

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 044043

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.07.19

(21) Номер заявки
202090572

(22) Дата подачи заявки
2018.06.13

(51) Int. Cl. *A61K 31/506* (2006.01)
C07D 237/26 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)

(54) ИНГИБИТОРЫ RHO-АССОЦИИРОВАННОЙ, СОДЕРЖАЩЕЙ СУПЕРСПИРАЛЬ ПРОТЕИНКИНАЗЫ

(31) 62/553,619

(32) 2017.09.01

(33) US

(43) 2020.07.06

(86) PCT/US2018/037305

(87) WO 2019/045824 2019.03.07

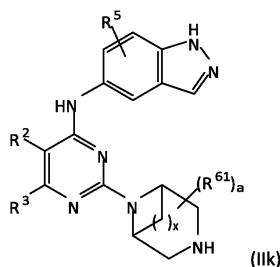
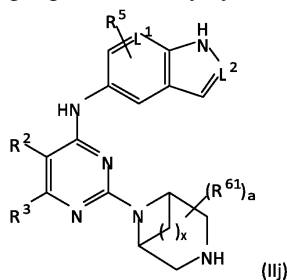
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КАДМОН КОРПОРЕЙШН, ЛЛК (US)

(56) US-A1-20160237095
US-A1-20090318684
US-A-6156751

(72) Изобретатель:
Скуцас Эдуардас, Лиу Кевин Жи.,
Ким Жи-Ин, Поюровски Маша В.,
Мо Риген (US)

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

(57) Изобретение относится к соединениям формулы (IIj) и (IIk), представляющим собой ингибиторы ROCK1 и/или ROCK2. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие указанные выше соединения, и способ лечения фиброза легких у субъекта.



B1

044043

044043

B1

Область техники изобретения

Данное изобретение относится к ингибиторам ROCK1 и/или ROCK2. Также предложены способы ингибирования ROCK1 и/или ROCK2, применимые для лечения заболевания.

Уровень техники изобретения

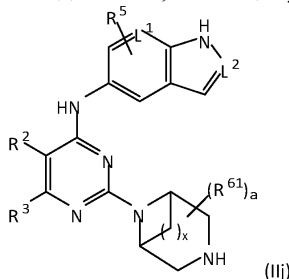
Rho-ассоциированные, содержащие суперспираль протеинкиназы (ROCK) являются представителями семейства сериновых/треониновых киназ. Были идентифицированы две изоформы - ROCK1 и ROCK2. Обе изоформы активируются ГТФ-связанными формами Rho-ГТФазы и при активации фосфорилируют ряд последующих субстратов. ROCK играют важные роли в многочисленных клеточных процессах, включая сокращение гладкомышечных клеток, пролиферацию, адгезию и миграцию клеток. Следовательно, ингибиторы ROCK потенциально терапевтически применимы при широком ряде патологических состояний, включая, например, астму, рак, эректильную дисфункцию, глаукому, инсулиновую резистентность, почечную недостаточность, легочную гипертензию, нейрональную дегенерацию и остеопороз.

Фиброз характеризуется избыточным накоплением фиброзных компонентов внеклеточного матрикса (ВКМ), таких как коллаген и фибронектин, в поврежденной ткани и в конечном итоге приводит к перманентному рубцеванию, органной недостаточности, такой как наблюдается при идиопатическом легочном фиброзе (ИЛФ), конечной стадии печеночной недостаточности, почечной недостаточности и сердечной недостаточности (Julian and Olson, 2014). Вне зависимости от типа ткани и этиологии, на сегодняшний день известно, что органнй фиброз является конечным патологическим результатом аберрантной ранозаживляющей реакции на повреждение ткани. Происходит начальное или повторное повреждение самых верхних клеток эпителия, что запускает ранозаживляющие реакции. Общим для всех фибротических заболеваний признаком является активация вырабатывающих ВКМ миофибробластов, которые относятся к основному типу клеток, доминирующему при ремоделировании фиброзной ткани и нормальном ранозаживлении. В отличие от регулируемого ранозаживления, во время которого миофибробласты подвергаются апоптозу после процесса заживления, при фиброзе миофибробласты становятся устойчивыми к апоптозу и вырабатывают внеклеточный матрикс в повышенных количествах. Вместе, избыточное отложение ВКМ и повышенное перекрестное связывание коллагенового матрикса делают ВКМ более жестким в фиброзной ткани. Повышение жесткости матрикса было определено как играющее активную роль в прогрессировании заболевания за счет установления цикла обратной связи, называемого механотрансдукцией (Moraes, 2015). Профибротические клетки реагируют на действие внеклеточных механических сил, проявляя более жесткие цитоскелетные свойства, и вследствие этого меняют свои внутриклеточные сигнальные каскады в направлении подверженности заболеванию.

ROCK-киназы, как основные эффекторные белки малой ГТФазы Rho, являются ключевыми регуляторами сократительной способности клеточного цитоскелета и актомиозина. После активации ROCK фосфорилируют множество последующих субстратов, включая легкую цепь миозина (MLC, в треонине 18 и серине 19) и фосфатазу легкой цепи миозина (MYPT1, в треонине 853), для запуска полимеризации глобулярного G-актина в филаментный F-актин и сборки аппарата сокращения актомиозина. ROCK являются ключевыми регуляторами сигнализации механотрансдукции, а клетки, вовлеченные в тканевые фибротические реакции, а именно эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и миофибробласты, главным образом регулируются активностью ROCK. Таким образом, ингибиторы ROCK ("ROCKi") могут иметь терапевтическое применение при фибротических заболеваниях.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (IIj)



где L^1 представляет собой CH_3 ;

L^2 представляет собой N ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H , галогена, циано, низшего алкила,

C_3 - C_6 циклического алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H , галогена, гидроксид, $-NRR'$, циано, низшего алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

в альтернативном варианте R^2 и R^3 совместно образуют конденсированный фенил или конденсированное 5-6-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 кольцевых гетероатомов, незамещенное или замещенное $-C(=O)-$ низшим алкилом или низшим алкилом;

R^5 выбран из H, галогена, низшего алкила и низшего алкокси;

R^{61} представляет собой H;

каждый R независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R' независимо выбран из H и низшего алкила;

a выбран из 1-10; и

x выбран из 1-2;

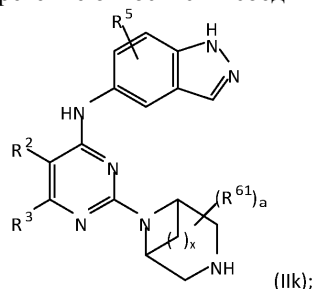
причем низший алкил представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

низший алкокси представляет собой $-O-C_1$ - C_4 -алкил; и

гетероатом представляет собой азот, кислород или серу;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединению, имеющему формулу (IIIk)



где R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, низшего алкила, C_3 - C_6 циклического алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, $-NRR'$, циано, низшего алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

в альтернативном варианте R^2 и R^3 совместно образуют конденсированный фенил или конденсированное 5-6-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 кольцевых гетероатомов и незамещенное или замещенное $-C(=O)-$ низшим алкилом или низшим алкилом;

R^5 выбран из H, галогена, низшего алкила и низшего алкокси;

R^{61} представляет собой H;

каждый R независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R' независимо выбран из H и низшего алкила;

a выбран из 1-10; и

x выбран из 1-2;

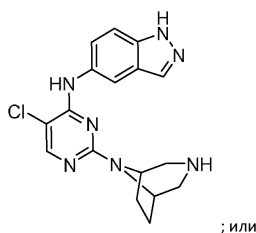
причем низший алкил представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

низший алкокси представляет собой $-O-C_1$ - C_4 -алкил; и

гетероатом представляет собой азот, кислород или серу; или

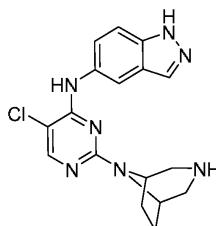
его фармацевтически приемлемой соли.

В предпочтительном варианте предложенные выше соединения представляют собой соединение формулы



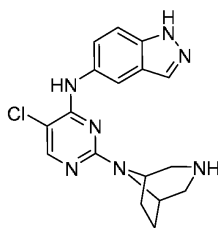
его фармацевтически приемлемую соль.

В более предпочтительном варианте настоящее изобретение относится к соединению, которое представляет собой



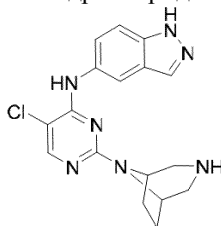
В предпочтительном варианте фармацевтически приемлемая соль предложенных в настоящем изобретении соединений представляет собой гидрохлоридную соль.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество соединения



или его фармацевтически приемлемой соли с добавлением одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей терапевтически эффективное количество гидрохлоридной соли соединения



с добавлением одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

В предпочтительном варианте предложенные выше фармацевтические композиции изготовлены в твердой дозированной форме для перорального введения.

В ещё одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения фиброза легких у субъекта, где указанный способ включает введение субъекту терапевтически эффективного количества любого из указанных выше соединений или указанной выше фармацевтической композиции.

В предпочтительном варианте фиброз легких представляет собой идиопатический фиброз легких.

Краткое описание фигур

Фиг. 1а. Репрезентативные результаты анализа Z'-Lyte. Ингибиторы ROCK по данному изобретению демонстрируют однозначную наномолярную эффективность в отношении обеих изоформ ROCK.

Фиг. 1b. ИФА-анализ в клетках A7R5. Клетки A7R5 обрабатывали 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений и определяли уровни ppMlc (T18/S19), чтобы рассчитать клеточные значения IC50 соединений. Соединения по изобретению давали IC50 в клетках до 100 нМ.

Фиг. 1с. Вестерн-блот клеточных лизатов A7R5 для визуализации уровней ppMlc (T18/S19) после обработки соединением из примера 192 ("пример 192") в течение 90 мин. Клетки A7R5 обрабатывали соединением и визуализировали уровни ppMlc (T18/S19) методом вестерн-блоттинга. ROCK (Kadmon) эффективно блокировал фосфорилирование мишеней ROCK MLC и MYPT1 при 110 нМ.

Фиг. 2а. Сайленсинг экспрессии белка ROCK1 и ROCK2 в человеческих фибробластах HFF снижал образование стресс-волокон. Осуществляли одновременный сайленсинг экспрессии ROCK1 и ROCK2 путем трансфекции нацеливающих миРНК, а содержание F-актина визуализировали окрашиванием фаллоидином.

Фиг. 2b. Соединение примера 228 ингибировало образование стресс-волокон F-актина в человеческих легочных фибробластах CCD18Lu.

Фиг. 3. Иммуофлуоресцентное окрашивание MKL1 в человеческих легочных фибробластах. Человеческие легочные фибробласты CCD18Lu обрабатывали указанным соединением в течение 3 ч, фиксировали и окрашивали MKL1, F-актином и ДАФИ. Следует отметить, что ROCKi эффективно устранял образование стресс-волокон, блокируя при этом ядерное накопление MKL1.

Фиг. 4а. Ингибитор ROCK блокировал механотрансдукцию. Клетки HFF культивировали в планшетах Prime Coat, покрытых силиконовым гелем с возрастающей жесткостью (2 кПа или 30 кПа). Клетки в течение 24 ч обрабатывали соединениями, а экспрессию мРНК количественно определяли с помощью кПЦР Taqman.

Фиг. 4b. Ингибитор ROCK снижал базовую, а также индуцированную TGFβ1 экспрессию αSMA в человеческих легочных фибробластах. Клетки LL24 обрабатывали в течение 24 ч, а экспрессию мРНК количественно определяли с помощью кПЦР Taqman.

Фиг. 4с. Ингибитор ROCK снижал уровни белка αSMA в человеческих легочных фибробластах. Человеческие легочные фибробласты CCD18Lu культивировали на пластиковом субстрате в течение 5 суток с ингибиторами или без них. αSMA и контрольные белки визуализировали методом вестерн-блоттинга.

Фиг. 4d. Ингибиторы ROCK можно эффективно упорядочить с помощью клеточного анализа управляемого промотором ACTA2 репортерного гена люциферазы. Клетки NIH3T3, стабильно экспрессирующие управляемую промотором ACTA2 люциферазу, высевали в 96-луночные планшеты до кон-

флюэнтности и обрабатывали 9-точечным серийным разведением соединений в комбинации в TGFβ1 в течение 24 ч. Измеряли активность люциферазы и рассчитывали IC50 соединений. Согласно этому анализу, многие соединения по изобретению давали IC50 до 200 нМ.

Фиг. 5. Ингибитор ROCK (пример 228) блокировал опосредованную интегрином αvβ6 латентную активацию TGFβ. Положительные в отношении интегрин αvβ6 клетки линии Detroit 562 высевали и обрабатывали соединениями в комбинации с лигандом par1 тромбином в течение 2 ч, лизировали и проводили обнаружение сигнализации TGFβ по фосфорилированию факторов транскрипции Smad2/3.

Фиг. 6. ИФА CCN1 в клеточной культуральной среде фибробластов CCD18Lu. Клетки обрабатывали ингибитором ROCK в комбинации с TGFβ в течение 40 ч. Содержание CCN1 измеряли, используя набор для ИФА человеческих CCN1 от R&D Systems.

Фиг. 7a. Ингибиторы ROCK защищали целостность эпителиальных соединений. Клетки MDCK культивировали при конфлюэнтности в течение 3 суток, а внутриклеточный кальций хелатировали путем добавления 5 мМ ЭГТК с или без добавления ингибитора ROCK. Целостность клеточных соединений визуализировали путем иммунофлуоресцентного окрашивания молекулы адгезии p120. Проводили контрокрашивание F-актина и ядра.

Фиг. 7b. Ингибиторы ROCK блокировали индуцированное тромбином фосфорилирование MLC. Клетки мышинной линии эндотелиальных клеток SVEC4-10 культивировали и обрабатывали возрастающими дозами тромбина в комбинации с ROCKi в течение 10 мин. Обнаружение сигнала ppMLC проводили методом вестерн-блоттинга.

Фиг. 8. Ингибитор ROCK является активным в отношении блокировки секреции фиброзного агента LPA или индуцированного тромбином моноцитарного хемоатрактантного белка-1 (MCP-1 или лиганд 2 хемокинового мотива C-C, CCL2) из эндотелиальных клеток. Мышинные эндотелиальные клетки SVEC4-10 обрабатывали 50 мкМ LPA или 5 Е/мл тромбина в комбинации с ингибированием ROCK или без в течение 24 ч, а уровень секретируемого MCP-1 измеряли методом ИФА.

Фиг. 9a. Ингибитор ROCK является активным в мышинной модели легочного фиброза. Репрезентативные изображения срезов легких, окрашенных трихромом по Массону для визуализации фиброза в легких мышей после 21-суточной обработки ингибитором ROCK в модели индуцированного блеомицином повреждения легких.

Фиг. 9b. Количественное определение положительной активности ингибитора ROCK в *in vivo* модели фиброза легких. Показатели фиброза по Ашкрофту, процентная доля положительной в отношении α-гладкомышечного актина (αSMA) площади и общее число лейкоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа, полученной из легких мышей в модели индуцированного блеомицином фиброза легких, обработанных соединением из примера 192.

Фиг. 10a. Ингибитор ROCK является терапевтически активным в мышинной модели фиброза легких. Репрезентативные изображения срезов легких, окрашенных трихромом по Массону для визуализации фиброза в легких мышей после терапевтической обработки ингибитором ROCK в модели индуцированного блеомицином повреждения легких.

Фиг. 10b. Количественное определение снижения показателя фиброза в гистопатологическом анализе изображений, полученных для обработанных ингибитором ROCK и базовым раствором мышей, в модели индуцированного блеомицином повреждения легких.

Фиг. 10c. Анализ привлечения мишени ROCK в легочной ткани из модели индуцированного блеомицином фиброза легких. Вестерн-блоттинг и количественная оценка изображения демонстрируют снижение фосфорилирования мишени ROCK и снижение уровней белка CCN1 (прямой результат ингибирования ROCK) у мышей, обработанных ингибитором ROCK из примера 192.

Фиг. 11a. Ингибитор ROCK является активным в мышинной модели почечного фиброза. Репрезентативные изображения срезов почек, окрашенных трихромом по Массону для визуализации коллагена и фиброза у мышей, обработанных ингибитором ROCK, в модели индуцированного обструкцией мочеточника (ОМ) почечного фиброза.

Фиг. 11b. Количественное определение снижения показателя интерстициального фиброза в гистопатологическом анализе изображений, полученных для обработанных ингибитором ROCK и базовым раствором мышей, в модели индуцированного ОМ почечного фиброза.

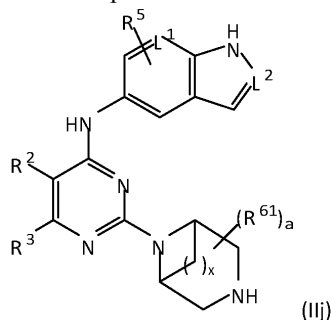
Фиг. 12a. Ингибирование ROCK стабилизирует функцию эндотелиального барьера в модели индуцированной гистамином сосудистой проницаемости у мышей. Репрезентативные изображения пропотевания красителя голубого Эванса, индуцированного гистамином, в коже обработанных ингибитором ROCK и базовым раствором мышей по сравнению с контрольным соединением (сальбутамолом). Ингибитор ROCK индуцирует стабилизацию сосудистого барьера после введения одной дозы соединения за 1 ч до инъекции гистамина.

Фиг. 12b. Количественное определение снижения размера площади пятна и количества красителя голубого Эванса в коже обработанных ингибитором ROCK мышей после индукции капиллярной утечки инъекцией гистамина.

Подробное описание изобретения

Ингибиторы ROCK.

Соединения в соответствии с данным изобретением включают те, которые имеют формулу (IIj)



где L^1 представляет собой CH ;

L^2 представляет собой N ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H , галогена, циано, низшего алкила, C_3 - C_6 циклического алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H , галогена, гидроксид, $-NRR'$, циано, низшего алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

в альтернативном варианте R^2 и R^3 совместно образуют конденсированный фенил или конденсированное 5-6-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 кольцевых гетероатомов, незамещенное или замещенное $-C(=O)$ -низшим алкилом или низшим алкилом;

R^5 выбран из H , галогена, низшего алкила и низшего алкокси;

R^{61} представляет собой H ;

каждый R независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R' независимо выбран из H и низшего алкила;

a выбран из 1-10; и

x выбран из 1-2;

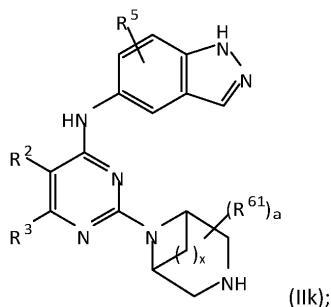
причем низший алкил представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

низший алкокси представляет собой $-O-C_1$ - C_4 -алкил; и

гетероатом представляет собой азот, кислород или серу;

или его фармацевтически приемлемую соль;

или формулу (IIk)



где R^2 выбран из группы, состоящей из H , галогена, циано, низшего алкила, C_3 - C_6 циклического алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H , галогена, гидроксид, $-NRR'$, циано, низшего алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

в альтернативном варианте R^2 и R^3 совместно образуют конденсированный фенил или конденсированное 5-6-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 кольцевых гетероатомов и незамещенное или замещенное $-C(=O)$ -низшим алкилом или низшим алкилом;

R^5 выбран из H , галогена, низшего алкила и низшего алкокси;

R^{61} представляет собой H ;

каждый R независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R' независимо выбран из H и низшего алкила;

a выбран из 1-10; и

x выбран из 1-2;

причем низший алкил представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

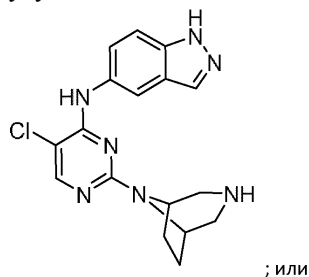
низший алкокси представляет собой $-O-C_1$ - C_4 -алкил; и

гетероатом представляет собой азот, кислород или серу; или

его фармацевтически приемлемую соль.

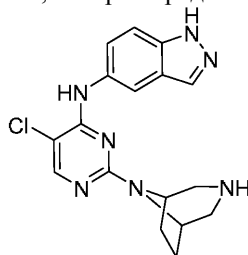
В предпочтительном варианте соединения в соответствии с данным изобретением представляют

собой соединение, которое имеют формулу



его фармацевтически приемлемую соль.

