрифуги клетки сканировали на Odyssey (LI-COR) согласно инструкциями производителя. Средний сигнал от пустых лунок (без добав-

ления клеток) вычитали из сигналов каждой лунки с образцом. Затем уровни pERK выражали в процентах от контроля при использовании в качестве контроля образцов, обработанных ДМСО. Относительные значения IC_{50} вычисляли в четырех повторностях из нормализованных кривых доза-ответ при использовании приближения четырехпараметрической логистической кривой. Эксперимент для каждого соединения проводили однократно или многократно, при этом значения IC_{50} были показаны как одиночное значение (для соединения, измеренного в одном эксперименте) или как среднее значение (для соединения, измеренного во множестве экспериментов).

Результаты показаны в табл. 19 и 20.

Метод В.

Клетки HCC827 (ATCC, Manassas, USA) сеяли в 96-луночные планшеты при плотности 1×10^4 клеток/лунка в среде RPMI с добавкой 10% FBS и инкубировали 24 ч. Соединения сначала разводили в ДМСО, а затем в бессывороточной среде, после чего добавляли к клеткам в тройной повторности с получением конечной концентрации ДМСО 0,1%. Планшеты инкубировали при 37°C в течение указанного времени в увлажненной атмосфере с 5% CO_2 в воздухе.

После обработки соединением среду удаляли и лизировали клетки путем добавления 50 мкл лизисного буфера (Cell Signaling Technology, Beverly, USA) в каждую лунку. Затем планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 25 мин. при встряхивании. Уровни pERK измеряли в лизатах с помощью сэндвич-ИФА с фосфо-p44/42 MAPK (Thr202/Tyr204) PathScan (зарегистрированная торговая марка) (Cell Signaling Technology, Beverly, USA) согласно инструкциям в наборе. Вкратце, 50 мкл клеточного лизата добавляли к 50 мкл разбавителя образцов для ИФА в 96-луночной планшете для ИФА и инкубировали в течение ночи при 4°C. После промывки в каждую лунку добавляли по 100 мкл детектирующего антитела и инкубировали планшеты в течение 1 ч при 37°C. Планшеты снова промывали и инкубировали при 37°C в течение 30 мин. со 100 мкл на лунку вторичного антитела, связанного с HRP. После окончательной промывки добавляли по 100 мкл субстрата TMB в лунку и инкубировали планшеты при 37°C для проявления цвета. Проявление окраски останавливали добавлением по 100 мкл стоп-раствора в каждую лунку. Планшеты считывали при 450 нм на анализаторе SpectraMax Gemini (Molecular Devices, Uckfield, UK).

Средний сигнал от пустых лунок (без добавления клеток) вычитали из сигналов каждой лунки с образцом. Затем уровни pERK выражали в "процентах от контроля" при использовании в качестве контроля образцов, обработанных ДМСО. Кривые доза-ответ были построены с использованием GraphPad Prism версии 6 (программа GraphPad, La Jolla, USA) и аппроксимированы при использовании четырехпараметрической логистической кривой.

Результаты показаны в табл. 19 и 20.

Таблица 19

Пример	SHP2	pERK	pERK
	(IC_{50} , -М)	(IC_{50} , -М)	(IC_{50} , -М)
		Метод А	Метод В
1	0,014	0,14	
2	0,014	0,13	
3	0,015	0,21	
4	0,0075	0,12	
5	0,0075	0,16	
6	0,0065	0,58	
7	0,0090	0,17	
8	0,011	0,095	
9	0,094	1,2	
10	0,0085	0,17	
11	0,0063	0,053	
12	0,011	0,12	
13	0,019	0,34	
14	0,024	0,31	
15	0,017	0,50	
16	0,011	0,11	
17	0,043	0,80	
18	0,23		