Наиболее предпочтительно соединение, которое представляет собой



Предпочтительная фармацевтически приемлемая соль указанного соединения представляет собой гидрохлоридную соль.

Термин "алкил" относится к радикалу насыщенных алифатических групп, включая неразветвленные алкильные группы, разветвленные алкильные группы, циклоалкильные (алициклические) группы, алкил-замещенные циклоалкильные группы и циклоалкил-замещенные алкильные группы. В предпочтительных вариантах реализации неразветвленный или разветвленный алкил имеет 8 или менее атомов углерода в своем остове (например, C₁-C₈ в случае неразветвленной цепи, C₃-C₈ в случае разветвленной цепи) и, более предпочтительно, 6 или менее. Аналогично, предпочтительные циклоалкилы имеют 3-8 атомов углерода в своей кольцевой структуре и, более предпочтительно, имеют 3-6 атомов углерода кольцевой структуре.

Если число атомов углерода специально не указано, в контексте данного документа "низший алкил" означает алкильную группу по определению выше, но имеющую от одного до четырех атомов углерода и, более предпочтительно, от одного до трех атомов углерода. В предпочтительных вариантах реализации заместитель, обозначенный в данном документе как алкил, представляет собой низший алкил. Низшие алкильные группы включают метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил и трет-бутил.

Термин "циклоалкил" относится к насыщенным карбоциклическим группам, имеющим 3-8 атомов углерода в кольце. Циклоалкильные группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил.

Термин "замещенный алкил" относится к алкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкокси, amino, низшего алкиламино, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

"Замещенный низший алкил" относится к низшей алкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидрокси, низшего алкокси, amino, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

В контексте данного документа термин "галоген" или "гало" обозначает -F, -Cl, -Br или -I и, предпочтительно, F, Cl или Br.

В контексте данного документа термины "алкоксил" или "алкокси" относятся к алкильной группе по определению выше, которая присоединена посредством атома кислорода. Репрезентативные алкоксильные группы включают метокси, этокси, пропилокси, трет-бутокси и т.п. Термин "низший алкокси" относится к заместителю алкокси, в котором низший алкил связан посредством атома кислорода, где фрагмент "низшего алкила" соответствует определению выше.

Термины "амин" и "амино" относятся как к незамещенным, так и к замещенным аминам, например, фрагменту, который может быть представлен общей формулой



где R и R', каждый, независимо выбраны из H и низшего алкила.

В контексте данного документа термин "арил" включает 5- и 6-членные однокольцевые ароматические группы, которые могут содержать от нуля до четырех гетероатомов, например, бензен, пирен, пиррол, фуран, тиофен, имидазол, оксазол, тиазол, триазол, пиразол, пиридин, пиразин, пиридазин и пири-

мидин и т.п. Те арильные группы, которые содержат в кольцевой структуре гетероатома, могут также называться "арильными гетероциклами" или "гетероарильными" группами. Ароматическое кольцо может быть замещено в одном или более положениях кольца заместителями, такими как описанные выше. Термин "арил" также включает полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических колец, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соединенных колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), причем по меньшей мере одно из колец является ароматическим. Термин "замещенный арил" относится к арильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксид, низшего алкокси, амина, низшего алкиламина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

В контексте данного документа термин "аралкил" относится к алкильной группе, замещенной арильной группой. Предпочтительно алкильная группа представляет собой низший алкил, описанный выше.

Термин "замещенный аралкил" относится к аралкильной группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей в арильной части. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксид, низшего алкокси, амина, низшего алкиламина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклил" относится к неароматическим гетероциклам, имеющим 1-3 кольцевых гетероатомов.

Термин "замещенный гетероцикл" относится к гетероциклической группе по определению выше, имеющей от одного до трех заместителей. Заместители выбраны из группы, состоящей из галогена, гидроксид, низшего алкокси, амина, низшего алкиламина, нитро, циано, низшего перфторалкила, низшего перфторалкокси и карбоксила. В контексте данного документа термин "гетероатом" означает атом любого элемента, отличного от углерода или водорода. Предпочтительными гетероатомами являются азот, кислород и сера. Наиболее предпочтительными являются азот и кислород.

В контексте данного документа предполагается, что определение каждого выражения, например, алкил, m, n, R¹, R², и т.д., если оно появляется более одного раза в любой структуре, является независимым от его определения в другом месте в такой же структуре.

Следует понимать, что "замена" или "замещенный" включает непрямую оговорку, что такая замена осуществлена в соответствии с допустимой валентностью замещаемого атома и заместителя и что замена приводит к получению стабильного соединения, например, которое не подвержено спонтанным трансформациям, например, за счет перестройки, циклизации, элиминации и т.д.

В контексте данного документа подразумевается, что термин "замещенный" включает все допустимые заместители органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений.

Иллюстративные заместители включают, например, описанные выше в данном документе. Допустимые заместители могут быть представлены одним или более и могут быть одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. В целях этого изобретения гетероатома, такие как азот, могут содержать водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Подразумевается, что это изобретение не ограничено каким-либо образом допустимыми заместителями органических соединений.

В контексте данного документа выражение "защитная группа" означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических трансформаций. Примеры таких защитных групп включают сложные эфиры карбоновых кислот, силильные эфиры спиртов, а также ацетали и кетали альдегидов и кетонов соответственно. Существует обзор области химии защитных групп (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991).

Определенные соединения по данному изобретению могут существовать в конкретной геометрической или стереоизомерной формах. Данное изобретение полагает все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, R- и S-энантиомеры, диастереомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси, а также другие их смеси, входящими в объем изобретения. В заместителе, таком как алкильная группа, могут присутствовать дополнительные симметрические атомы углерода. Все такие изомеры, а также их смеси, включены в данное изобретение.

В одном аспекте в данном изобретении предложены соединения формул IIj и, которые являются ингибиторами ROCK. ROCK существует в двух формах, ROCK1 (ROCK β ; p160-ROCK) и ROCK2 (ROCK α). В некоторых вариантах реализации соединение формул I-IV селективно ингибирует ROCK1. В некоторых вариантах реализации соединение формул I-IV селективно ингибирует ROCK2. В некоторых вариантах реализации соединение формул I-IV является неселективным в отношении ингибирования ROCK1 и ROCK2. В контексте этого изобретения селективность означает, что ингибитор демонстрирует

IC50, которая по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 10 раз или по меньшей мере в 25 раз ниже для одной киназы по сравнению с IC50 для другой киназы.

Способы определения ингибирования киназ известны в данной области техники. Например, киназную активность фермента и ингибирующую способность исследуемого соединения можно определить, измеряя фермент-специфическое фосфорилирование субстрата. Для этого доступны и могут быть использованы коммерческие анализы и наборы. Например, ингибирование киназ можно определять, используя анализ IMAP® (Molecular Devices). Этот аналитический способ включает применение флуоресцентно меченного пептидного субстрата. Фосфорилирование меченного пептида представляющей интерес киназой стимулирует связывание пептида с трехвалентной металлической наночастицей за счет специфического высокоаффинного взаимодействия между фосфо-группой и трехвалентным металлом. Близость к наночастице приводит к повышению флуоресцентной поляризации. Ингибирование киназы ингибитором киназы препятствует фосфорилированию субстрата и, таким образом, ограничивает связывание флуоресцентно-меченного субстрата с наночастицей. Такой анализ может быть совместимым с микролуночным аналитическим форматом, что позволяет проводить одновременное определение IC50 множества соединений.

Способы лечения заболеваний.

В одном аспекте данного изобретения предложен способ лечения пациента, страдающего от заболевания, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению. В контексте данного документа выражение "терапевтически эффективное количество" означает количество соединения, материала или композиции, содержащей соединение по данному изобретению, которое является эффективным для оказания некоторого желаемого терапевтического эффекта по меньшей мере в субпопуляции клеток в организме животного при приемлемом соотношении польза/риск, применимо к любому медицинскому лечению, например, при приемлемых побочных эффектах, применимо к любому медицинскому лечению.

Фиброзные нарушения.

ROCK являются ключевыми регуляторами сигнализации механотрансдукции, а клетки, вовлеченные в тканевые фибротические реакции, а именно эпителиальные клетки, эндотелиальные клетки и миофибробласты, регулируются активностью ROCK. Таким образом, ингибиторы ROCK по изобретению могут иметь терапевтическое применение при фиброзных заболеваниях. В данном изобретении предложен способ лечения фиброзного нарушения у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формул I-IV. Неограничивающими примерами фиброзных нарушений являются фиброз легких, включая кистозный и идиопатический фиброз легких, вызванное радиоактивным облучением повреждение легких, фиброз печени, включая цирроз, миокардиальный фиброз, включая артериальный фиброз, эндомикардиальный фиброз, инфаркт миокарда, артериальная ригидность, атеросклероз, рестеноз, артрофиброз, болезнь Крона, миелофиброз, болезнь Пейрони, нефрогенный системный фиброз, прогрессирующий массивный фиброз, забрюшинный фиброз, склеродерма/системный склероз, медиастиальный фиброз, келоидные и гипертрофические рубцы, рубцевание глиальной ткани или почечный фиброз.

Фармацевтические композиции.

В одном аспекте в данном изобретении предложены фармацевтически приемлемые композиции, которые содержат терапевтически эффективное количество одного или более соединений формул IIj и IIk, приготовленных вместе с одним или более фармацевтическими эксципиентами. Как описано ниже, фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть приготовлены, в частности, в твердой или жидкой форме, включая адаптированные для следующего: (1) перорального введения, например, жидкие лекарственные формы (водные или неводные растворы или суспензии), таблетки, например, предназначенные для буккального, подязычного и системного всасывания, болюсы, порошки, гранулы, пасты для нанесения на язык; (2) парентерального введения, например, путем подкожной, внутримышечной, внутривенной или эпидуральной инъекции в виде, например, стерильного раствора или суспензии, или формы с замедленным высвобождением; (3) местного применения, например, в виде крема, мази или пластыря с контролируемым высвобождением или спрея, наносимого на кожу; (4) интравагинального или интаректального применения, например, в виде пессария, крема или пены; (5) подязычного применения; (6) глазного применения; (7) трансдермального применения; или (8) назального применения.

Выражение "фармацевтически приемлемый" используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или дозированных форм, которые с медицинской точки зрения подходят для применения в контакте с тканями человека и животных и характеризуются токсичностью, раздражением, аллергическими реакциями или другими проблемами или осложнениями, соответствующими приемлемому соотношению польза/риск.

В контексте данного документа выражение "фармацевтически приемлемый носитель" означает фармацевтически приемлемый материал, композицию или базовый раствор, такой как жидкий или твердый наполнитель, разбавитель, эксципиент, вспомогательное вещество при производстве (например, лубрикант, тальк на основе силиката магния, стеарат кальция или цинка или стеариновая кислота) или ин-

капсулирующий растворитель материал, участвующий в переносе или транспорте данного соединения из одного органа или части тела в другой орган или другую часть тела. Каждый носитель должен быть "приемлемым" в смысле совместимости с другими ингредиентами лекарственной формы и не приносить вреда пациенту. Некоторые примеры материалов, которые могут служить фармацевтически приемлемыми носителями, включают: (1) сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; (2) крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; (3) целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетатцеллюлоза; (4) порошковый трагакант; (5) солод; (6) желатин; (7) тальк; (8) эксципиенты, такие как кокосовое масло и воски для суппозитория; (9) масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, подсолнечное масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; (10) гликоли, такие как пропиленгликоль; (11) полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; (12) сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; (13) агар; (14) буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; (15) альгиновую кислоту; (16) апиогенную воду; (17) изотонический солевой раствор; (18) раствор Рингера; (19) этиловый спирт; (20) pH-буферные растворы; (21) сложные полиэфиры, поликарбонаты и/или полиангидриды; и (22) другие нетоксичные совместимые вещества, применяемые в фармацевтических формах.

Как указано выше, некоторые варианты реализации представленных соединений могут содержать основную функциональную группу, такую как amino или алкиламино, и следовательно, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми кислотами. В этом отношении термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения кислот соединений по данному изобретению. Эти соли можно готовить *in situ* в процессе производства базового раствора для введения или дозированной формы или проводя отдельно реакцию очищенного соединения по изобретению в его свободной основной форме с подходящей органической или неорганической кислотой и выделяя полученную таким образом соль во время последующей очистки. Репрезентативные соли включают бромистоводородные, хлористоводородные, сульфатные, бисульфатные, фосфатные, нитратные, ацетатные, валератные, олеатные, пальмитатные, стеаратные, лауратные, бензоатные, лактатные, фосфатные, тозилатные, цитратные, малеатные, фумаратные, сукцинатные, тартратные, нафтилатные, мезилатные, глюкогептонатные, лактобионатные и лаурилсульфонатные соли и т.п. (смотрите, например, Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19).

Фармацевтически приемлемые соли рассматриваемых соединений включают традиционные нетоксичные соли или четвертичные аммониевые соли соединений, например, из нетоксичных органических или неорганических кислот. Например, такие традиционные нетоксичные соли включают полученные из неорганических кислот, таких как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, сульфаминовая, фосфорная, азотная и т.п.; и соли, полученные из органических кислот, таких как уксусная, пропионовая, янтарная, гликолевая, стеариновая, молочная, яблочная, винная, лимонная, аскорбиновая, пальмитиновая, малеиновая, гидроксималеиновая, фенилуксусная, глутаминовая, бензойная, салициловая, сульфаминовая, 2-ацетоксибензойная, фумаровая, толуолсульфоновая, метансульфоновая, этандисульфоновая, щавелевая, изотионовая и т.п.

В других случаях соединения по данному изобретению могут содержать одну или более кислотных функциональных групп и, следовательно, способны образовывать фармацевтически приемлемые соли с фармацевтически приемлемыми основаниями. В этих случаях термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к относительно нетоксичным, неорганическим и органическим солям присоединения оснований соединений по данному изобретению. Эти соли аналогично можно готовить *in situ* в процессе производства базового раствора для введения или дозированной формы или проводя отдельно реакцию очищенного соединения по изобретению в его свободной кислой форме с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла, с аммонием или с фармацевтически приемлемым органическим первичным, вторичным или третичным амином. Репрезентативные соли щелочных или щелочноземельных металлов включают соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия и т.п. Репрезентативные органические амины, пригодные для образования солей присоединения оснований, включают этиламин, диэтиламин, этилендиамин, этаноламин, диэтаноламин, пиперазин и т.п. (смотрите, например, Berge et al., выше).

Также в композициях могут присутствовать смачивающие агенты, эмульсификаторы и лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также красители, разделительные агенты, агенты для покрытия, подсластители, ароматизаторы и отдушки, консерванты и антиоксиданты.

Примеры фармацевтически приемлемых антиоксидантов включают: (1) водорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, цистеингидрохлорид, бисульфат натрия, метабисульфит натрия, сульфит натрия и т.п.; (2) маслорастворимые антиоксиданты, такие как аскорбилпальмитат, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), лецитин, пропилгаллат, альфа-токоферол и т.п.; и (3) металлохелаторы, такие как уксусная кислота, этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТК), сорбит, винная кислота, фосфорная кислота и т.п.

Лекарственные формы по данному изобретению включают подходящие для перорального, назального, местного (включая буккальное и подязычное), ректального, вагинального и/или парентерального

введения. Лекарственные формы могут быть удобным образом представлены в единичной дозированной форме и их можно готовить любыми способами, хорошо известными в области фармации. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от хозяина, лечение которого проводят, конкретного режима введения. Количество активного ингредиента, которое можно комбинировать с материалом носителя для получения единичной дозированной формы, в общем случае будет тем количеством соединения, которое дает терапевтический эффект. В общем случае из ста процентов это количество будет находиться в диапазоне от около 0,1% до около 99% активного ингредиента, предпочтительно от около 5% до около 70%, наиболее предпочтительно от около 10% до около 30%.

В определенных вариантах реализации лекарственная форма по данному изобретению содержит эксципиент, выбранный из группы, состоящей из циклодекстринов, целлюлоз, липосом, образующих мицеллы агентов, например, желчных кислот, и полимерных носителей, например, сложных полиэфиров и полиангидридов; и соединение по данному изобретению. В определенных вариантах реализации вышеуказанная лекарственная форма делает соединение по данному изобретению перорально биодоступным.

Способы приготовления лекарственных форм или композиций включают этапы объединения соединения по данному изобретению с носителем и, необязательно, одним или более вспомогательными ингредиентами. В общем случае лекарственные формы готовят путем равномерного и аккуратного объединения соединения по данному изобретению с жидкими носителями или измельченными твердыми носителями, или и теми и другими, и затем, при необходимости, формования продукта.

Лекарственные формы по изобретению, подходящие для перорального введения, могут быть представлены в форме капсул, крахмальных капсул, пилюль, таблеток, леденцов, порошков, гранул или в виде раствора или суспензии в водной или неводной жидкости, или в виде жидкой эмульсии типа "масло в воде" или "вода в масле", или в виде эликсира или сиропа, или в виде пастилок (с использованием инертной основы, такой как желатин или глицерин, или сахарозы и аравийской камеди) и/или в виде ополаскивателей для рта и т.п., которые все содержат заданное количество соединения по данному изобретению в качестве активного ингредиента. Соединение по данному изобретению также можно вводить в виде болуса, электроуария или пасты.

В твердых дозированных формах по изобретению для перорального введения (капсулах, таблетках, пилюлях, драже, порошках, гранулах, таблетках для рассасывания и т.п.) активный ингредиент смешан с одним или более фармацевтически приемлемыми эксципиентами, включая фармацевтически приемлемый носитель, такой как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или любым из следующего: (1) наполнители или расширители, такие как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и/или кремниевая кислота; (2) связующие вещества, такие как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и/или аравийская камедь; (3) увлажнители, такие как глицерин; (4) разрыхляющие агенты, такие как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; (5) замедлители застывания раствора, такие как парафин; (6) ускорители всасывания, такие как четвертичные соединения аммония, и поверхностно-активные вещества, такие как полоксамер и лаурилсульфат натрия; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт, глицеринмоностеарат и неионные поверхностно-активные вещества; (8) абсорбенты, такие как каолиновая и бентонитовая глина; (9) лубриканты, такие как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновая кислота и их смеси; (10) красители; и (11) агенты для контролируемого высвобождения, такие как кросповидон или этилцеллюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферные агенты. Твердые композиции аналогичного типа также можно применять в качестве наполнителей в желатиновых капсулах с мягкой и твердой оболочкой, используя такие эксципиенты, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п.

Таблетку можно получать путем прессования или формования, необязательно, с одним или более вспомогательными ингредиентами. Прессованные таблетки можно готовить, используя связующее вещество (например, желатин или гидроксипропилметилцеллюлозу), лубрикант, инертный разбавитель, консервант, разрыхлитель (например, натрия крахмалгликолят или сшитую карбоксиметилцеллюлозу натрия), поверхностно-активный или диспергирующий агент. Формованные таблетки можно получать путем формования в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

На таблетки и другие твердые дозированные формы фармацевтических композиций по данному изобретению, такие как драже, капсулы, пилюли и гранулы, необязательно, можно наносить бороздки или готовить их с покрытиями или оболочками, такими как кишечнорастворимые покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области приготовления фармацевтических лекарственных форм. Их также можно готовить так, чтобы обеспечить замедленное или контролируемое высвобождения активного ингредиента, используя, например, гидроксипропилметилцеллюлозу в разных пропорциях, чтобы обеспечить необходимый профиль высвобождения, другие полимерные матрицы, липосомы и/или микрокап-

сулы. Их можно готовить для быстрого высвобождения, например, лиофилизировать. Их можно стерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем включения стерилизующих агентов, в форме стерильных твердых композиций, которые можно растворять в стерильной воде или какой-либо другой стерильной среде для инъекций непосредственно перед применением. Эти композиции также могут необязательно содержать замутнители и могут иметь такой состав, что они высвобождают только активный(е) ингредиент(ы) или, предпочтительно, в определенной части желудочно-кишечного тракта, необязательно, замедленным образом. Примеры капсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Активный ингредиент также может присутствовать в микроинкапсулированной форме, в случае необходимости, с одним или более из вышеописанных эксципиентов.

Жидкие дозированные формы для перорального введения соединений по изобретению включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Кроме активного ингредиента, жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области техники, такие как, например, вода и другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана и их смеси.

Помимо разбавителей пероральные композиции могут также содержать дополнительные эксципиенты, такие как смачивающие агенты, эмульсифицирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы, красители, отдушки и консерванты.

Суспензии, помимо активных соединений, могут содержать суспендирующие агенты, такие как, например, этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбитана, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар и трагакант, и их смеси.

Лекарственные формы фармацевтических композиций по изобретению для ректального или вагинального введения могут быть представлены в виде суппозитория, который можно готовить, смешивая одно или более соединений по изобретению с одним или более подходящими нераздражающими эксципиентами или носителями, содержащими, например, кокосовое масло, полиэтиленгликоль, воск для суппозитория или салицилат, и который является твердым при комнатной температуре, но жидким при температуре тела и, следовательно, тает в ректальной или вагинальной полости и высвобождает активное соединение.

Лекарственные формы по данному изобретению, которые подходят для вагинального введения, также включают pessaries, тампоны, кремы, гели, пасты, пены или спреи, содержащие такие носители, которые являются подходящими, как известно в данной области техники.

Дозированные формы для местного или трансдермального применения соединения по этому изобретению включают порошки, спреи, мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, растворы, пластыри и ингаляторы. Активное соединение можно смешивать в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и с любыми консервантами, буферами или пропеллентами, которые могут быть необходимы.

Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения по изобретению, эксципиенты, такие как животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмал, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, силиконы, бентониты, кремниевая кислота, тальк и оксид цинка, или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо соединения по этому изобретению, эксципиенты, такие как лактоза, тальк, кремниевая кислота, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок, или смеси этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать традиционные пропелленты, такие как хлорфторуглеводороды и летучие незамещенные углеводороды, такие как бутан и пропан.

Трансдермальные пластыри имеют дополнительное преимущество обеспечения контролируемой доставки соединения по данному изобретению в организм. Такие дозированные формы можно получать путем растворения или диспергирования соединения в надлежащей среде. Также можно использовать усилители вазосасывания для повышения потока соединения через кожу. Скорость такого потока можно контролировать, устанавливая контролируемую скорость мембрану или диспергируя соединение в полимерной матрице или геле.

Офтальмологические лекарственные формы, глазные мази, порошки, растворы и т.п. также подразумеваются как входящие в объем этого изобретения.

Фармацевтические композиции по этому изобретению, подходящие для парентерального введения, содержат одно или более соединений по изобретению в комбинации с одним или более фармацевтически приемлемыми стерильными изотоническими водными или неводными растворами, дисперсиями, суспензиями или эмульсиями, или стерильными порошками, которые можно восстанавливать в виде стерильных растворов или дисперсий для инъекции непосредственно перед применением, которые могут содержать сахара, спирты, антиоксиданты, буферы, бактериостатические средства, растворенные вещества,

которые придают лекарственной форме изотоничность с кровью предполагаемого реципиента, или суспендирующие или загущающие агенты.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, которые можно применять в фармацевтических композициях по изобретению, включают воду, этанол, полиолы (такие как глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т.п.) и их подходящие смеси, растительные масла, такие как оливковое масло, и инъекционные органические сложные эфиры, такие как этилолеат. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, используя материалы для покрытия, такие как лецитин, поддерживая необходимый размер частиц в случае дисперсий и используя поверхностно-активные вещества.

Эти композиции также могут содержать дополнительные эксципиенты, такие как консерванты, смачивающие агенты, эмульсифицирующие агенты и диспергирующие агенты. Предотвращение воздействия микроорганизмов на рассматриваемые соединения можно гарантировать включением различных антибактериальных и противогрибковых агентов, например, парабена, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты и т.п. Может возникать необходимость включения в композиции изотонических агентов, таких как сахара, хлорид натрия и т.п. Кроме того, продленное всасывание инъекционной фармацевтической формы можно обеспечивать путем включения агентов, которые замедляют всасывание, таких как моностеарат алюминия и желатин.

В некоторых случаях, чтобы продлить эффект лекарственного препарата, необходимо замедлить всасывание лекарственного препарата после подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно осуществить, используя жидкую суспензию кристаллического или аморфного материала, имеющего плохую растворимость в воде. Следовательно, скорость всасывания лекарственного препарата зависит от скорости растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. В альтернативном варианте замедленное всасывание парентерально вводимого лекарственного препарата обеспечивают путем растворения или суспендирования лекарственного препарата в масляном носителе.

Инъекционные депо-формы получают путем формования микрокапсульных матриц рассматриваемых соединений в биоразлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственного препарата к полимеру и природы конкретного применяемого полимера можно контролировать скорость высвобождения лекарственного препарата. Примеры других биоразлагаемых полимеров включают сложные поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Инъекционные депо-формы также готовят путем заключения лекарственного препарата в липосомах или микроэмульсиях, которые являются совместимыми с тканями организма.

Когда соединения по данному изобретению вводят в виде фармацевтических средств людям и животным, их можно использовать сами по себе или в виде фармацевтической композиции, содержащей, например, от 0,1 до 99% (более предпочтительно от 10 до 30%) активного ингредиента в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Пути введения и дозы.

Препараты по данному изобретению можно применять перорально, парентерально, местно или ректально. Конечно, их применяют в формах, подходящих для каждого пути введения. Например, их вводят в форме таблеток или капсул, путем инъекции, ингаляции, в форме глазного лосьона, мази, суппозитория и т.д., введения путем инъекции, инфузии или ингаляции; местного введения посредством лосьона или мази; и ректального введения посредством суппозитория. Предпочтительным является пероральное введение.

В контексте данного документа выражения "парентеральное введение" и "вводимый парентерально" означают режимы введения, отличные от энтерального и местного введения, обычно посредством инъекции, и включают, без ограничений, внутривенную, внутримышечную, внутриартериальную, интрастекальную, интракапсулярную, интраорбитальную, внутрисердечную, интрадермальную, внутрибрюшинную, транстрахеальную, подкожную, субкутикулярную, внутрисуставную, субкапсулярную, субарахноидальную, интраспинальную и внутригрудинную инъекцию и инфузию.

В контексте данного документа выражения "системное введение", "вводимый системно", "периферическое введение" и "вводимый периферически" означают введение соединения, лекарственного препарата или другого материала иначе, чем непосредственно в центральную нервную систему, так, чтобы они попадали в систему пациента и, таким образом, становились объектом метаболизма и подобных процессов, например, как в случае подкожного введения.

Эти соединения можно вводить людям и другим животным для терапии любым подходящим путем введения, включая, пероральный, назальный, например, с помощью спрея, ректальный, интравагинальный, парентеральный, интракостеральный и местный, например, с помощью порошков, мазей или капель, в том числе буккальный и подъязычный.

Вне зависимости от выбранного пути введения соединения по данному изобретению, которые можно использовать в подходящей гидратированной форме, и/или фармацевтические композиции по данному изобретению готовят в виде фармацевтически приемлемых дозированных форм традиционными способами, известными специалистам в данной области техники.

Фактические уровни дозировок активных ингредиентов в фармацевтических композициях по этому

изобретению можно варьировать так, чтобы получить количество активного ингредиента, которое является эффективным для достижения необходимого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и режима введения, без токсичности для пациента.

Выбранный уровень дозировки будет зависеть от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения по данному изобретению или его сложного эфира, соли или амида, путь введения, время введения, скорость выведения или метаболизма конкретного применяемого соединения, скорость и степень всасывания, длительность лечения, другие лекарственные препараты, соединения и/или материалы, применяемые в комбинации с конкретным применяемым соединением, возраст, пол, массу, патологическое состояние, общее состояние здоровья и анамнез пациента, лечение которого проводят, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач или ветеринар, имеющий соответствующую квалификацию в данной области техники, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, врач или ветеринар может начать с доз соединений по изобретению, используемых в фармацевтической композиции, на уровнях ниже необходимого, чтобы получить желаемый терапевтический эффект, и постепенно повышать дозировку до достижения желаемого эффекта.

В общем случае подходящая суточная доза соединения по изобретению будет таким количеством соединения, которое является самой низкой дозой, эффективной для оказания терапевтического эффекта. Такая эффективная доза в общем случае будет зависеть от факторов, описанных выше. В общем случае пероральные, внутривенные, интрацеребровентрикулярные и подкожные дозы соединений по этому изобретению для пациента, в случае применения для указанного анальгетического эффекта, будут находиться в диапазоне от около 0,0001 до около 100 мг на килограмм массы тела в сутки.

В определенных вариантах реализации дозу соединения или композиции вводят субъекту каждые сутки, через сутки, через двое суток, через трое суток, один раз в неделю, дважды в неделю, трижды в неделю или один раз каждые две недели. При необходимости эффективную суточную дозу активного соединения можно вводить в виде двух, трех, четырех, пяти, шести или более частей дозы, вводимых отдельно через соответствующие интервалы в течение суток, необязательно, в единичных дозированных формах. В некоторых вариантах реализации дозу(ы) соединения или композиции вводят в течение 2 суток, 3 суток, 5 суток, 7 суток, 14 суток или 21 суток. В определенных вариантах реализации дозу соединения или композиции вводят в течение 1 месяца, 1,5 месяца, 2 месяцев, 2,5 месяца, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев или более.

Вышеописанные схемы введения приведены исключительно в иллюстративных целях и не должны считаться ограничивающими. Специалисту в данной области техники понятно, что все дозы входят в объем данного изобретения.

Пациент, получающий такое лечение, представляет собой любое животное, нуждающееся в нем, включая приматов, в частности, людей, и других млекопитающих, таких как лошади, крупный рогатый скот, свиньи и овцы; а также домашняя птица и домашние животные в целом.

Соединения для применения в способах по данному изобретению можно вводить сами по себе или в виде смесей с фармацевтически приемлемыми носителями, и также можно вводить в сочетании с противомикробными агентами, такими как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды и гликопептиды. Таким образом, комбинированная терапия включает последовательное, одновременное и отдельное введение активного соединения таким образом, чтобы терапевтический эффект первого вводимого компонента полностью не исчезал во время введения последующего.

Добавление активного соединения по изобретению в корм для животных предпочтительно осуществляют путем приготовления соответствующей предварительной кормовой смеси, содержащей активное соединение в эффективном количестве, и включения предварительной кормовой смеси в полный рацион.

В альтернативном варианте в корм можно подмешивать промежуточный концентрат или кормовую добавку, содержащие активный ингредиент. Способ, которым можно готовить и применять такие предварительные кормовые смеси и полные рационы, описан в книгах (таких как "Applied Animal Nutrition", W.H. Freedman and CO., San Francisco, U.S.A., 1969 или "Livestock Feeds and Feeding" O and B books, Corvallis, Ore., U.S.A., 1977).

Можно применять технологию микроэмульгации для улучшения биодоступности липофильных (нерастворимых в воде) фармацевтических агентов. Примеры включают Trimetrine (Dordunoo, S.K., et al., Drug Development and Industrial Pharmacy, 17(12), 1685-1713, 1991) и REV 5901 (Sheen, P.C., et al., J Pharm Sci 80(7), 712-714, 1991). Помимо прочего, микроэмульгация обеспечивает повышение биодоступности за счет преимущественного всасывания в лимфатической системе вместо системы кровообращения, что позволяет миновать печень и предотвращает разложение соединений в гепатобилиарной системе циркуляции.

Контролируемое высвобождение.

Характеристики высвобождения лекарственной формы по данному изобретению зависят от инкапсулирующего материала, концентрации инкапсулированного лекарственного препарата и присутствия веществ, модифицирующих высвобождение. Высвобождение можно сделать зависимым от pH, например, используя чувствительное к pH покрытие, которое обеспечивает высвобождение только при низком

pH, таком как в желудке, или более высоком pH, таком как в кишечнике. Можно использовать кишечнорастворимое покрытие, чтобы предотвратить высвобождение ранее, чем после прохождения через желудок. Несколько типов покрытия или смеси цианамиды, инкапсулированного в разных материалах, можно использовать для обеспечения начального высвобождения в желудке с последующим высвобождением в кишечнике. Высвобождение также можно регулировать путем включения солей или порообразующих агентов, которые могут повышать поглощение воды или высвобождение лекарственного препарата посредством диффузии из капсулы. Также можно использовать в эксципиенты, которые модифицируют растворимость лекарственного препарата, чтобы контролировать скорость высвобождения. Также можно включать агенты, которые усиливают распад матрицы или высвобождение из матрицы. Их можно добавлять к лекарственному препарату, добавлять в виде отдельной фазы (т.е. в виде частиц) или совместно растворять в полимерной фазе в зависимости от соединения. Некоторые типы усилителей распада включают неорганические соли, такие как сульфат аммония и хлорид аммония, органические кислоты, такие как лимонная кислота, бензойная кислота и аскорбиновая кислота, неорганические основания, такие как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цинка и гидроксид цинка, и органические основания, такие как протаминсульфат, спермин, холин, этаноламин, диэтанолламин и триэтанолламин, а также поверхностно-активные вещества, такие как Твин® и Плурионик®. Порообразующие агенты, которые придают матрицам микроструктуру (т.е. водорастворимые соединения, такие как неорганические соли и сахара) добавляют в виде частиц. Их диапазон должен составлять от одного до тридцати процентов (мас./мас. полимера).

Поглощение также можно регулировать, изменяя время нахождения частиц в кишечнике. Это можно обеспечивать, например, путем покрытия частиц мукоадгезивным полимером или выбора его в качестве инкапсулирующего материала. Примеры включают большинство полимеров со свободными карбоксильными группами, такие как хитозан, целлюлозы и, в особенности, полиакрилаты (в контексте данного документа полиакрилаты относятся к полимерам, содержащим акрилатные группы и модифицированные акрилатные группы, таким как цианоакрилаты и метакрилаты).

Следует понимать и ожидать, что специалист в данной области техники может осуществлять вариации принципов описанного в данном документе изобретения, и подразумевается, что такие модификации включены в объем данного изобретения. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение, но их не следует воспринимать, как ограничивающие каким-либо образом объем данного изобретения. Все ссылки, цитируемые в данном документе, в полном объеме включены посредством ссылки.

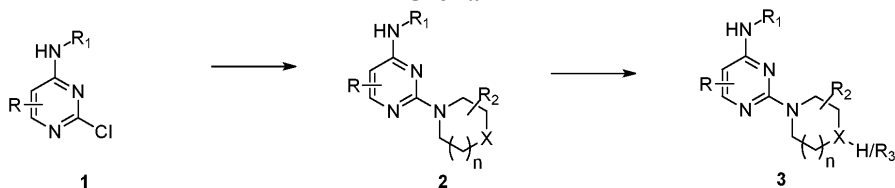
Следует понимать и ожидать, что специалист в данной области техники может осуществлять вариации принципов описанного в данном документе изобретения, и подразумевается, что такие модификации включены в объем данного изобретения. Следующие примеры дополнительно иллюстрируют данное изобретение, но их не следует воспринимать, как ограничивающие каким-либо образом объем данного изобретения. Все ссылки, цитируемые в данном документе, в полном объеме включены посредством ссылки.

Примеры

Пример 1.

Все растворители и реагенты получали на коммерческой основе и использовали в том виде, в котором они были получены. Спектры ^1H ЯМР записывали на приборе Bruker (300 МГц или 400 МГц) в указанных дейтерированных растворителях. Значения химического сдвига приведены в м.д., а константы взаимодействия приведены в герцах. Все конечные соединения очищали методом флэш-хроматографии, используя силикагель с номером сита 220-400, или обращенно-фазовой ВЭЖХ с CH_3CN /водой в качестве растворителей. Тонкослойную хроматографию проводили на силикагелевых планшетах 60 F-254 (толщиной 0,25 мм). Визуализацию осуществляли с помощью УФ-света и/или 10% фосфорномолибденовой кислоты в этаноле. Номинальные (низкого разрешения) масс-спектры снимали на масс-спектрометре Waters LCT или Applied Biosystems API 3000. Масс-спектры высокого разрешения (МС/Р) снимали на масс-спектрометре Waters LCT или Agilent TOF. Все остальные ЖХ-МС эксперименты проводили на ВЭЖХ-системе Agilent 1100, сопряженной с одноквадрупольным масс-спектрометром Agilent. Чистоту соединения определяли методом ЖХ-МС с длинами волн 230 нм и 254 нм. Все конечные соединения, приведенные в данном документе, имеют чистоту $\geq 95\%$.

Схема 1



Способ А.

Проводили реакцию раствора соединений общей структуры 1 (1 экв.), Вос-защищенного амина (1-3

экв.) и ДИПЭА (3 экв.) в ДМСО при 100-110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, а неочищенный остаток экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения общей структуры 2, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. В раствор соединений общей структуры 2 в CH_2Cl_2 добавляли HCl/диоксан (4Н) или ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений общей структуры 3.

Способ В.

Проводили реакцию раствора соединений общей структуры 1 (1 экв.), Вп-защищенного амина (1-3 экв.) и ДИПЭА (3 экв.) в ДМСО при 100-110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, а неочищенный остаток экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка общей структуры 2. Неочищенный продукт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки или очищали методом препаративной ТСХ. В смесь соединения 2 в MeOH добавляли HCl (12Н, 2 экв.) и Pd/C (влажный, 0,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере H_2 . Смесь фильтровали через целитовый фильтр, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений общей структуры 3.

Способ С.

Раствор соединений общей структуры 1 (1 экв.), незащищенного вторичного амина (1-3 экв.) и ДИПЭА (2 экв.) в ДМСО или ДМФ перемешивали при 100-110°C в течение нескольких часов. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений общей структуры 3.

Способ D.

В раствор соединений общей структуры 1 (1 экв.) в CH_2Cl_2 (300,00 мкл) добавляли HCl/диоксан (4Н, 2 экв.). После перемешивания смеси при 15°C в течение 30 мин смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка. Остаток диспергировали в t-BuOH (300,00 мкл), добавляли амин (1 экв.). Затем реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и диспергировали в CH_2Cl_2 . ТФУ облегчала удаление защитных групп Вос. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений общей структуры 3.

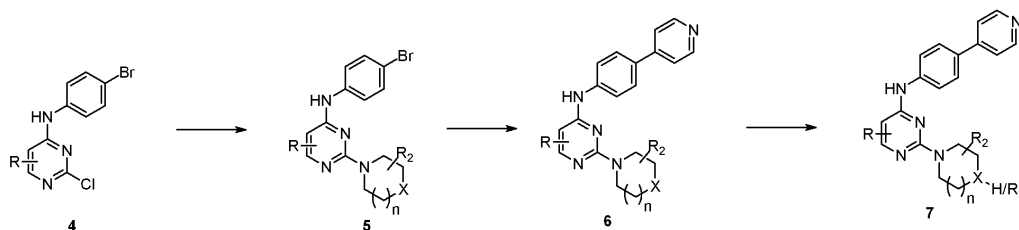
Способ E.

Раствор соединений общей структуры 1 (1 экв.), Вос-защищенного амина или аминокспирта (1-1,2 экв.) в i-PrOH перемешивали при 170°C при микроволновом облучении в течение 1 ч. Раствор очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением соединения общей структуры 2. Соединение общей структуры 2 растворяли в CH_2Cl_2 и добавляли ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений общей структуры 3.

Способ F.

Проводили реакцию раствора соединений общей структуры 1 (1 экв.), Вос-защищенного амина (1-3 экв.) и ДИПЭА (3 экв.) в ДМСО при 100-110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, а неочищенный остаток экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения общей структуры 2, которое использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. В раствор соединений общей структуры 2 в CH_2Cl_2 добавляли HCl/диоксан (4Н) или ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали смесь при пониженном давлении с получением соединения общей структуры 3. В раствор соединения 3 в MeOH и ТФУ (2 экв.) при комнатной температуре добавляли соответствующий альдегид. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и добавляли NaNH_3CN (2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Неочищенный материал растворяли в EtOAc и промывали водой. Объединенные органические фазы сушили и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечного соединения.

Схема 2

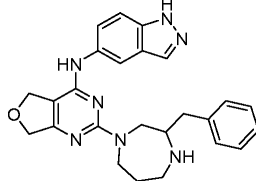


Способ G.

Проводили реакцию раствора соединений общей структуры 4 (1 экв.), Вос-защищенного амина (1-3 экв.) и ДИПЭА (3 экв.) в ДМСО при 100-110°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, а неочищенный остаток экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения общей структуры 5, которое очищали, используя хроматографию на силикагеле. В раствор соединений общей структуры 5 в диоксане и воде добавляли 4-пиридинилбороновую кислоту (1 экв.), K₂CO₃ (2 экв.), Pd(dppf)Cl₂ (0,05 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали EtOAc, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения общей структуры 6. В раствор соединений общей структуры 6 в CH₂Cl₂ добавляли HCl/диоксан (4Н) или ТФУ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением конечных соединений общей структуры 7.