042323

19	0,35		
20	0,76		
21	0,011	0,32	
22	0,014	2,2	
23	0,12	4,1	
24	0,018	0,14	
25	0,035	0,43	
26	0,011	0,088	
27	0,0070	0,046	
28	0,019	0,68	
29	0,22	2,4	
30	0,0097	0,22	
31	0,040	1,0	
32	0,017	0,92	
33	0,047	0,48	
34	0,16	2,3	
35	0,038	1,0	
36	0,0055	0,35	
37	0,012	0,97	
38	0,074	1,4	
39	0,066	0,70	
40	0,096	4,5	
41	0,057	1,8	
42	0,078		
43	0,035	0,72	
44	0,055	1,5	
45	0,11	1,5	
46	0,033	0,42	
47	0,032	0,38	
48	0,085	1,0	
49	0,0045	0,021	
50	0,25	4,7	
51	0,012	0,061	
52	0,18	1,9	
53	0,33	3,1	
54	0,11	1,8	
55	0,074	1,1	
56	0,073	1,1	
57	0,12	2,9	
58	0,099	>10	
59	0,0055	0,048	
60	0,082	3,8	
61	0,098	1,8	
62	0,023	0,36	
63	0,11	4,3	

042323

64	0,042	1,5	
65	0,033	0,43	
66	0,0082	0,082	
67	0,34	3,4	
68	0,041	0,67	
69	0,12	3,0	
70	0,029	0,19	
71	0,26	5,0	
72	0,099	1,9	
73	0,87	>10	
74	0,17	5,4	
75	0,028	2,1	
76	0,031	0,18	
77	0,040	1,9	
78	0,0060	0,13	
79	0,0055	0,16	
80	0,011	0,27	
81	0,014	0,78	
82	0,014	0,91	
83	0,011	0,19	
84	0,018	0,55	
85	0,013	0,64	
86	0,059	5,2	
87	0,068	0,58	
88	0,052	4,5	
89	0,014	0,54	
90	0,012	0,74	
91	0,012	0,34	
92	0,0033	0,032	
93	0,0020	0,021	
94	0,0050	0,072	
95	0,0025	0,068	

042323

96	0,0028	0,030	
97	0,0077	0,082	
98	0,010	0,19	
99	0,0045	0,057	
100	0,0060	0,095	
101	0,0015	0,046	
102	0,0090	0,088	
103	0,0020	0,026	
104	0,0027	0,084	
105	0,0050	0,16	
106	0,0050	0,10	
107	0,0070	0,27	
108	0,0040	0,090	
109	0,0065	0,12	
110	0,014	1,7	
111	0,026	0,41	
112	0,013	0,26	
113	0,0045	0,078	
114	0,0055	0,073	
115	0,046	0,49	
116	0,0090	0,10	
117	0,025	0,64	
118	0,049	1,1	
119	0,017	0,29	
120	0,029	0,55	
121	0,016	0,21	
122	0,0080	0,14	
123	0,018	0,17	
124	0,019	0,43	
125	0,017	0,26	
126	0,013	0,084	
127	0,0037	0,063	

042323

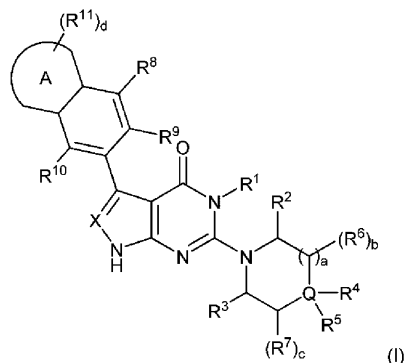
128	0,011	0,16	
129	0,069	0,98	
130	0,063	0,80	
131	0,028	0,46	
132	0,015	0,25	
133	0,0067	0,046	
134	0,0040	0,083	
135	0,048	0,95	
136	0,03		2,7
137	0,059		45% при 3,0 мкМ
138	0,019		1,6
139	0,02		0,097
140	0,017		0,48
141	0,043		64% при 10 мкМ
142	0,017		0,11
143	0,022		0,081
144	0,019		0,21
145	0,15		
146	0,057		3,8
147	0,012		0,034
148	0,024		0,025
149	0,29		
150	0,012		0,013
151	0,023		0,52
152	0,029		0,66
153	0,026		0,52
154	0,021		0,92
155	0,0040		
156	0,25		
157	0,0037	0,022	
158	0,25	2,0	
159	0,0035	0,15	