Пример 2.

2-(3-бензил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-4-амин

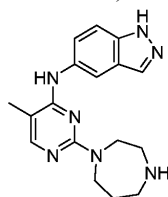


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-бензил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (22%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,96 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,96-7,87 (м, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 2H), 7,20-7,16 (м, 3H), 4,87 (с, 2H), 4,67 (с, 2H), 3,91-3,85 (м, 1H), 3,81-3,77 (м, 1H), 3,60-3,53 (м, 2H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,76-2,60 (м, 4H), 1,89-1,82 (м, 1H), 1,47-1,37 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 442,4 (M+H)⁺.

Пример 3.

N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

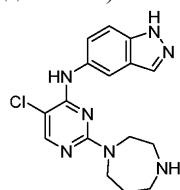


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (с, 1H), 8,05-8,19 (м, 2H), 7,94-7,99 (м, 1H), 7,71-7,76 (м, 1H), 7,60 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,41-7,47 (м, 1H), 3,58-3,74 (м, 4H), 3,46 (с, 1H), 3,27 (с, 1H), 2,79 (с, 1H), 2,64 (т, J=5,2 Гц, 1H), 2,05 (с, 3H), 1,72 (дд, J=11,2, J=5,6 Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 324,1 (M+H)⁺.

Пример 4.

N-(5-хлор-2-(1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

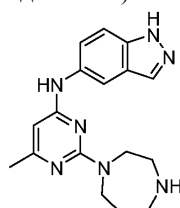


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,02 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,76 (т, $J=6,0$ Гц, 4H), 2,97 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,87 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,89 (т, $J=4,8$ Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 344,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 5.

N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

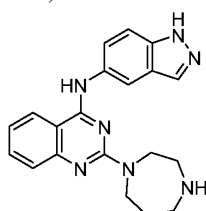


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (50%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,49 (с, 2H), 5,92 (с, 1H), 3,94-3,88 (м, 4H), 3,12 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,97 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,02 (т, $J=5,6$ Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 324,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 6.

2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)хиназолин-4-амин

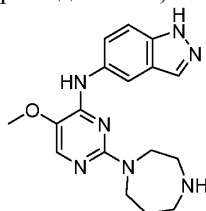


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)хиназолин-4-амина в виде светло-красного твердого вещества (51%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,02 (шир. с, 1H), 9,55-9,494 (м, 1H), 8,30-8,20 (м, 2H), 8,02 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 7,74-7,71 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,33 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,17-7,11 (м, 1H), 3,80-3,31 (м, 6H), 2,86 (м, 1H), 2,68 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 1,78 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 360,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 7.

N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



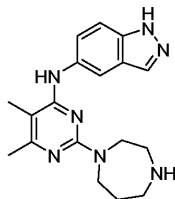
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,64 (дд, $J=9,2$ Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (с, 1H),

7,50 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,89 (с, 3H), 3,79 (т, J=5,6 Гц, 4H), 3,02 (т, J=5,2 Гц, 2H), 2,86 (т, J=5,6 Гц, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 340,1 (M+H)⁺.

Пример 8.

N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

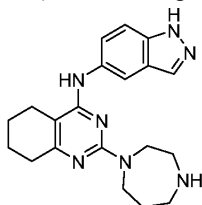


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (20%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (с, 2H), 8,16 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,55 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,67-3,76 (м, 4H), 3,12 (с, 2H), 3,02 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,95 (с, 2H). МС (ЭР+) m/e 338,2 (M+H)⁺.

Пример 9.

2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амин

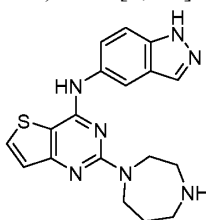


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиназолин-4-амина в виде белого твердого вещества (43%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,19 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 9,50 (шир. с, 2H), 8,11 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,92 (м, 2H), 3,75 (м, 2H), 3,16 (м, 4H), 2,81 (м, 2H), 2,53 (м, 2H), 2,05 (м, 2H), 1,79 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 364,2 (M+H)⁺.

Пример 10.

2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин

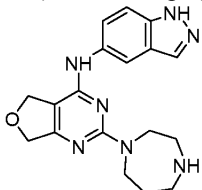


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (58%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,79 (шир. с, 1H), 11,14 (с, 1H), 9,54 (шир. с, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,72-7,35 (м, 3H), 3,92 (м, 4H), 3,24 (м, 4H), 2,15 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 366,1 (M+H)⁺.

Пример 11.

2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофурано[3,4-d]пиримидин-4-амин

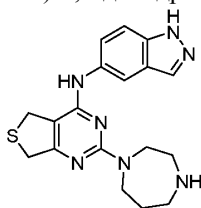


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофурано[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,95-4,92 (м, 2H), 4,79-4,78 (м, 2H), 4,88-4,83 (м, 4H), 3,07-3,04 (м, 2H), 2,94-2,91 (м, 2H), 2,00-1,94 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 12.

2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-4-амин

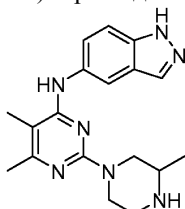


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидротиено[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,99 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,73-3,65 (м, 4H), 2,86-2,80 (м, 2H), 2,68-2,67 (м, 2H), 1,76-1,73 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 13.

N-(5,6-диметил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

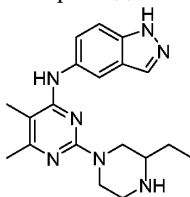


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5,6-диметил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 4,59 (д, $J=14,2$ Гц, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 3,19-3,00 (м, 2H), 2,93-2,89 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 1,28 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 14.

N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

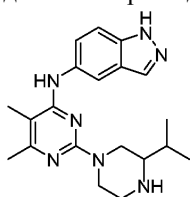


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (37%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 1H), 7,80 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 4,49 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,38 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 3,47-3,37 (м, 2H), 3,23-3,10 (м, 2H), 3,09-3,01 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 1,64-1,51 (м, 2H), 0,79 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 15.

N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



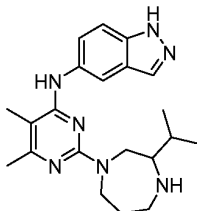
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (25%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (с, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 4,78 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,14-3,03 (м, 2H), 2,84-2,81 (м, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,85-1,78 (м, 1H), 0,99 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,91 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 366,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 16.

N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

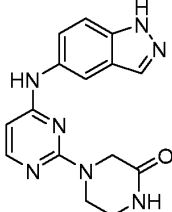


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (шир. с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 4,30-4,18 (м, 2H), 3,49-3,38 (м, 3H), 3,10 (м, 1H), 3,00 (м, 1H), 2,33 (с, 3H), 2,16-2,15 (м, 4H), 2,08-2,06 (м, 1H), 1,74 (м, 1H), 0,83-0,79 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 380,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 17.

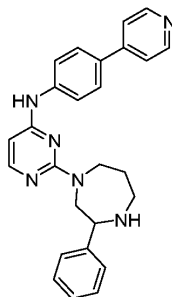
4-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он



Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-он в виде бежевого твердого вещества (62%). МС (ЭР+) m/e 310,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 18.

2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

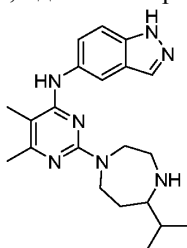


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,56-8,54 (м, 2H), 8,43 (с, 1H), 7,99 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,68 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 7,50-7,39 (м, 7H), 6,18 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,80-4,74 (м, 1H), 4,56 (дд, $J=10,8$, 2,4 Гц, 1H), 4,46 (м, 1H), 3,92 (дд, $J=15,6$, 10,4 Гц, 1H), 3,59-3,53 (м, 2H), 3,21-3,09 (м, 1H), 2,47-2,31 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 423,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 19.

N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

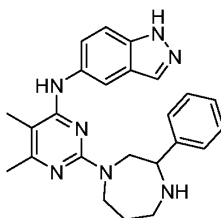


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (шир. с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,91 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,99-3,93 (м, 1H), 3,86-3,79 (м, 1H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,44-3,35 (м, 1H), 3,20-3,13 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 1H), 0,99 (т, $J=6,4$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 380,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 20.

N-(5,6-диметил-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

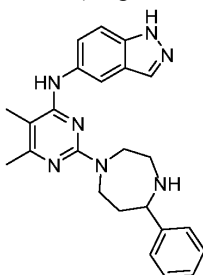


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5,6-диметил-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-желтого масла (32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,42 (с, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,46 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,16 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,02 (м, 2H), 4,52-4,40 (м, 2H), 4,30 (м, 1H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,48-3,43 (м, 2H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,41-2,28 (м, 4H), 2,24-2,14 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 414,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 21.

N-(5,6-диметил-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

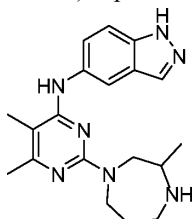


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5,6-диметил-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,02 (с, 1H), 7,83 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 6H), 4,51 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,07-3,97 (м, 3H), 3,67 (т, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,44 (м, 1H), 2,58 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,18-2,15 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 414,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 22.

N-(5,6-диметил-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



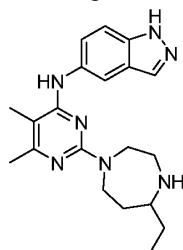
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5,6-диметил-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (22%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 4,24-4,16 (м, 2H), 3,40-3,34 (м, 3H), 3,27-2,23 (м, 1H), 3,00-2,96 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,18-2,06 (м, 5H), 1,04-1,01 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 352,2 (M+H) $^+$.

Пример 23.

N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

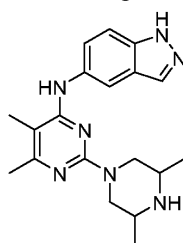


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 46 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (с, 1H), 7,83 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,61 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 3,96-3,91 (м, 2H), 3,87-3,85 (м, 1H), 3,59-3,58 (м, 1H), 3,30 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,22 (с, 3H), 2,12 (м, 1H), 2,00-1,98 (м, 1H), 1,78-1,68 (м, 2H), 1,03 (т, J=7,2 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 366,1 (M+H) $^+$.

Пример 24.

N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

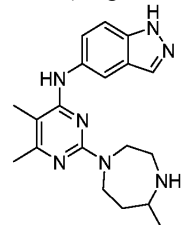


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,89 (дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 4,75-4,71 (м, 2H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,76-2,69 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 2,15 (с, 3H), 1,29 (д, J=6,4 Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 352,1 (M+H) $^+$.

Пример 25.

N-(5,6-диметил-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

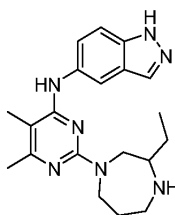


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5,6-диметил-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (28%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 4,05-3,89 (м, 3H), 3,67-3,60 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,24-3,14 (м, 1H), 2,36 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,12-2,04 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,34 (д, J=6,4 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 352,1 (M+H) $^+$.

Пример 26.

N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

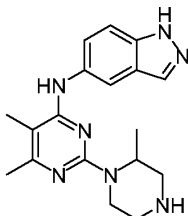


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 96 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде зеленого твердого вещества (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,30-4,17 (м, 2H), 3,37-3,35 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,98-2,92 (м, 1H), 2,77 (м, 1H), 2,65-2,53 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,13 (с, 3H), 2,05 (м, 1H), 1,89-1,75 (м, 1H), 1,40-1,32 (м, 2H), 0,87-0,70 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 366,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 27.

N-(5,6-диметил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

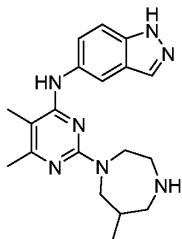


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5,6-диметил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (2%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,69-4,67 (м, 1H), 4,29-4,27 (м, 1H), 3,03-2,94 (м, 2H), 2,93-2,80 (м, 2H), 2,73-2,63 (м, 1H), 2,29 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 28.

N-(5,6-диметил-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

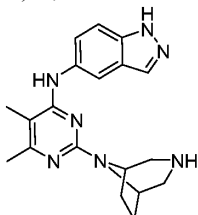


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 24 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5,6-диметил-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,99 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,19-4,08 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 1H), 3,03-2,86 (м, 3H), 2,60-2,55 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,14 (с, 3H), 2,10-2,03 (м, 1H), 0,88 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 29.

N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



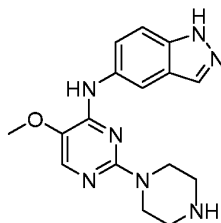
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (15%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,18 (шир. с, 1H), 12,09 (шир. с, 1H), 9,72 (шир. с, 1H), 9,44 (шир. с, 1H), 9,01 (шир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,56 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,26-3,19 (м, 4H), 2,40 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 2,07-1,99 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 350,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 30.

N-(5-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

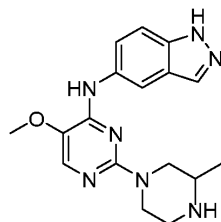


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 64 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метокси-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (20%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (с, 2H), 8,05 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,88 (т, $J=5,2$ Гц, 4H), 3,24 (т, $J=5,2$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 325,7 ($M+H$) $^+$.

Пример 31.

N-(5-метокси-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

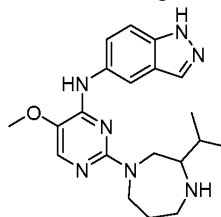


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 64 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метокси-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (28%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (с, 2H), 8,06 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,58 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,56 (дд, $J=14,0$, 2,8 Гц, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,35-3,32 (м, 1H), 3,25-3,06 (м, 2H), 2,99-2,93 (м, 1H), 1,33 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 339,8 ($M+H$) $^+$.

Пример 32.

N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

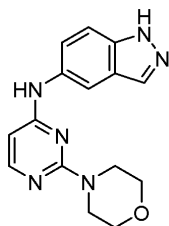


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-желтого масла (9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,32-4,28 (м, 1H), 4,14-4,10 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,56-3,47 (м, 3H), 3,25-3,19 (м, 1H), 3,07-3,02 (м, 1H), 2,20-1,84 (м, 3H), 0,89 (т, $J=6,4$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 382,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 33.

N-(2-морфолинопиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

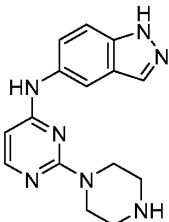


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-морфолинопиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (37%).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,95 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,00 (дд, $J=3,0, 1,8$ Гц, 2H), 7,92 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,54-7,39 (м, 2H), 6,05 (д, $J=5,8$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 297 (M+H) $^+$.

Пример 34.

N-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

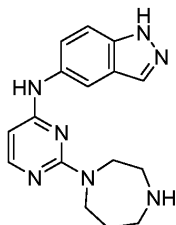


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (67%).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,96 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,01 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,89 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 6,00 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,65 (т, $J=5,0$ Гц, 4H), 2,76 (т, $J=5,1$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 296 (M+H) $^+$.

Пример 35.

N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

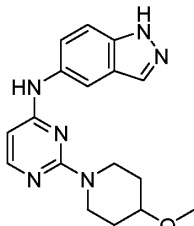


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (67%).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,91 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,46 (с, 2H), 5,97 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 3,75 (дт, $J=23,6, 5,8$ Гц, 5H), 2,93-2,80 (м, 2H), 2,69 (т, $J=5,8$ Гц, 2H), 1,79 (с, 2H). МС (ЭР+) m/e 310 (M+H) $^+$.

Пример 36.

N-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



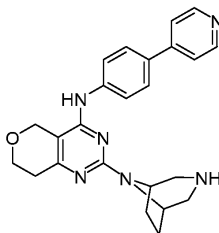
Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(4-метоксипиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (39%).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,95 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,06-7,96 (м, 2H), 7,89 (д, $J=5,7$ Гц, 1H),

7,55-7,38 (м, 2H), 5,99 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,26-4,11 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,28 (с, 3H), 3,25-3,23 (м, 1H), 1,88 (м, 2H), 1,38 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 325 (M+H)⁺.

Пример 37.

2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин

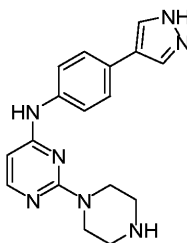


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (65%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (шир. с, 1H), 8,90 (шир. с, 1H), 8,82 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,15 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,02 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,87 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,64 (с, 2H), 3,94 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,21 (м, 4H), 2,72-2,67 (м, 2H), 2,11-2,02 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 361,1 (M+H).

Пример 38.

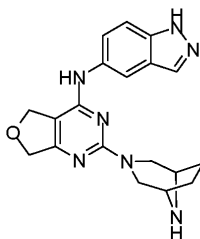
N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу A. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (41%). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H).

Пример 39.

2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин

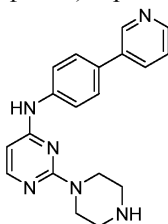


Реакцию проводили, следуя общему протоколу A. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-3-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде грязно-белого твердого вещества (23%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,01 (с, 1H), 9,01-8,89 (м, 2H), 8,88 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,51-7,49 (м, 2H), 4,86 (м, 2H), 4,71 (м, 2H), 4,36 (д, J=13,6 Гц, 2H), 4,14 (м, 2H), 3,22 (д, J=13,2 Гц, 2H), 1,94-1,91 (м, 2H), 1,77 (д, J=7,6 Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 364,1 (M+H).

Пример 40.

2-(пиперазин-1-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пиримидин-4-амин



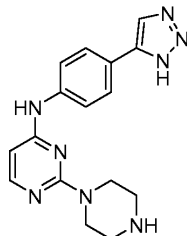
Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(пиперазин-1-ил)-N-(4-(пиридин-3-ил)фенил)пиримидин-

4-амина в виде белого твердого вещества (87%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,68 (с, 1H), 9,80 (с, 2H), 9,24 (с, 1H), 8,88-8,77 (м, 2H), 8,06 (дд, $J=8,0, 5,6$ Гц, 1H), 8,01-7,87 (м, 5H), 6,71 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,11 (с, 4H), 3,28 (с, 4H). МС (ЭР+) m/e 330,0 (M+H).

Пример 41.

N-(4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



В смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-бромфенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (998,96 мг, 2,30 ммоль) и этинил(триметил)силана (6,78 г, 69,00 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли ТЭА (9,31 г, 92,00 ммоль), CuI (43,85 мг) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (161,61 мг) одной порцией 20°C в атмосфере N₂. Затем реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1) показала, что реакция была завершена. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (40 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл $\times$ 3), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/EtOAc=3:1) с получением соединения трет-бутил 4-(4-((4-((триметилсилил)этинил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (800,00 мг, 77%) в виде желтого твердого вещества.

Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-((триметилсилил)этинил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,70 г, 3,76 ммоль) и K₂CO₃ (1,04 г, 7,52 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 10 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc = 1:1) показала, что реакция была завершена. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (100 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали соевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = от 4/1 до 2/1) с получением соединения трет-бутил 4-(4-((4-этинилфенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,40 г, 98%) в виде желтого твердого вещества.

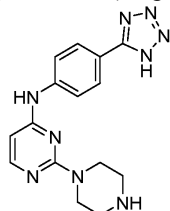
В смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-этинилфенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (500,00 мг, 1,32 ммоль) и аскорбата натрия (261,50 мг, 1,32 ммоль), CuSO₄ (42,14 мг, 264,00 мкмоль) в n-BuOH (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли NaN₃ (257,44 мг, 3,96 ммоль) одной порцией в атмосфере N₂. Затем смесь перемешивали при 20°C в течение 16 ч. ЖХМС показала, что реакция была завершена. Остаток вливали в воду (50 мл) и экстрагировали смесь EtOAc (40 мл $\times$ 3). Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением соединения трет-бутил 4-(4-((4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, неочищенное). Остаток использовали на следующем этапе без очистки.

Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400,00 мг, неочищенное) в HCl/EtOAc (3 мл) перемешивали при 23°C в течение 3 ч. ТСХ (петролейный эфир/EtOAc=1:1) показала, что реакция была завершена. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-1,2,3-триазол-5-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амина (100,0 мг, выход 24%, два этапа) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,93 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,04 (д, $J=5,52$ Гц, 1H), 3,63 (шир. с, 4H), 2,73 (шир. с, 4H). МС (ЭР+) m/e 323,1 (M+H).

Пример 42.