Таблица 20

Пример	SHP2 (IC50, мкМ)	pERK (IC50, мкМ) Метод А	pERK (IC50, мкМ) Метод В
160	0,0085	0,23	
161	0,012	0,26	
162	0,042	0,81	
163	0,002	0,012	
164	0,17	6,3	
165	0,084	1,4	
166	0,053		
167	0,013		
168	0,007		
169	0,0033	0,073	
170	0,003	0,016	
171	0,0026	0,02	
172	0,0015	0,016	
173	0,0025	0,14	
174	0,003	0,021	
175	0,012	0,22	
176	0,077	0,66	
177	0,095	1,4	
178	0,005	0,071	
179	0,15	2,1	
180	0,034		0,85
181	0,023		0,21
182	0,036		2,2
183	0,14		
184	0,07		1,1
185	0,18		
186	0,036		
187	0,051		0,8
188	0,041		0,56
189	0,019		0,23
190	0,045		3,3
191	0,092		60% при 10 мкМ
192	0,067		0,99
193	0,26		
194	0,016		0,043
195	0,016		0,045
196	0,032		
197	0,012		0,032
198	0,013		0,066
199	0,014		0,11

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



или его фармацевтически приемлемая соль, где

X представляет собой SH или N;

R¹ представляет собой -CH₃;

R² и R³ независимо выбраны из водорода и C₁₋₄алкила;

Q представляет собой C или N;

где, в случае, когда Q представляет собой C, то тогда либо:

(i) R⁴ представляет собой amino, amino-C₁₋₄алкил или моно-C₁₋₄алкиламино;

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₄алкил, галоген, гидроксигруппу, C₁₋₄алкокси, галоген-C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкил; либо

(ii) R⁴ и R⁵ вместе с Q образует четырех-шестичленное кольцо, которое может необязательно содержать 1-3 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, NH, C(O) и S(O)_m, и указанное кольцо, образованное R⁴ и R⁵, может быть незамещенным или замещенным 1-4 группами, независимо выбранными из amino, галогена, галоген-C₁₋₄алкила, гидроксигруппы, метокси, метиламино и C₁₋₄алкила, и m выбрано из 1 и 2; и

где, в случае, когда Q представляет собой N, то тогда:

R⁴ отсутствует; и

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ и R⁷ независимо выбраны из галогена, C₁₋₄алкила, гидроксигруппы, C₁₋₄алкокси и гидроксигруппы, при условии, что в том случае, когда Q представляет собой N, то R⁶ или R⁷ не являются галогеном или гидроксигруппой;

или любые две группы, выбранные из R², R³, R⁶ и R⁷, вместе образуют одно-трехчленную мостиковую группу, выбранную из C₁₋₃алкилена, C₂₋₃алкенилена, метилен-NR^q-метилен и метилен-O-метилен, где мостиковая группа необязательно замещена группой, выбранной из C₁₋₄алкила, гидроксигруппы и галогена, и R^q выбран из водорода и C₁₋₄алкила;

или R⁴ и R⁷ образуют четырех-шестичленное кольцо, содержащее атом N;

или R⁵ и R⁷ образуют трех-шестичленное кольцо;

или R⁶ и R⁷ образуют прямую связь;

a выбрано из 0, 1 и 2;

b выбрано из 0, 1 и 2;

c выбрано из 0, 1 и 2;

или Q представляет собой C, с равно 2, R⁴ представляет собой водород, и два R⁷ соединены с образованием 4-6-членного азотсодержащего кольца;

кольцо A представляет собой либо:

(i) пятичленное азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S; либо

(ii) шестичленное ароматическое азотсодержащее гетероциклическое кольцо, где гетероциклическое кольцо необязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S;