N-(4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



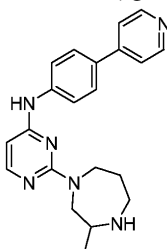
В смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-цианофенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-

карбоксилата (500,00 мг, 1,31 ммоль) и NH_4Cl (70,30 мг, 1,31 ммоль) в ДМФ (20 мл) добавляли NaN_3 (255,49 мг, 3,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили H_2O (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 (30 мл $\times$ 3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали фильтрат с получением соединения трет-бутил 4-(4-((1H-тетразол-5-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (650,00 мг, неочищенное) в виде коричневого масла. МС (ЭР+) m/e 424,2 (M+H).

В раствор соединения трет-бутил 4-(4-((1H-тетразол-5-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (650,00 мг, 1,53 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли HCl/EtOAc (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 25°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали методом препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-тетразол-5-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин (62,00 мг, 15%, два этапа) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР: (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,91 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,04 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,61 (т, J=4,4 Гц, 4H), 2,71 (т, J=4,8 Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 324,1 (M+H).

Пример 43.

2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

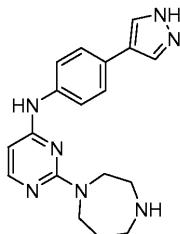


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (80%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,57 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,32 (с, 2H), 7,99 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,84-7,78 (м, 4H), 7,74 (д, J=6,0 Гц, 2H), 6,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,48-4,40 (м, 2H), 3,67-3,66 (м, 1H), 3,50-3,44 (м, 3H), 3,11-3,05 (м, 1H), 2,34-2,16 (м, 2H), 1,41 (д, J=6,8 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 361,2 (M+H).

Пример 44.

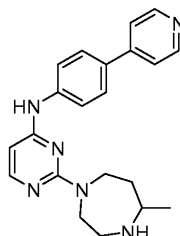
N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу A. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-амин в виде бежевого твердого вещества (28%). МС (ЭР+) m/e 336,1 (M+H).

Пример 45.

2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин



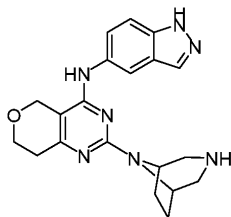
Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (47%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,57 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,32 (с, 3H), 7,99 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 4H), 7,75 (д, J=5,6 Гц, 2H), 6,20 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,19-4,10 (м, 3H), 3,78-3,77 (м, 1H), 3,63-3,49 (м, 2H), 3,40-3,35 (м, 1H), 2,24-2,18 (м, 1H), 2,07-1,98 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,8 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 361,1 (M+H).

Пример 46.

2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-

d]пириимидин-4-амин

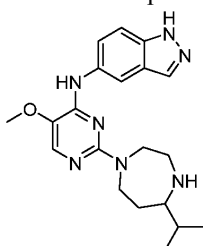


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пириимидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (33%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,11 (шир. с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,56-7,48 (м, 2H), 4,63-4,61 (м, 2H), 3,96-3,93 (м, 2H), 3,25-3,19 (м, 4H), 2,74 (м, 2H), 2,05-2,00 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 378,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 47.

N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипириимидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

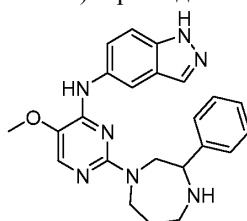


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипириимидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (29%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,15 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,15-4,05 (м, 1H), 4,02-3,96 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,90-3,83 (м, 1H), 3,73-3,65 (м, 1H), 3,47-3,39 (м, 1H), 3,26-3,13 (м, 2H), 2,22-2,10 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,88-1,78 (м, 1H), 1,00 (т, $J=6,8$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 381,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 48.

N-(5-метокси-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пириимидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

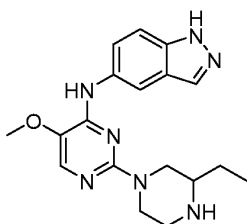


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метокси-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пириимидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (33%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,53 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,38 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,33 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,27 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,16-7,23 (м, 2H), 4,58-4,53 (м, 1H), 4,42-4,34 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,71-3,65 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 2H), 3,04-2,97 (м, 1H), 2,39-2,31 (м, 1H), 2,23-3,14 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 416,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 49.

N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-5-метоксипириимидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



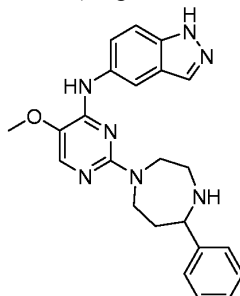
Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-5-метоксипириимидин-4-ил)-1H-

индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (33%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,40 (с, 2H), 8,09 (дд, $J=2,0$, 0,8 Гц, 1H), 8,01 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,74-4,70 (м, 1H), 4,62-4,53 (м, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,26-3,18 (м, 1H), 3,17-3,09 (м, 2H), 2,97-2,90 (м, 1H), 1,78-1,59 (м, 2H), 1,04 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 354,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 50.

N-(5-метокси-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

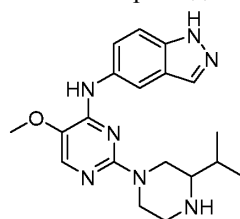


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метокси-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (с, 2H), 8,15 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,64 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 5H), 4,44-4,41 (м, 1H), 4,23-4,03 (м, 3H), 3,95 (с, 3H), 3,80-3,73 (м, 1H), 3,59-3,49 (м, 1H), 3,42-3,36 (м, 1H), 2,46-2,36 (м, 1H), 2,33-2,24 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 416,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 51.

N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метокси-пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

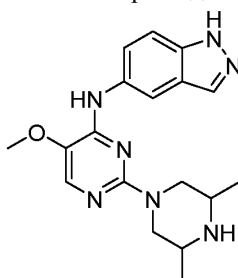


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метокси-пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (с, 2H), 8,10 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,65-4,59 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,43-3,37 (м, 1H), 3,19-3,11 (м, 2H), 2,96-2,87 (м, 2H), 1,93-1,85 (м, 1H), 1,09-1,04 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 368,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 52.

N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метокси-пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

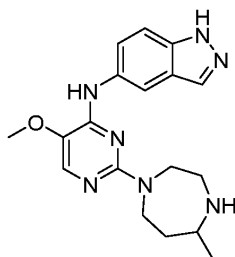


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 100 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метокси-пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (15%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 2H), 8,10 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,60 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,70-4,66 (м, 2H), 3,93 (с, 3H), 3,32-3,25 (м, 2H), 2,82-2,76 (м, 2H), 1,34 (д, $J=6,4$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 354,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 53.

N-(5-метокси-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

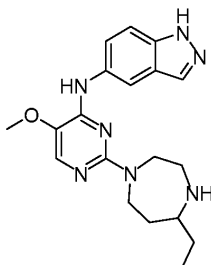


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 52 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метокси-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (шир. с, 2H), 8,15 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,62 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,02-3,98 (м, 3H), 3,92 (с, 3H), 3,70-3,60 (м, 1H), 3,50-3,45 (м, 2H), 3,28-3,27 (м, 1H), 2,16-2,12 (м, 1H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,37 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 354,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 54.

N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

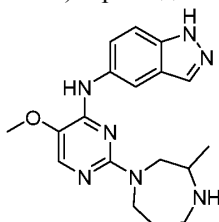


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 80 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (с, 2H), 8,13 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,60 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,08-3,92 (м, 3H), 3,90 (с, 3H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,48-3,43 (м, 1H), 3,28-3,22 (м, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,94-1,84 (м, 1H), 1,80-1,55 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 368,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 55.

N-(5-метокси-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

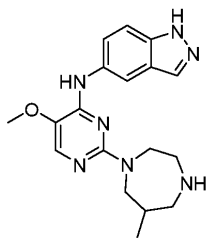


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 96 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метокси-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (6%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,46 (с, 1H), 4,14-4,11 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 3,82 (м, 1H), 3,63-3,43 (м, 4H), 3,23-3,13 (м, 1H), 2,38-2,18 (м, 2H), 1,07 (д, $J=4,0$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 354,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 56.

N-(5-метокси-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

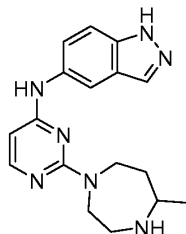


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метокси-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,13 (с, 1H), 8,00 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,66-7,58 (м, 2H), 7,45 (с, 1H), 4,07-3,97 (м, 5H), 3,95-3,84 (м, 1H), 3,59-3,46 (м, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,31-3,19 (м, 2H), 3,10-3,04 (м, 1H), 2,37 (м, 1H), 1,01 (д, $J=4,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 354,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 57.

N-(2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

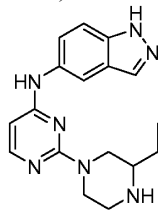


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (16%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,71 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 5,96 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,94-3,89 (м, 2H), 3,69-3,50 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,73-2,63 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H), 1,47-1,35 (м, 1H), 1,03 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 58.

N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

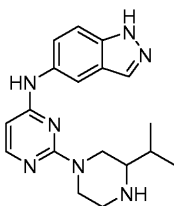


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтой смолы (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,29 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 6,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,67-4,64 (м, 1H), 4,54-4,51 (м, 1H), 3,16-3,13 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,84-2,74 (м, 3H), 1,59-1,48 (м, 2H), 0,98 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 59.

N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



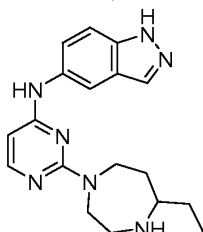
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,98 (шир. с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,12 (с, 1H), 7,92-7,89 (м, 2H), 7,49-7,43 (м, 2H), 6,02 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,50 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 2,71-2,68 (м, 1H), 2,65-2,59 (м, 1H), 2,43-2,41 (м, 1H), 1,69-1,66 (м, 1H), 0,99 (д, $J=6,8$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 338,1 (M+H) $^+$.

Пример 60.

N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

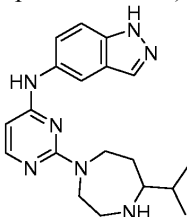


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (34%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (с, 2H), 8,06 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,91 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,56-7,47 (м, 2H), 6,14 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,16-3,99 (м, 3H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,57-3,49 (м, 1H), 3,32-3,27 (м, 2H), 2,27-2,23 (м, 1H), 1,99-1,93 (м, 1H), 1,83-1,64 (м, 2H), 1,05 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 337,9 (M+H) $^+$.

Пример 61.

N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

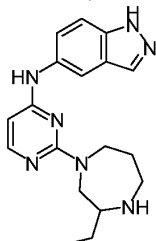


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,41 (с, 2H), 8,03 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,89 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,53-7,45 (м, 2H), 6,11 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,20-4,03 (м, 2H), 4,0-3,93 (м, 1H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,53-3,45 (м, 1H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,22-1,99 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,01 (дд, $J=8,8, 7,2$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 352,1 (M+H) $^+$.

Пример 62.

N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

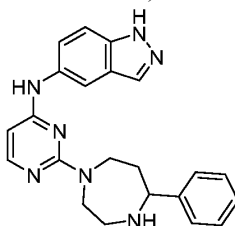


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 15 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (15%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (с, 2H), 7,98 (с, 2H), 7,89 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 6,10 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,44 (дд, $J=14,4, 2,4$ Гц, 1H), 4,35-4,25 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 4H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,22-2,11 (м, 2H), 1,67-1,63 (м, 2H), 0,93 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 (M+H) $^+$.

Пример 63.

N-(2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

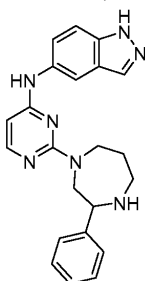


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,92 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 7H), 6,15 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,46 (дд, $J=11,2, 2,0$ Гц, 1H), 4,31-4,22 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 2H), 3,84-3,77 (м, 1H), 3,62-3,56 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 2,34-2,24 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 386,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 64.

N-(2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

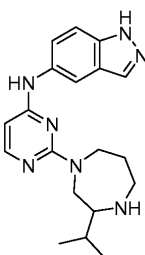


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (39%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,33 (м, 2H), 7,92 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 7,64 (с, 1H), 7,45-7,32 (м, 7H), 6,15 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 4,55-4,39 (м, 2H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,56-3,51 (м, 2H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,44-2,33 (м, 1H), 2,31-2,18 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 386,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 65.

N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

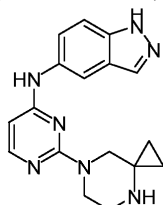


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$, $T=80^\circ\text{C}$) δ 10,75 (с, 1H), 9,24 (с, 2H), 8,04 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,84 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,50 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,25-4,18 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,78-3,64 (м, 1H), 3,42-3,41 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 2,18 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 2,05 (м, 1H), 0,99-0,75 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 351,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 66.

N-(2-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



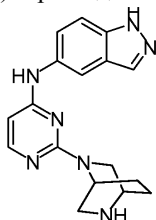
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (47%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 6,40 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,10 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,93 (с, 2H), 3,51 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,03 (т, $J=6,4$ Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H) $^+$.

Пример 67.

N-(2-(2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

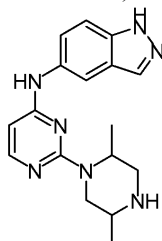


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-дизабицикло[2.2.2]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,83 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63-7,48 (м, 2H), 6,40 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,84-4,77 (м, 1H), 4,04-3,97 (м, 2H), 3,87-3,84 (м, 1H), 3,66-3,48 (м, 2H), 2,27-2,18 (м, 2H), 2,12-2,02 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H) $^+$.

Пример 68.

N-(2-(2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

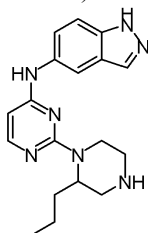


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,85 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,41 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,76 (м, 1H), 4,24 (д, $J=14,4$ Гц, 1H), 3,89 (м, 1H), 3,73-6,69 (м, 1H), 3,64-3,59 (м, 1H), 3,28-3,24 (м, 1H), 1,46 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,0 (M+H) $^+$.

Пример 69.

N-(2-(2-пропилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

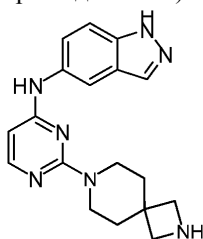


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2-пропилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (15%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,85 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,39 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,58-3,46 (м, 3H), 3,35 (м, 1H), 3,27-3,23 (м, 1H), 1,82 (кв, $J=8,0$ Гц, 2H), 1,46-1,24 (м, 2H), 0,93 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 (M+H) $^+$.

Пример 70.

N-(2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

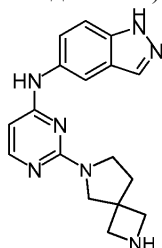


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (33%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,19 (шир. с, 1H), 10,56 (шир. с, 1H), 8,94 (шир. с, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,30 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,81-3,78 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 1,88-1,85 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 71.

N-(2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

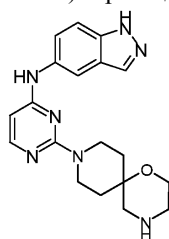


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (21%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,21 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,76 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,61 (м, 2H), 6,36 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,25-4,23 (м, 2H), 4,13-4,10 (м, 2H), 3,94-3,68 (м, 4H), 2,46 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 72.

N-(2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

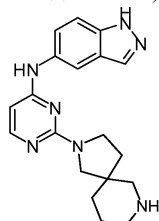


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (15%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,17 (шир. с, 1H), 10,54 (шир. с, 1H), 9,01 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,89 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (м, 1H), 6,28 (м, 1H), 4,09 (м, 2H), 4,04-4,02 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 4H), 2,03-2,00 (м, 2H), 1,69-1,64 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 366,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 73.

N-(2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

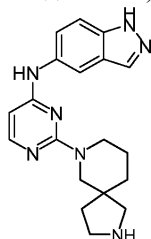


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (17%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,18 (шир. с, 1H), 10,72 (шир. с, 1H), 8,87-8,80 (м, 2H), 8,31 (м, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 6,36 (м, 1H), 3,76 (м, 1H), 3,61 (м, 3H), 3,10-3,07 (м, 4H), 2,14 (м, 1H), 1,95 (м, 1H), 1,76-1,69 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 74.

N-(2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

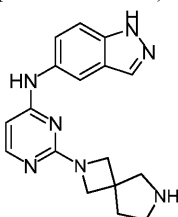


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (34%).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,07 (с, 1H), 7,80 (шир. с, 1H), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,42-7,40 (м, 1H), 6,16 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 3,62-3,54 (м, 2H), 3,34-3,31 (м, 2H), 3,07 (м, 1H), 2,94-2,88 (м, 2H), 2,67 (м, 1H), 1,75-1,60 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 75.

N-(2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

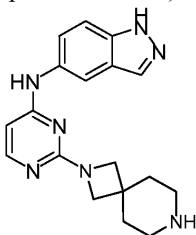


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,22 (м, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,76 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 6,35 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 4,31 (д, $J=9,6$ Гц, 2H), 3,60 (с, 2H), 3,42 (т, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,42 (т, $J=7,6$ Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 76.

N-(2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

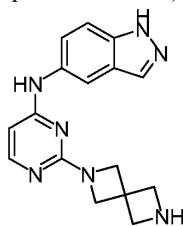


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (41%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,17 (шир. с, 1H), 10,66 (шир. с, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,19 (шир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,88 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 6,33 (м, 1H), 3,99 (с, 4H), 3,09 (м, 4H), 1,97 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 77.

N-(2-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

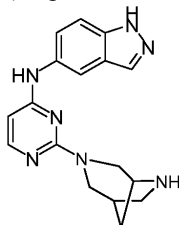


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,7-дiazаспиро[3.5]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (45%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,22 (шир. с, 1H), 10,73 (с, 1H), 8,76 (с, 2H), 8,20 (шир. с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 6,34 (м, 1H), 4,38 (с, 4H), 4,21-4,18 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 308,1 (M+H) $^+$.

Пример 78.

N-(2-(3,6-дiazабикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

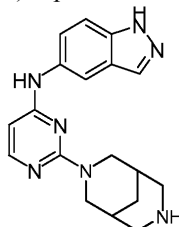


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дiazабикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,82 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64-7,57 (м, 2H), 6,46 (м, 1H), 4,42-4,39 (м, 1H), 4,30 (м, 1H), 4,14 (м, 1H), 3,46-3,37 (м, 4H), 2,94 (м, 1H), 2,20-2,12 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H) $^+$.

Пример 79.

N-(2-(3,7-дiazабикло[3.3.1]нонан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

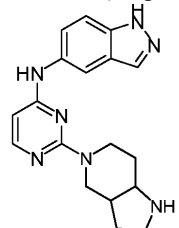


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-2-(3,7-дiazабикло[3.3.1]нонан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (19%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,82 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64-7,62 (м, 2H), 6,43 (м, 1H), 4,40-4,37 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 4H), 3,37-3,34 (м, 2H), 2,43 (м, 2H), 2,13-2,02 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 336,1 (M+H) $^+$.

Пример 80.

N-(2-(октагидро-5H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



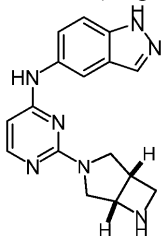
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали

методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(октагидро-5Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,79 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64-7,53 (м, 2H), 6,37 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,06-3,90 (м, 2H), 3,92-3,90 (м, 2H), 3,54-3,45 (м, 2H), 3,38-3,35 (м, 1H), 2,77-2,70 (м, 1H), 2,27-2,21 (м, 2H), 2,05-1,84 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 81.

N-(2-((1S,5S)-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

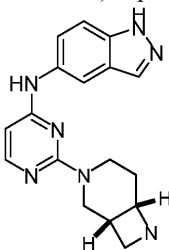


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((1S,5S)-3,6-диазабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,18 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,85 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63-7,58 (м, 2H), 6,46 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,56-4,52 (м, 1H), 4,32-4,27 (м, 1H), 4,17 (м, 1H), 3,82-3,73 (м, 2H), 3,64-3,61 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 308,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 82.

N-(2-((1R,6S)-3,7-диазабицикло[4.2.0]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

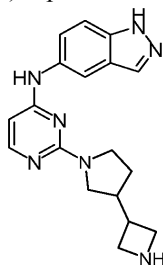


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((1R,6S)-3,7-диазабицикло[4.2.0]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (м, 2H), 7,82 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 6,42 (м, 1H), 4,80-4,78 (м, 1H), 4,21-4,16 (м, 2H), 4,04-3,89 (м, 3H), 3,73-3,69 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 2,46-2,37 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 83.