R⁸ выбран из водорода, C₁₋₄алкила, галоген-C₁₋₄алкила и галогена;

R⁹ выбран из водорода и галогена;

R¹⁰ выбран из галоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкила, галогена, водорода и C₁₋₄алкокси;

каждый R¹¹ независимо выбран из галогена, гидроксигруппы, C₁₋₄алкила, необязательно замещенной пяти- или шестичленной гетероциклической группой, содержащей 1 или 2 гетероатома, выбранных из O, N и S, галоген-C₁₋₄алкила, C₁₋₄алкокси, гидроксигруппы, C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкила, amino, моно-C₁₋₄алкиламино, ди-C₁₋₄алкиламино, amino-C₁₋₄алкила, -C₁₋₄алкилен-C(=O)NH_(2-q)(C₁₋₆алкил)_q, -C₁₋₄алкилен-NHC(=O)C₁₋₆алкила;

q выбран из 0, 1 и 2; и

d выбран из 0, 1 и 2.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где кольцо А представляет собой пятичленное или шестичленное азотсодержащее гетероароматическое кольцо, где кольцо обязательно содержит один или два дополнительных гетероатома, выбранных из N, O и S.

3. Соединение по п.1 или 2, или его фармацевтически приемлемая соль, где любые две группы, выбранные из R², R³, R⁶ и R⁷, вместе образуют одно-трехчленную мостиковую группу, выбранную из C₁₋₃алкилена, C₂₋₃алкенилена, метилен-NR^q-метилен и метилен-O-метилен, где мостиковая группа обязательно замещена группой, выбранной из C₁₋₄алкила, гидроксила и галогена, и R^q выбран из водорода и C₁₋₄алкила.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой C.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где

R⁴ представляет собой amino-, amino-C₁₋₄алкил или моно-C₁₋₄алкиламино; и

R⁵ представляет собой водород, C₁₋₄алкил, галоген, гидроксид-C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкокси, галоген-C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкокси-C₁₋₄алкил.

6. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где R⁴ и R⁵ вместе с Q образуют четырех-шестичленное кольцо, которое обязательно может содержать 1-3 гетероатома или группы, независимо выбранные из N, O, S, NH, C(O) и S(O)_m, и указанное кольцо, образованное R⁴ и R⁵, может быть незамещенным или замещенным 1-4 группами, независимо выбранными из amino-, галогена, галоген-C₁₋₄алкила, гидроксид, метокси, метиламино и C₁₋₄алкила, и m выбран из 1 и 2.

7. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где Q представляет собой N.

8. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой CH.

9. Соединение по любому из пп.1-7 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой N.

10. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из следующих:

2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(4-(аминометил)-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(4-амино-4-метилпиперидин-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(экзо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-этилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(7-хлор-2-метилбензо[d]тиазол-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(2-(трет-бутил)-4-хлор-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(экзо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

(R)-2-(1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

(S)-2-(4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(эндо-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-(эндо-3-(метиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

2-(3-окса-7,9-дизабицикло[3.3.1]нонан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

[illegible]

[illegible]

[illegible]

[illegible]

6-[(1R)-1-амино-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
6-[(1R,3R)-1-амино-3-фтор-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-{3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-6-{3-окса-7,9-диазабицикло[3.3.1]нонан-7-ил}-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
6-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-3-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
6-[(1S,2R,3S,5R)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-3-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1Н,4Н,5Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
рац-2-[(1R,2R,5R)-2-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
рац-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1R,6S)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
рац-2-(4-аминоазепан-1-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
рел-2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
рел-2-((1S,4S,7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
рел-2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
рел-2-((1S,4S,7S)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
5-(2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-метил-4-оксо-4,7-дигидро-3Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-5-ил)-4-хлор-2-этил-2Н-индазол-3-карбонитрил,
6-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
6-(эндо-3-амино-3-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
6-((3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
2-((1R,2S,3S,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
2-(рац-(1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-2-((1S,2S,4R)-2-(метиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
2-((1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
2-((1R,2S,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-метил-5-(3,4,7-трихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(5-хлор-3-метоксихиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(5-хлор-3-(диметиламино)хиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
6-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,