N-(2-(3-(азетидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

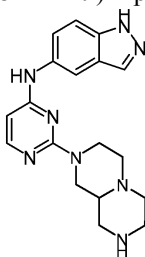


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-(азетидин-3-ил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,27 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,54 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,59 (м, 2H), 6,35 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,23-4,18 (м, 2H), 4,01-3,88 (м, 3H), 3,74-3,60 (м, 2H), 3,18-3,16 (м, 1H), 3,05-3,03 (м, 1H), 2,84-2,75 (м, 1H), 2,32-2,25 (м, 1H), 1,85-1,75 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 84.

N-(2-(октагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-ил)пиаимидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

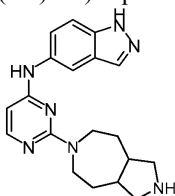


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(октагидро-2Н-пиазино[1,2-а]пиазин-2-ил)пиаимидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1Н), 8,05 (с, 1Н), 7,80 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,64-7,54 (м, 2Н), 6,38 (м, 1Н), 4,35 (м, 2Н), 3,44-3,38 (м, 2Н), 3,25-3,19 (м, 2Н), 3,10-2,90 (м, 4Н), 2,53-2,40 (м, 3Н). МС (ЭР+) m/e 351,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 85.

N-(2-(октагидропирроло[3,4-д]азепин-6(1Н)-ил)пиаимидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

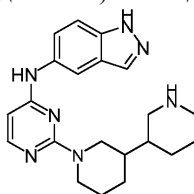


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(октагидропирроло[3,4-д]азепин-6(1Н)-ил)пиаимидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (22%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (м, 2Н), 7,77 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,62-7,60 (м, 1Н), 7,53 (м, 1Н), 6,37 (д, $J=6,4$ Гц, 1Н), 4,05 (м, 2Н), 3,62-3,50 (м, 4Н), 3,09-3,05 (м, 2Н), 2,71 (м, 2Н), 2,07-2,04 (м, 2Н), 1,95-1,87 (м, 2Н). МС (ЭР+) m/e 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 86.

N-(2-([3,3'-бипиперидин]-1-ил)пиаимидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

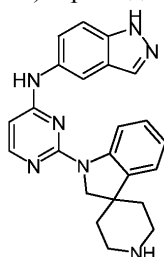


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-([3,3'-бипиперидин]-1-ил)пиаимидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1Н), 8,04 (шир. с, 1Н), 7,75 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 7,62 (д, $J=9,2$ Гц, 1Н), 7,48 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,32 (д, $J=7,2$ Гц, 1Н), 4,58 (м, 1Н), 4,12-4,08 (м, 1Н), 3,43-3,40 (м, 1Н), 3,29-3,18 (м, 2Н), 2,91-2,63 (м, 3Н), 1,97-1,87 (м, 3Н), 1,61-1,35 (м, 6Н), 0,97-0,86 (м, 1Н). МС (ЭР+) m/e 378,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 87.

N-(2-(спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-ил)пиаимидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин



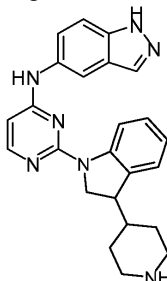
Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (37%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,11 (шир. с, 1H), 9,81 (шир. с, 1H), 8,73-8,71 (м, 1H), 8,49-8,47 (м, 1H), 8,18-8,07 (м, 4H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,18-7,15 (м, 1H), 6,98 (м, 2H), 6,33 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,19 (с, 2H), 3,42-3,34 (м, 2H), 3,08-2,99 (м, 2H), 2,06-2,00 (м, 2H), 1,87-1,84 (м, 2H). МС (ЭР^+) m/e 398,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 88.

N-(2-(3-(пиперидин-4-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

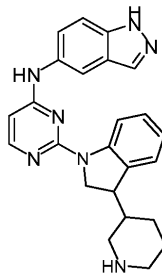


Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-(пиперидин-4-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (43%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,12 (шир. с, 1H), 10,03 (шир. с, 1H), 8,52-8,50 (м, 1H), 8,15-8,07 (м, 5H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 6,97-6,95 (м, 2H), 4,19-4,14 (м, 1H), 4,06-4,03 (м, 1H), 3,47 (м, 1H), 3,46-3,45 (м, 2H), 3,32-3,23 (м, 2H), 1,97 (м, 1H), 1,84-1,81 (м, 2H), 1,44-1,39 (м, 2H). МС (ЭР^+) m/e 412,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 89.

N-(2-(3-(пиперидин-3-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

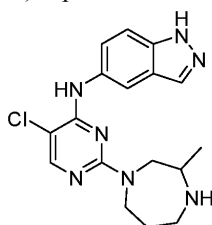


Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-(пиперидин-3-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (38%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,16 (шир. с, 1H), 10,18 (шир. с, 1H), 8,77-8,62 (м, 1H), 8,38-8,29 (м, 1H), 8,08-8,06 (м, 4H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44-7,42 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,01-6,94 (м, 2H), 6,39-6,37 (м, 1H), 4,13-4,12 (м, 2H), 3,53-3,49 (м, 1H), 3,46-3,32 (м, 1H), 3,24-3,21 (м, 1H), 2,78-2,67 (м, 2H), 2,06-2,05 (м, 1H), 1,78-1,75 (м, 1H), 1,55-1,29 (м, 3H). МС (ЭР^+) m/e 412,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 90.

N-(5-хлор-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



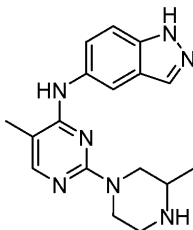
Реакцию проводили, следуя общему протоколу A. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (21%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,57-7,52 (м, 2H), 4,60 (м, 1H), 4,27-4,19 (м, 2H), 3,39-3,36 (м, 2H), 3,27-3,21 (м, 2H), 2,97-2,91 (м, 1H), 2,17-2,16 (м, 1H),

2,04-1,99 (м, 1H), 1,11 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 358,0 (M+H)⁺.

Пример 91.

N-(5-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

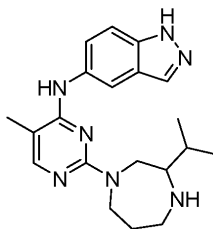


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (26%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,96 (шир. с, 1H), 8,28 (с, 3H), 7,99 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,57 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,47 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,40-4,34 (м, 2H), 3,06-3,03 (м, 1H), 2,94-2,82 (м, 2H), 2,78-2,67 (м, 1H), 2,59-2,56 (м, 1H), 2,07 (с, 3H), 1,08 (д, J=6,4 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,1 (M+H)⁺.

Пример 92.

N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

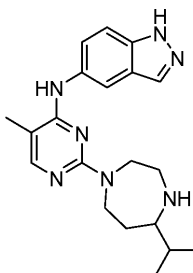


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого масла (7%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,43 (с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 4,24-4,19 (м, 1H), 4,09-4,05 (м, 1H), 3,51-3,38 (м, 3H), 3,14-3,08 (м, 1H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,13-1,75 (м, 6H), 0,75 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 365,9 (M+H)⁺.

Пример 93.

N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

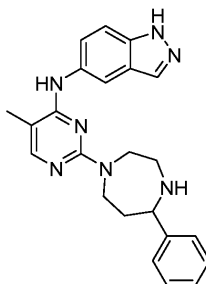


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (17%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,53 (с, 1H), 8,02 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,59 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,09-4,00 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,86-3,80 (м, 1H), 3,68-3,61 (м, 1H), 3,40-3,35 (м, 1H), 3,21-3,15 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 2,07-2,03 (м, 2H), 1,85-1,75 (м, 1H), 0,99 (т, J=6,8 Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 365,9 (M+H)⁺.

Пример 94.

N-(5-метил-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

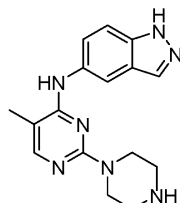


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (с, 2H), 7,98 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,80 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46-7,40 (м, 5H), 4,39-4,35 (м, 1H), 4,16-4,00 (м, 3H), 3,75-3,68 (м, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,32-3,25 (м, 1H), 2,41-2,30 (м, 1H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,19 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 400,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 95.

N-(5-метил-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

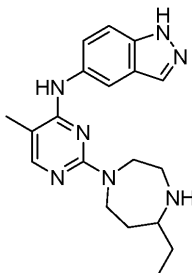


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (14%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,17 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,90 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,34 (с, 4H), 2,25 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 310,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 96.

N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

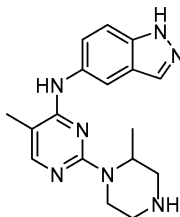


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (25%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (с, 2H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,98-7,91 (м, 1H), 7,75 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,58-7,50 (м, 2H), 4,03-3,82 (м, 3H), 3,64-3,57 (м, 1H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 2,20-2,10 (м, 4H), 1,90-1,80 (м, 1H), 1,77-1,58 (м, 2H), 0,99 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 97.

N-(5-метил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

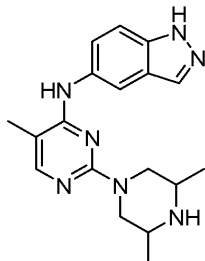


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 96 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (21%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (с, 2H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,90 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,57-7,49 (м, 2H), 4,93 (м, 1H), 4,53-4,49 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 2H), 3,06-2,97 (м, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,28 (д, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 98.

N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

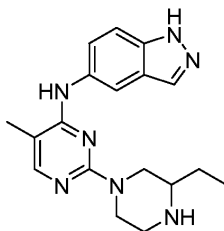


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 50 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 4,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,65 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 3,27-3,21 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 2H), 2,15 (с, 3H), 1,29 (д, $J=6,4$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 337,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 99.

N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

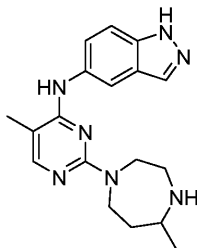


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого масла (21%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,34 (с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=2,0, 0,8$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,58-7,51 (м, 2H), 4,69-4,67 (м, 1H), 4,56-4,53 (м, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H), 3,29-3,20 (м, 1H), 3,13-3,03 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,70-1,60 (м, 2H), 0,95 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 100.

N-(5-метил-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

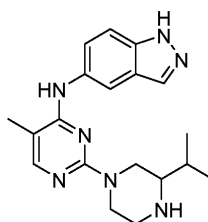


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 36 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (25%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (шир. с, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,97 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,02-3,93 (м, 3H), 3,62 (м, 1H), 3,43-3,38 (м, 2H), 3,21 (м, 1H), 2,16 (с, 3H), 2,11-2,07 (м, 1H), 1,94-1,90 (м, 1H), 1,35 (д, $J=6,8$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 101.

N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

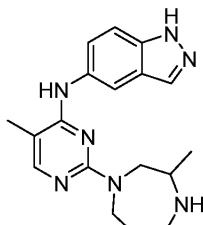


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 56 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (43%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,42 (шир. с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 4,80-4,76 (м, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 3,39 (м, 1H), 3,18-3,14 (м, 2H), 2,92-2,83 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 1,88-1,82 (м, 1H), 1,02 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,95 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 102.

N-(5-метил-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

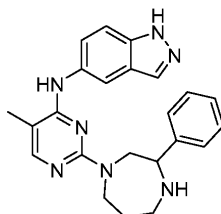


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 96 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого масла (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (с, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 4,23-4,18 (м, 2H), 3,45-3,38 (м, 3H), 3,30-3,23 (м, 1H), 3,04-2,94 (м, 1H), 2,22-2,09 (м, 5H), 1,10 (д, $J=5,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 103.

N-(5-метил-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

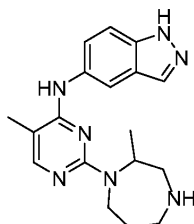


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,96 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,74 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,27-6,87 (м, 5H), 4,46-4,43 (м, 1H), 4,25-4,23 (м, 1H), 3,84 (м, 1H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,22-3,15 (м, 2H), 2,62-2,53 (м, 1H), 2,15 (м, 4H), 1,96-1,86 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 400,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 104 (KL-01047)

N-(5-метил-2-(2-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



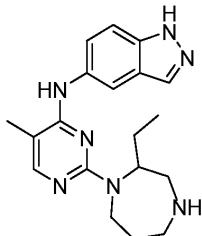
Реакцию проводили, следуя общему протоколу В. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(2-метил-1,4-дiazепан-1-

ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,62 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 3,35-3,34 (м, 1H), 3,19-3,16 (м, 2H), 2,74-2,68 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,82-1,74 (м, 2H), 1,10 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР^+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 105 (KL-01048)

N-(2-(2-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

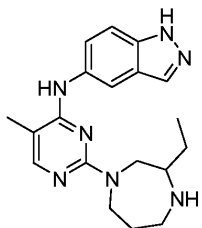


Реакцию проводили, следуя общему протоколу В. Время реакции на первом этапе составляло 64 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,04 (с, 1H), 7,96 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61 (дд, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,20-4,16 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 1H), 3,16-3,04 (м, 2H), 2,68-2,54 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 1,80 (м, 1H), 1,66-1,45 (м, 3H), 0,81 (м, 3H). МС (ЭР^+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 106.

N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

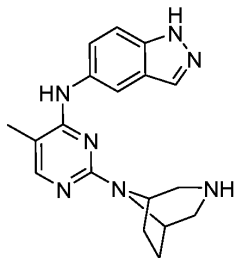


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1H), 7,83 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 4,16-4,14 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,53-3,46 (м, 1H), 3,41-3,39 (м, 1H), 3,19-3,15 (м, 2H), 2,26 (м, 5H), 1,34-1,20 (м, 2H), 0,42 (м, 3H). МС (ЭР^+) m/e 352,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 107.

N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

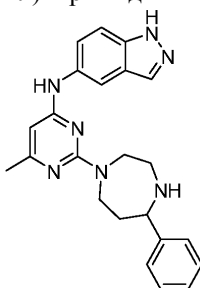


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (2%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,11 (шир. с, 1H), 9,11 (шир. с, 1H), 8,83 (шир. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,53 (с, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,19 (м, 4H), 2,16 (с, 3H), 2,11-1,92 (м, 4H). МС (ЭР^+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 108.

N-(6-метил-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

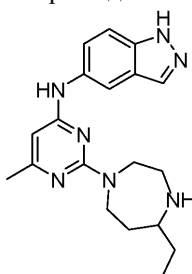


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (24%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,50-7,41 (м, 7H), 6,04 (с, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 4,27-4,17 (м, 3H), 3,85 (м, 1H), 3,59 (м, 1H), 3,41-3,40 (м, 1H), 2,47-2,42 (м, 1H), 2,31-2,27 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 400,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 109.

N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

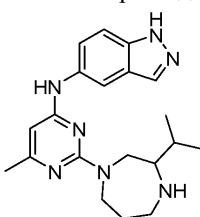


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,36 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,52-7,44 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 4,14-4,04 (м, 3H), 3,78-3,71 (м, 1H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,29-3,23 (м, 1H), 2,28-2,17 (м, 4H), 1,99-1,89 (м, 1H), 1,82-1,61 (м, 2H), 1,03 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 110.

N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

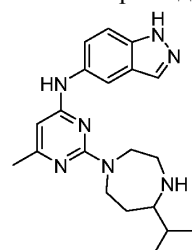


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтой смолы (14%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (шир. с, 2H), 8,01-7,99 (м, 2H), 7,53-7,443 (м, 2H), 5,98 (с, 1H), 4,47-4,43 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,61-3,50 (м, 3H), 3,29-3,27 (м, 1H), 3,07 (м, 1H), 2,24-2,13 (м, 5H), 2,00-1,99 (м, 1H), 1,02 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 366,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 111.

N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

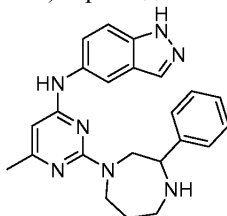


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,48 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,56-7,46 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 4,22 (м, 1H), 4,18-4,12 (м, 1H), 4,09-4,01 (м, 1H), 3,78-3,70 (м, 1H), 3,50-3,49 (м, 1H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,24-2,16 (м, 4H), 2,08-2,05 (м, 1H), 1,91-1,88 (м, 1H), 1,05-1,01 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 366,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 112.

N-(6-метил-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

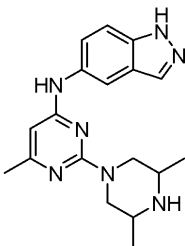


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (с, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,65 (шир. с, 1H), 7,46-7,33 (м, 7H), 6,02 (с, 1H), 4,70-4,66 (м, 1H), 4,54 (м, 1H), 4,48-4,44 (м, 1H), 3,81-3,74 (м, 1H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,10-3,07 (м, 1H), 2,38-2,37 (м, 1H), 2,26-2,25 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 400,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 113.

N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

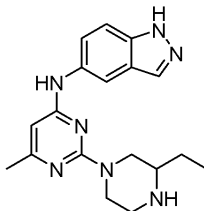


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 50 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого масла (37%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (шир. с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 6,01 (с, 1H), 4,95-4,94 (м, 2H), 3,37-3,36 (м, 2H), 2,88-2,82 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,38 (д, $J=6,4$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 114.

N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

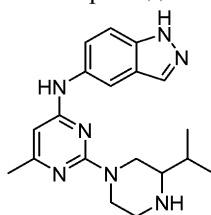


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 36 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (шир. с, 2H), 7,99 (с, 2H), 7,53-7,46 (м, 2H), 6,01 (с, 1H), 4,80-4,77 (м, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,28 (м, 1H), 3,17-3,13 (м, 2H), 3,04-3,01 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,09 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 115.

N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

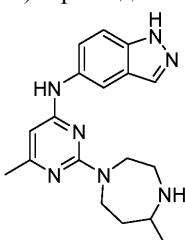


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 36 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (30%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,46 (шир. с, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 6,01 (с, 1H), 5,02-4,97 (м, 1H), 4,83 (м, 1H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,21-3,13 (м, 2H), 2,99-2,96 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,96-1,91 (м, 1H), 1,13-1,10 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 116.

N-(6-метил-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

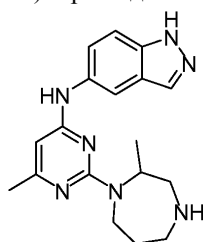


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 36 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 8,00 (шир. с, 1H), 7,63-7,61 (м, 1H), 7,51 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,13-4,03 (м, 3H), 3,76-3,70 (м, 1H), 3,69 (м, 2H), 3,57 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,19 (м, 2H), 1,43 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 117.

N-(6-метил-2-(2-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

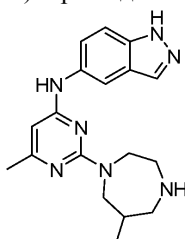


Реакцию проводили, следуя общему протоколу В. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (6%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,17 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 5,88 (с, 1H), 4,59 (м, 1H), 4,45-4,42 (м, 1H), 3,41-3,36 (м, 1H), 3,17-3,13 (м, 2H), 2,76-2,70 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,94-1,76 (м, 2H), 1,15 (д, $J=5,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 118.

N-(6-метил-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



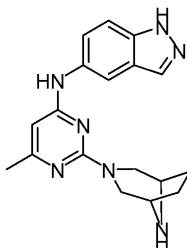
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (с, 1H), 7,98 (м, 1H), 7,62-7,61 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 6,23 (с, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,97 (м, 1H), 3,62 (м, 1H), 3,39-3,36 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 3,10 (м, 1H), 2,42 (м, 4H), 1,06 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 119.

N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

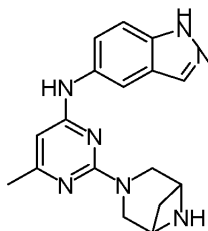


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,06 (шир. с, 1H), 10,32 (с, 1H), 9,31-9,10 (м, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,56 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 6,17 (с, 1H), 4,32-4,22 (м, 4H), 3,40 (д, $J=14,0$ Гц, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,96-1,95 (м, 2H), 1,86-1,84 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 120.

N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

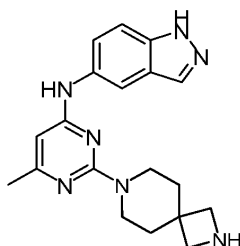


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,07 (шир. с, 1H), 10,55 (с, 1H), 9,71 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,13-8,02 (м, 2H), 7,56-7,49 (м, 2H), 6,41 (с, 1H), 4,50 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,18-3,90 (м, 4H), 2,94-2,86 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 1,88-1,84 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 121.

N-(6-метил-2-(2,7-дизаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

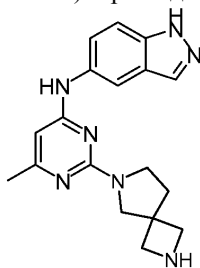


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2,7-дизаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (23%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,13 (шир. с, 1H), 11,78 (шир. с, 1H), 10,61 (шир. с, 1H), 8,80 (шир. с, 2H), 8,06-8,01 (м, 2H), 7,58-7,47 (м, 2H), 6,10 (с, 1H), 3,80-3,70 (м, 8H), 2,29 (с, 3H), 1,85 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 122.