рац-2-((1R,2R,4S)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,4R,7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-(3-хлор-4-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-6-((1R,2R,4S)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-(эндо-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(5-хлорхиноксалин-6-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-((1R,2R,4S)-2-(этиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-((1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-(4-хлор-2-(2-метоксиэтил)-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3,7-дигидро-4Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 3-(3,4-дихлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-6-((1R,2R,4S)-2-(изопропиламино)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)-5-метил-1,5-дигидро-4Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-4-фтор-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(7-хлор-2-этил-2Н-индазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-2Н-индазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-7-фтор-2Н-индазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(эндо)-3-амино-3-(дифторметил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(4S)-4-амино-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(2-этил-7-фтор-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(3R,4S)-4-амино-3-фторпиперидин-1-ил]-5-(7-хлор-1,3-бензотиазол-6-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1S,6R)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1R,6S)-3,9-диазабицикло[4.2.1]нонан-9-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1R,5R)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1S,5S)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1S,5R)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-[(1R,5S)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-6-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(3S,4S)-4-амино-3-метил-2-окса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил]-5-(4-хлор-7-фтор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(эндо)-2-амино-2-метил-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-(4-хлор-2-метил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 рац-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-2-{2,6-диазаспиро[3.4]октан-6-ил}-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(1R,2S,3S,5S)-3-амино-2-фтор-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил]-5-(4-хлор-2-этил-2Н-индазол-5-ил)-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он,
 2-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-[8-хлор-2-(диметиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он и
 2-[(1R,2R,4S)-2-амино-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил]-5-[8-хлор-2-(метиламино)хинолин-7-ил]-3-метил-3Н,4Н,7Н-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-он.

11. Фармацевтическая композиция, включающая соединение по любому из пп.1-10 и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 или фармацевтической композиции по п.11 в терапии.

13. Применение по п.12 для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного содержащей область Src гомологией 2 (SH2) протеинтирозинфосфатазы 2 (SHP2).

14. Применение по любому из пп.12 или 13 для профилактики и лечения рака.

15. Применение по п.14 для профилактики или лечения рака головы и шеи, рака пищевода, рака же-

лудка, рака толстой кишки, рака прямой кишки, рака печени, рака желчного пузыря, холангиокарциномы, рака желчевыводящих путей, рака поджелудочной железы, рака легкого, рака молочной железы, рака яичника, рака шейки матки, рака эндометрия, рака почки, рака мочевого пузыря, рака предстательной железы, опухоли яичка, остеосаркомы, саркомы мягких тканей, лейкоза, миелодиспластического синдрома, хронического миелопролиферативного заболевания, злокачественной лимфомы, множественной миеломы, рака кожи, опухоли головного мозга или мезотелиомы.

16. Применение соединения по любому из пп.1-10 для производства лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного SHP2.

17. Способ профилактики или лечения заболевания или состояния, опосредованного SHP2, включающий введение пациенту соединения по любому из пп.1-10.

18. Способ по п.17, где заболевание или состояние, опосредованное SHP2, представляет собой рак.

19. Способ по п.18, где рак представляет собой рак головы и шеи, рак пищевода, рак желудка, рак толстой кишки, рак прямой кишки, рак печени, рак желчного пузыря, холангиокарциному, рак желчевыводящих путей, рак поджелудочной железы, рак легкого, рак молочной железы, рак яичника, рак шейки матки, рак эндометрия, рак почки, рак мочевого пузыря, рак предстательной железы, опухоль яичка, остеосаркому, саркому мягких тканей, лейкоз, миелодиспластический синдром, хроническое миелопролиферативное заболевание, злокачественную лимфому, множественную миелому, рак кожи, опухоль головного мозга или мезотелиому.