N-(6-метил-2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

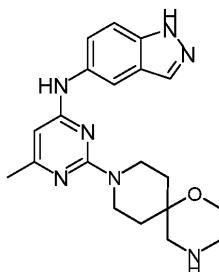


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,16 (шир. с, 1H), 11,91 (шир. с, 1H), 10,61 (шир. с, 1H), 9,09-8,97 (м, 2H), 8,22-8,12 (м, 2H), 7,57 (с, 2H), 6,17 (с, 1H), 4,07 (м, 2H), 3,95 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,62 (м, 2H), 2,32 (м, 5H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 123.

N-(6-метил-2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

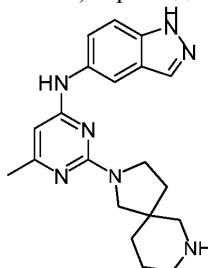


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде коричневого вещества (38%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,17 (шир. с, 1H), 11,84 (шир. с, 1H), 10,58 (шир. с, 1H), 9,12 (с, 2H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 6,13 (м, 1H), 4,17-4,15 (м, 2H), 3,85 (м, 2H), 3,40-3,33 (м, 2H), 3,09-3,05 (м, 4H), 2,34 (с, 3H), 2,03-2,00 (м, 2H), 1,69-1,64 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 380,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 124.

N-(6-метил-2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

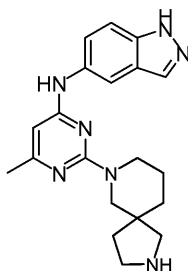


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (41%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,12 (шир. с, 1H), 11,77 (шир. с, 1H), 10,63 (шир. с, 1H), 7,80 (м, 2H), 8,27 (шир. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,56 (м, 2H), 6,18 (м, 1H), 3,68 (м, 4H), 3,06 (м, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,13 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,69 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 364,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 125.

N-(6-метил-2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

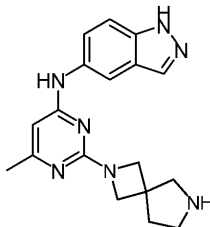


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (41%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,11 (шир. с, 1H), 11,68 (шир. с, 1H), 10,62 (шир. с, 1H), 8,92 (шир. с, 2H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 2H), 6,18-6,07 (м, 1H), 3,74 (м, 4H), 3,32 (м, 2H), 3,03-2,98 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,87-1,84 (м, 1H), 1,72-1,65 (м, 5H). МС (ЭР+) m/e 364,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 126.

N-(6-метил-2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

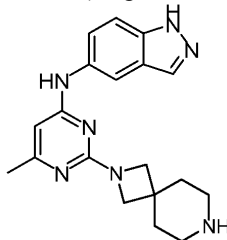


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,04 (с, 2H), 7,57-7,51 (м, 1H), 7,37-7,35 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 4,08-4,05 (м, 4H), 3,49 (с, 2H), 3,33 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,28 (м, 2H), 2,14 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 127.

N-(6-метил-2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

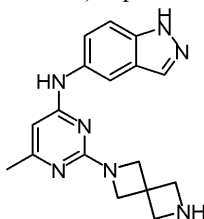


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,16 (шир. с, 1H), 12,24 (шир. с, 1H), 10,59 (шир. с, 1H), 8,63 (с, 2H), 8,19 (шир. с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,56-7,49 (м, 2H), 6,15 (шир. с, 1H), 4,00 (с, 4H), 3,08 (м, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,97 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 128.

N-(6-метил-2-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

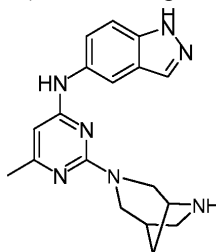


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (34%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,16 (шир. с, 1H), 12,37 (шир. с, 1H), 10,61 (шир. с, 1H), 8,68 (с, 2H), 8,19 (шир. с, 1H), 8,06 (шир. с, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 6,15 (с, 1H), 4,37 (с, 4H), 4,21-4,18 (м, 4H), 2,29 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 129.

N-(2-(3,6-дiazабикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

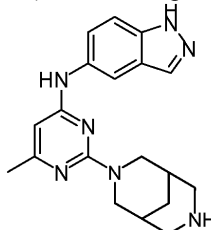


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дiazабикло[3.2.1]октан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,63-7,54 (м, 2H), 6,26 (шир. с, 1H), 4,49-4,46 (м, 1H), 4,28 (м, 2H), 3,44-3,40 (м, 4H), 2,93 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,20-2,12 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 130.

N-(2-(3,7-дiazабикло[3.3.1]нонан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

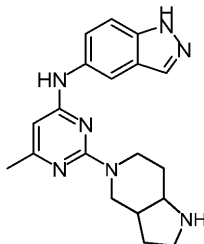


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,7-дiazабикло[3.3.1]нонан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,61 (м, 2H), 6,25 (шир. с, 1H), 4,49-4,46 (м, 2H), 3,55-3,44 (м, 4H), 3,37 (м, 2H), 2,42 (м, 5H), 2,13-2,02 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 350,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 131.

N-(6-метил-2-(октагидро-5H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



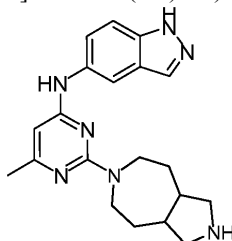
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(октагидро-5H-пирроло[3,2-c]пиридин-5-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (с, 1H), 8,02 (шир. с, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 6,18 (шир. с, 1H), 4,12-4,08 (м, 1H), 3,99-3,94 (м, 3H), 3,57-3,51 (м, 2H), 3,39-3,37 (м, 1H), 2,76-2,71 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,26-2,22 (м, 2H), 2,05-2,00 (м, 1H), 1,93-1,87 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 350,1 (M+H) $^+$.

Пример 132.

N-(6-метил-2-(октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(1H)-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

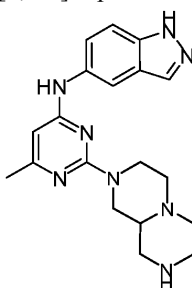


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(1H)-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (м, 2H), 7,59-7,54 (м, 2H), 6,19 (с, 1H), 4,08 (м, 2H), 3,66-3,60 (м, 2H), 3,54-3,50 (м, 2H), 3,09-3,04 (м, 2H), 2,70 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,03 (м, 2H), 1,93-1,91 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 364,1 (M+H) $^+$.

Пример 133.

N-(6-метил-2-(октагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

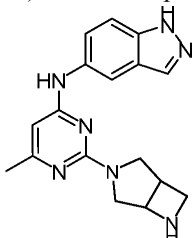


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(октагидро-2H-пиразино[1,2-a]пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 8,02 (шир. с, 1H), 7,63-7,53 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 4,44 (м, 2H), 3,44-3,41 (м, 1H), 3,25-3,20 (м, 3H), 3,09-3,06 (м, 1H), 3,03-3,00 (м, 1H), 2,96-2,90 (м, 2H), 2,54-2,41 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 365,1 (M+H) $^+$.

Пример 134.

N-(2-(3,6-диазабикло[3.2.0]гептан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

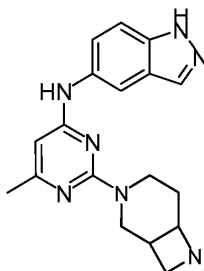


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-диазабикло[3.2.0]гептан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (19%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,15 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,60 (м, 2H), 6,27 (с, 1H), 5,13-5,10 (м, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 4,29-4,26 (м, 2H), 3,82-3,72 (м, 2H), 3,64-3,62 (м, 2H), 2,45 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H) $^+$.

Пример 135.

N-(2-(3,7-дизабицикло[4.2.0]октан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

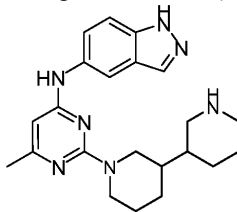


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,7-дизабицикло[4.2.0]октан-3-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (21%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (м, 2H), 7,59 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 4,80-4,77 (м, 1H), 4,18-4,05 (м, 3H), 3,97-3,92 (м, 2H), 3,75-3,71 (м, 1H), 3,38-3,37 (м, 1H), 2,44-2,40 (м, 5H). МС (ЭР+) m/e 336,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 136.

N-(2-([3,3'-бипиперидин]-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

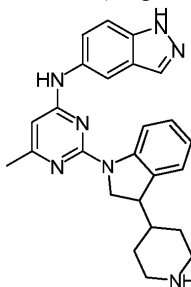


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-([3,3'-бипиперидин]-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде светло-коричневого твердого вещества (6%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,15 (с, 1H), 4,63-4,60 (м, 1H), 4,22-4,20 (м, 1H), 3,42-3,39 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 2H), 2,88 (м, 1H), 2,75 (м, 1H), 2,62-2,60 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,96-1,86 (м, 2H), 1,73 (м, 1H), 1,61-1,55 (м, 4H), 1,39-1,32 (м, 2H), 0,92 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 392,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 137.

N-(6-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

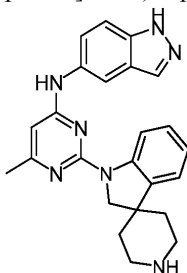


Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(3-(пиперидин-4-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (44%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,13 (шир. с, 1H), 9,93 (шир. с, 1H), 8,54-8,51 (м, 1H), 8,19 (м, 2H), 8,07 (м, 2H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,42 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 6,96 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 4,21-4,18 (м, 1H), 4,10-4,07 (м, 1H), 3,46-3,44 (м, 1H), 3,32-3,24 (м, 2H), 2,85-2,80 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,96 (м, 1H), 1,83-1,80 (м, 1H), 1,44 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 426,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 138.

N-(6-метил-2-(спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

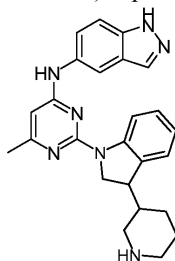


Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (39%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,21 (шир. с, 1H), 9,97 (шир. с, 1H), 8,82 (м, 1H), 8,59-8,57 (м, 1H), 8,12-8,08 (м, 3H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,40 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,19-7,17 (м, 1H), 7,02-6,99 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 4,22 (с, 2H), 3,43-3,40 (м, 2H), 3,08-3,02 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 2H), 1,87-1,84 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 412,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 139.

N-(6-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

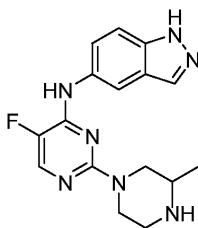


Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(3-(пиперидин-3-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (28%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,13 (шир. с, 1H), 9,89 (шир. с, 1H), 8,73-8,59 (м, 1H), 8,35-8,32 (м, 1H), 8,18 (м, 1H), 8,12-8,04 (м, 2H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,97 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 4,19-4,12 (м, 2H), 3,49-3,48 (м, 1H), 3,34-3,31 (м, 1H), 3,24-3,21 (м, 1H), 2,80-2,77 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,79-1,75 (м, 1H), 1,48-1,44 (м, 1H), 1,32-1,29 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 412,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 140.

N-(5-фтор-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

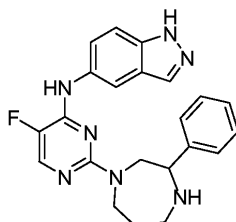


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (41%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,03 (шир. с, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,07 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,00 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,33 (т, $J=10,8$ Гц, 2H), 3,01 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 2,91-2,77 (м, 2H), 2,74-2,67 (м, 1H), 2,59-2,52 (м, 1H), 1,06 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 328,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 141.

N-(5-фтор-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

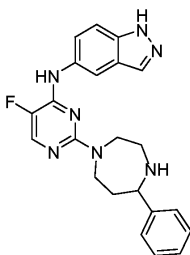


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (29%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,47 (с, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,91 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,51 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,40-7,17 (м, 6H), 4,51 (дд, $J=15,2, 2,8$ Гц, 1H), 4,43-4,37 (м, 2H), 3,70 (дд, $J=15,2, 10,8$ Гц, 1H), 3,53-3,42 (м, 2H), 3,08-2,98 (м, 1H), 2,39-2,27 (м, 1H), 2,25-2,12 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 404,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 142.

N-(5-фтор-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

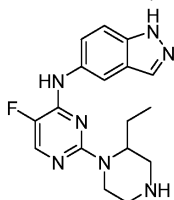


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (19%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,43 (с, 2H), 8,08 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,92 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,46-7,38 (м, 5H), 4,42 (дд, $J=11,2, 2,4$ Гц, 1H), 4,20-4,17 (м, 1H), 4,14-4,04 (м, 2H), 3,79-3,71 (м, 1H), 3,56-3,47 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 2,42-2,32 (м, 1H), 2,27-2,22 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 404,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 143.

N-(2-(2-этилпиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

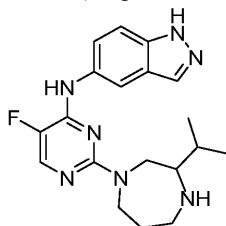


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2-этилпиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (5%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9,46 (с, 1H), 8,91 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,08-8,04 (м, 2H), 8,01 (с, 1H), 7,62-7,57 (м, 1H), 7,52-7,47 (м, 1H), 4,57 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=12,80$ Гц, 1H), 3,34 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,24-2,86 (м, 4H), 1,68-1,50 (м, 2H), 0,94 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 342,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 144.

N-(5-фтор-2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

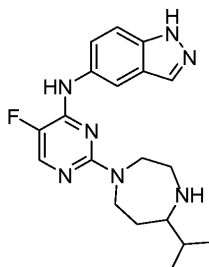


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (5%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,08-7,95 (м, 3H), 7,62-7,47 (м, 2H), 4,14 (м, 1H), 4,00 (м, 1H), 3,61 (м, 1H), 3,53-3,51 (м, 2H), 3,19 (м, 1H), 2,99 (м, 1H), 2,04 (м, 3H), 0,79 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 369,9 (M+H) $^+$.

Пример 145.

N-(5-фтор-2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

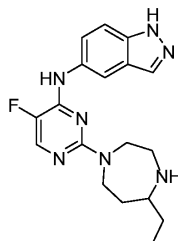


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,06 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,15-3,95 (м, 2H), 3,92-3,85 (м, 1H), 3,71-3,64 (м, 1H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,25-3,14 (м, 2H), 2,16-1,98 (м, 2H), 1,85-1,80 (м, 1H), 0,99 (т, $J=7,2$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 370,1 (M+H) $^+$.

Пример 146.

N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

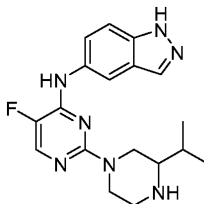


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (28%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (с, 1H), 8,07 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,59 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,08-3,89 (м, 3H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,48-3,40 (м, 1H), 3,27-3,20 (м, 2H), 2,22-2,12 (м, 1H), 1,92-1,82 (м, 1H), 1,78-1,60 (м, 2H), 1,01 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 356,1 (M+H) $^+$.

Пример 147.

N-(5-фтор-2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

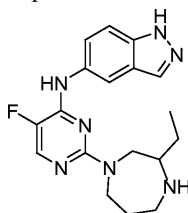


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (с, 2H), 8,03 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,90 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,82-4,80 (м, 1H), 4,66-4,63 (м, 1H), 3,37-3,34 (м, 1H), 3,11-3,04 (м, 2H), 2,91-2,88 (м, 2H), 1,91-1,80 (м, 1H), 1,06-1,00 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 356,1 (M+H) $^+$.

Пример 148.

N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

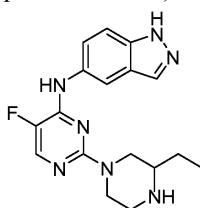


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,50 (с, 2H), 8,00 (с, 2H), 7,88 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 4,35-4,22 (м, 2H), 3,45-3,38 (м, 3H), 3,04-3,02 (м, 1H), 3,01-2,98 (м, 1H), 2,20-2,18 (м, 1H), 2,17-2,06 (м, 1H), 1,58-1,54 (м, 2H), 0,81 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 356,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 149.

N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

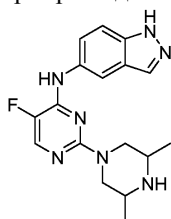


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этилпиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (22%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,90 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,57 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,73 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,41-3,35 (м, 1H), 3,28-3,18 (м, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,96-2,92 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 2H), 1,00 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 342,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 150.

N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

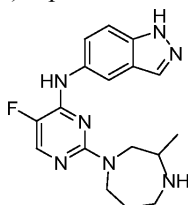


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 50 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (14%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (с, 2H), 8,05-8,03 (м, 2H), 7,92 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,61-7,53 (м, 2H), 4,73-4,70 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,82-2,75 (м, 2H), 1,32 (д, $J=6,4$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 342,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 151.

N-(5-фтор-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

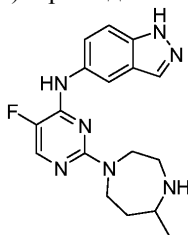


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,88 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 4,30-4,25 (м, 2H), 3,53-3,43 (м, 1H), 3,41-3,33 (м, 3H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,22-2,08 (м, 2H), 1,21 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 342,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 152.

N-(5-фтор-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

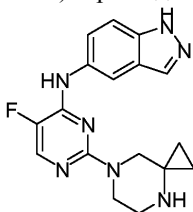


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 52 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,60 (м, 2H), 4,05-3,96 (м, 3H), 3,66 (м, 1H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,25 (м, 1H), 2,17-2,13 (м, 1H), 2,06-2,01 (м, 1H), 1,39 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 342,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 153.

N-(5-фтор-2-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

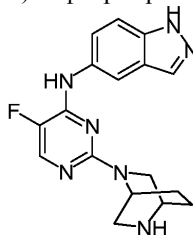


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(4,7-дiazаспиро[2.5]октан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,05 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,83 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,73-3,71 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 2,94-2,92 (м, 2H), 0,61-0,59 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 340,2 ($M+H$) $^+$.

Пример 154.

N-(2-(2,5-дiazабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

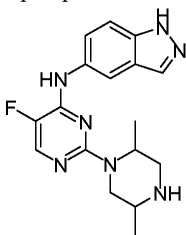


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-дiazабицикло[2.2.2]октан-2-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (16%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 2H), 8,01-8,00 (м, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 4,73 (с, 1H), 3,96-3,91 (м, 2H), 3,79-3,76 (м, 1H), 3,55-3,45 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 2H), 2,03-1,99 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 340,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 155.

N-(2-(2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

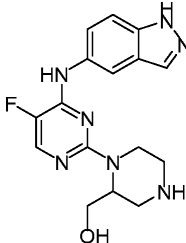


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-диметилпиперазин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (20%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (с, 1H), 8,02 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,98 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 4,85-4,81 (м, 1H), 4,34-4,30 (м, 1H), 3,81-3,73 (м, 1H), 3,57-3,49 (м, 2H), 3,17-3,12 (м, 1H), 1,37 (т, $J=7,6$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 342,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 156.

(1-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)пиперазин-2-ил)метанол

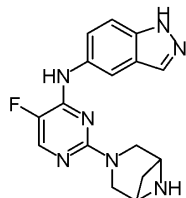


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (1-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)пиперазин-2-ил)метанола в виде белого твердого вещества (5%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,86 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,63 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,59-4,55 (м, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,96-3,92 (м, 1H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,30-3,27 (м, 1H), 3,10 (м, 2H), 2,87-2,84 (м, 1H), 2,83-2,73 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 344,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 157.

N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

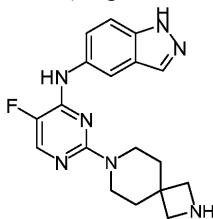


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,85-3,72 (м, 6H), 2,71-2,70 (м, 1H), 1,61 (д, $J=9,2$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 326,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 158.

N-(5-фтор-2-(2,7-дизаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



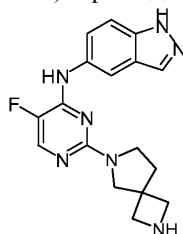
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали

методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (70%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,04 (шир. с, 1H), 9,56 (с, 1H), 8,78 (шир. с, 2H), 8,05-8,03 (м, 3H), 7,60 (д, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,76-3,73 (м, 4H), 3,60-3,58 (м, 4H), 1,78-1,75 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 354,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 159.

N-(5-фтор-2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

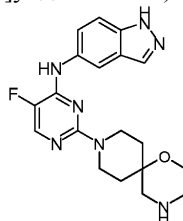


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-6-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (51%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,14 (шир. с, 1H), 10,00 (шир. с, 1H), 8,96 (шир. с, 1H), 8,81 (шир. с, 1H), 8,23 (с, 1H), 8,15 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,69 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,55 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,04-4,00 (м, 2H), 3,93-3,92 (м, 2H), 3,70 (м, 2H), 3,52-3,49 (м, 2H), 2,26-2,22 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 340,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 160.

N-(5-фтор-2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

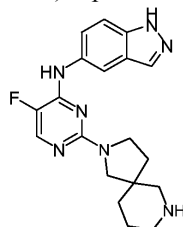


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(1-окса-4,9-дiazаспиро[5.5]ундекан-9-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (42%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,02 (шир. с, 1H), 9,53 (шир. с, 1H), 8,94 (шир. с, 2H), 8,07-8,03 (м, 3H), 7,60 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,09-4,06 (м, 2H), 3,84-3,81 (м, 2H), 3,28-3,23 (м, 2H), 3,07-3,02 (м, 4H), 1,91-1,88 (м, 2H), 1,60-1,54 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 384,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 161.

N-(5-фтор-2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

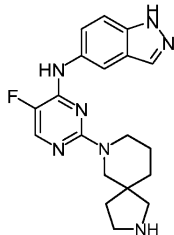


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,00 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,61-3,58 (м, 1H), 3,49-3,47 (м, 1H), 3,20-3,15 (м, 4H), 2,12-2,09 (м, 2H), 1,91-1,79 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 368,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 162.

N-(5-фтор-2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

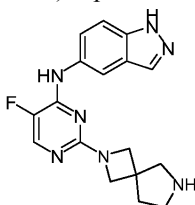


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(2,7-дiazаспиро[4.5]декан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (37%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,04 (шир. с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,83 (с, 2H), 8,08 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,01 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,53 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 3,65-3,56 (м, 2H), 3,30-3,29 (м, 2H), 3,28-3,18 (м, 2H), 2,98-2,95 (м, 2H), 1,84-1,82 (м, 1H), 1,70-1,57 (м, 5H). МС (ЭР+) m/e 368,1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Пример 163.

N-(5-фтор-2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

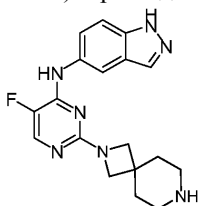


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(2,6-дiazаспиро[3.4]октан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,11 (шир. с, 1H), 9,96 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,18 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,14 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,64 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,07 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,99 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,41-3,38 (м, 2H), 3,25-3,21 (м, 2H), 2,20 (т, $J=7,2$ Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 340,1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Пример 164.

N-(5-фтор-2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

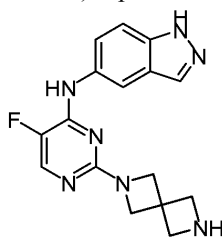


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (24%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,08 (шир. с, 1H), 9,82 (шир. с, 1H), 8,48 (шир. с, 2H), 8,19 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,65 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,82 (с, 4H), 3,07 (м, 4H), 1,93-1,91 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 354,1 $(\text{M}+\text{H})^+$.

Пример 165.

N-(5-фтор-2-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

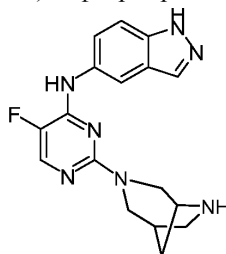


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(2,6-дiazаспиро[3.3]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (29%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,11 (шир. с, 1H), 9,89 (с, 1H), 8,61 (шир. с, 2H), 8,20 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,63 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,20-4,14 (м, 8H). МС (ЭР+) m/e 326,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 166.

N-(2-(3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

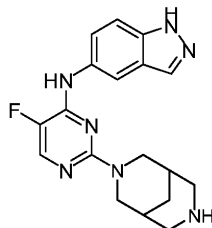


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (34%).

^1H ЯМР (400 МГц, D_2O) δ 8,08 (с, 1H), 7,91-7,90 (м, 1H), 7,77 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 4,13-4,09 (м, 2H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,30-3,20 (м, 4H), 2,80 (м, 1H), 1,99 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 340,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 167.

N-(2-(3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

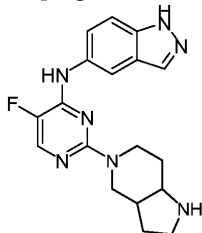


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,7-дiazабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1H), 8,07-8,05 (м, 2H), 7,67-7,61 (м, 2H), 4,35-4,32 (м, 2H), 3,51-3,48 (м, 2H), 3,39-3,36 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 2,36 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 354,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 168.

N-(5-фтор-2-(октагидро-5H-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

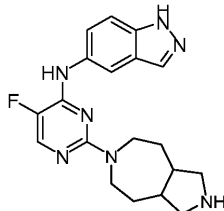


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(октагидро-5Н-пирроло[3,2-с]пиридин-5-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,63-7,58 (м, 2H), 4,00-3,86 (м, 3H), 3,81-3,80 (м, 1H), 3,45-3,44 (м, 2H), 3,31-3,29 (м, 1H), 2,67-2,65 (м, 1H), 2,19-2,15 (м, 2H), 1,95-1,86 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 354,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 169.

N-(5-фтор-2-(октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(1H)-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

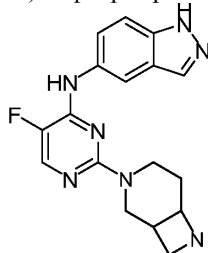


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(октагидропирроло[3,4-d]азепин-6(1H)-ил)пиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09-8,08 (м, 2H), 7,89 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,61-7,60 (м, 2H), 4,02-3,98 (м, 2H), 3,56-3,47 (м, 4H), 3,06-3,01 (м, 2H), 2,68-2,65 (м, 2H), 2,01-1,97 (м, 2H), 1,89-1,84 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 368,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 170.

N-(2-(3,7-дизабицикло[4.2.0]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

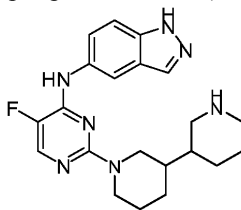


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,7-дизабицикло[4.2.0]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,08-8,03 (м, 3H), 7,64-7,59 (м, 2H), 4,76-4,74 (м, 1H), 4,17-4,06 (м, 2H), 3,93-3,91 (м, 2H), 3,82 (м, 1H), 3,65-3,60 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 2,43-2,32 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 340,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 171.

N-(2-([3,3'-биперидин]-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин

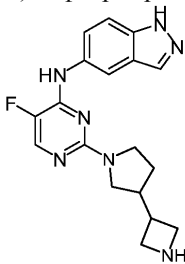


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-([3,3'-биперидин]-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1Н-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1H), 8,02-8,01 (м, 1H), 7,96 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,0$, 1,6 Гц, 1H), 4,46-4,43 (м, 1H), 4,08-4,05 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,27 (м, 1H), 3,19-3,13 (м, 1H), 2,87-2,72 (м, 2H), 2,62-2,56 (м, 1H), 1,93-1,82 (м, 2H), 1,69-1,49 (м, 5H), 1,35-1,29 (м, 2H), 0,90-0,87 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 396,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 172.

N-(2-(3-(азетидин-3-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

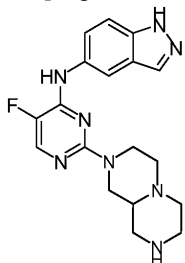


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-(азетидин-3-ил)пирролидин-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,66 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,20-4,13 (м, 2H), 3,98-3,91 (м, 2H), 3,77-3,58 (м, 3H), 3,19-3,15 (м, 1H), 3,03-2,97 (м, 1H), 2,76 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 1,76 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 354,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 173.

N-(5-фтор-2-(октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

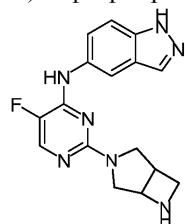


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(октагидро-2H-пиразино[1,2-а]пиразин-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (19%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 8,03-8,01 (м, 2H), 7,63-7,57 (м, 2H), 4,33-4,29 (м, 2H), 3,43-3,21 (м, 1H), 3,27-3,17 (м, 3H), 3,08-3,05 (м, 1H), 2,98-2,96 (м, 1H), 2,90-2,84 (м, 2H), 2,52-2,34 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 369,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 174.

N-(2-(3,6-дизабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

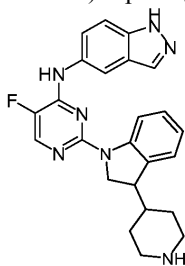


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дизабицикло[3.2.0]гептан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-коричневого твердого вещества (19%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,64 (дд, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,56 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,03-5,00 (м, 1H), 4,39 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 4,25-4,20 (м, 1H), 4,08 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,74-3,70 (м, 1H), 3,56-3,52 (м, 2H), 3,46-3,41 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 326,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 175.

N-(5-фтор-2-(3-(пиперидин-4-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

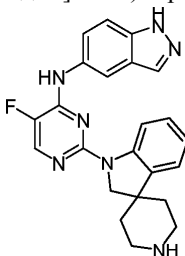


Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(3-(пиперидин-4-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,10 (шир. с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,44-8,41 (м, 1H), 8,20-8,16 (м, 2H), 8,07-8,05 (м, 3H), 7,61-7,56 (м, 2H), 7,20-7,18 (м, 1H), 6,88-6,84 (м, 2H), 4,11-4,02 (м, 2H), 3,38-3,21 (м, 3H), 2,84-2,79 (м, 2H), 1,94 (м, 1H), 1,81-1,80 (м, 1H), 1,46-1,40 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 430,1 (M+H) $^+$.

Пример 176.

N-(5-фтор-2-(спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

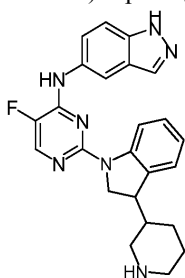


Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(спиро[индолин-3,4'-пиперидин]-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (29%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,13 (шир. с, 1H), 9,58 (с, 1H), 8,72-8,69 (м, 1H), 8,49-8,46 (м, 1H), 8,21-8,20 (м, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,00 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,12-7,10 (м, 1H), 6,91-6,87 (м, 2H), 4,14 (с, 2H), 3,38-3,35 (м, 2H), 3,11-3,02 (м, 2H), 2,03-1,97 (м, 2H), 1,83-1,79 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 416,1 (M+H) $^+$.

Пример 177.

N-(5-фтор-2-(3-(пиперидин-3-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

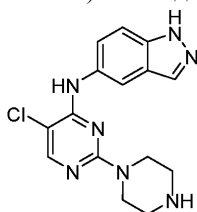


Реакцию проводили, следуя общему протоколу D. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(3-(пиперидин-3-ил)индолин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (23%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,11 (шир. с, 1H), 9,55 (с, 1H), 8,61-8,58 (м, 1H), 8,24-8,15 (м, 3H), 8,07-8,02 (м, 2H), 7,58 (с, 2H), 7,20-7,15 (м, 1H), 6,88-6,87 (м, 2H), 4,08-4,06 (м, 2H), 3,43-3,40 (м, 1H), 3,29-3,18 (м, 2H), 2,82-2,79 (м, 2H), 2,02-2,01 (м, 1H), 1,79-1,77 (м, 1H), 1,53-1,27 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 430,1 (M+H) $^+$.

Пример 178.

N-(5-хлор-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

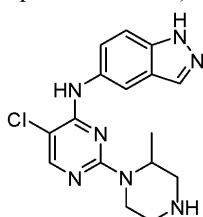


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (48%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,04 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,05-8,01 (м, 2H), 7,89 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,60 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,80 (т, $J=4,8$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 330,0 ($M+H$) $^+$.

Пример 179.

N-(5-хлор-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

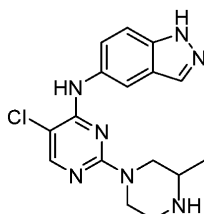


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,05 (шир. с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,30 (с, 2H), 8,01 (с, 2H), 7,93 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,55 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,17-4,14 (м, 1H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,81-2,70 (м, 2H), 2,56 (м, 1H), 1,15 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 344,0 ($M+H$) $^+$.

Пример 180.

N-(5-хлор-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

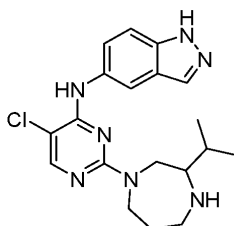


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (23%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,00 (шир. с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,28 (с, 2H), 8,02 (с, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,31 (т, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,99-2,54 (м, 5H), 1,03 (д, $J=6,0$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 344,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 181.

N-(5-хлор-2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

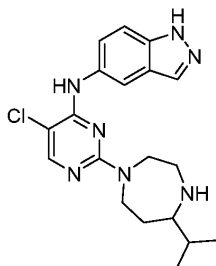


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (16%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,56-7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,51-7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,24-4,14 (м, 2H), 3,49-3,39 (м, 3H), 3,01-3,00 (м, 2H), 2,12-2,05 (м, 2H), 1,77 (м, 1H), 0,78 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 386,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 182.

N-(5-хлор-2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

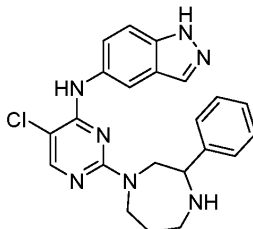


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,55 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,58-7,52 (м, 2H), 4,05-4,00 (м, 2H), 3,98-3,95 (м, 1H), 3,67-3,64 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,17-3,13 (м, 2H), 2,05-2,01 (м, 2H), 1,80 (м, 1H), 1,00-0,97 (т, $J=7,2$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 386,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 183.

N-(5-хлор-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

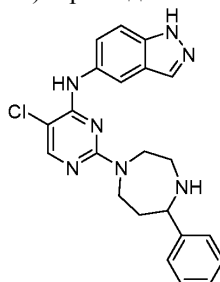


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(3-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (36%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91-7,78 (м, 2H), 7,49-6,93 (м, 7H), 4,45-4,42 (м, 3H), 3,57-3,46 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 2H), 3,00-2,94 (м, 1H), 2,27-2,26 (м, 1H), 2,16-2,14 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 420,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 184.

N-(5-хлор-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

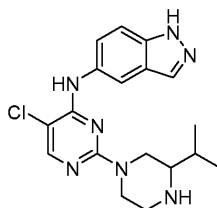


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (48%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,54 (с, 1H), 7,99-7,97 (м, 3H), 7,60 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,41-7,31 (м, 5H), 4,09-4,01 (м, 3H), 3,87 (м, 1H), 3,76-3,74 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,18-2,13 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 420,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 185.

N-(5-хлор-2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

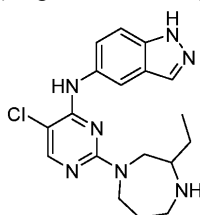


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(3-изопропилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 4,81-4,75 (м, 1H), 4,67-4,63 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,15-3,05 (м, 2H), 2,89-2,85 (м, 2H), 1,85-1,80 (м, 1H), 1,01 (д, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,93 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 372,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 186.

N-(5-хлор-2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

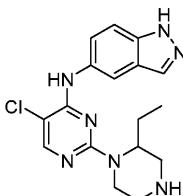


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,45 (шир. с, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,57-7,50 (м, 2H), 4,25-4,22 (м, 2H), 3,42-3,36 (м, 3H), 3,18 (м, 1H), 3,03-3,00 (м, 1H), 2,16-2,14 (м, 1H), 2,07-2,05 (м, 1H), 1,50-1,48 (м, 2H), 0,70-0,65 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 372,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 187.

N-(5-хлор-2-(2-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

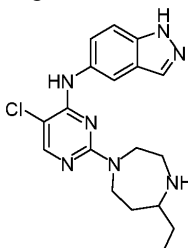


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(2-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (19%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 4,75-4,64 (м, 2H), 3,34 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,28-3,20 (м, 1H), 3,12-3,09 (м, 1H), 2,99-2,98 (м, 1H), 1,80-1,71 (м, 2H), 0,89 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 358,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 188.

N-(5-хлор-2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



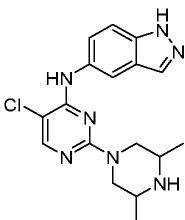
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (19%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,59-7,53 (м, 2H),

4,06-3,94 (м, 3H), 3,65-3,58 (м, 1H), 3,42-3,35 (м, 1H), 3,25-3,13 (м, 2H), 2,18-2,07 (м, 1H), 1,91-1,58 (м, 3H), 0,99 (т, J=7,6 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 371,8 (M+H)⁺.

Пример 189.

N-(5-хлор-2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

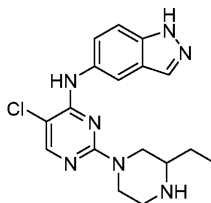


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (41%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,02 (шир. с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,00 (м, 2H), 7,96 (д, J=1,2 Гц, 1H), 7,55 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,36-4,34 (м, 2H), 2,72-2,68 (м, 2H), 2,36-2,30 (м, 2H), 0,99 (д, J=6,4 Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 358,0 (M+H)⁺.

Пример 190.

N-(5-хлор-2-(3-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

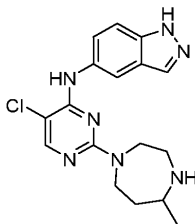


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 36 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(3-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (22%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,55 (с, 2H), 4,69-4,66 (м, 1H), 4,60-4,56 (м, 1H), 3,30 (м, 1H), 3,21-3,20 (м, 1H), 3,05-3,01 (м, 2H), 2,92-2,89 (м, 1H), 1,65-1,55 (м, 2H), 0,94 (т, J=7,6 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 358,1 (M+H)⁺.

Пример 191.

N-(5-хлор-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

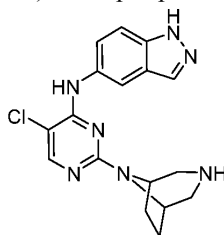


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 36 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (26%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,48 (шир. с, 2H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,56-7,55 (м, 2H), 4,04-3,94 (м, 3H), 3,62 (м, 1H), 3,45-3,41 (м, 2H), 3,23-3,21 (м, 1H), 2,10-2,06 (м, 1H), 1,93-1,87 (м, 1H), 1,35 (д, J=6,8 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 358,0 (M+H)⁺.

Пример 192.

N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

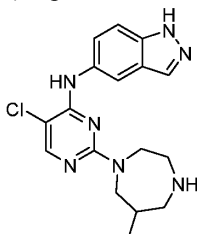


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде светло-желтого твердого вещества (71%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,00 (шир. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,94-7,93 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 2H), 4,39 (с, 2H), 2,97 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,78 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,94-1,92 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 356,0 ($M+H$) $^+$.

Пример 193.

N-(5-хлор-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

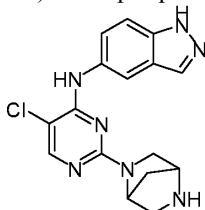


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-хлор-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,55-7,53 (м, 2H), 4,25-4,21 (м, 2H), 3,72-3,65 (м, 1H), 3,54-3,41 (м, 1H), 3,27-3,15 (м, 2H), 3,11-3,05 (м, 1H), 3,01-2,95 (м, 1H), 2,27-2,14 (м, 1H), 0,96 (д, $J=5,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 358,0 ($M+H$) $^+$.

Пример 194.

N-(2-(2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

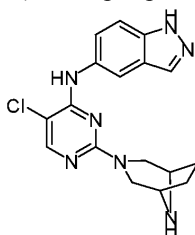


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3CN) δ 8,82 (с, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,10 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,49 (с, 1H), 3,77 (м, 1H), 3,65 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 1H), 3,39-3,37 (м, 1H), 2,18-2,13 (м, 1H), 2,08-2,04 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 342,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 195.

N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

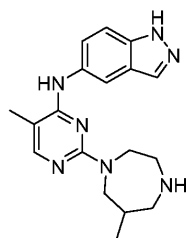


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06-8,79 (м, 3H), 8,07 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,89 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,57-7,48 (м, 2H), 4,26-4,22 (м, 2H), 4,09 (с, 2H), 3,17 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 1,95-1,84 (м, 2H), 1,73-1,71 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 356,1 ($M+H$) $^+$.

Пример 196.

N-(5-метил-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

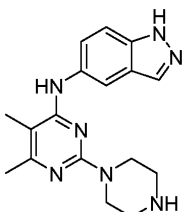


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-метил-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (26%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,16 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 4,04-3,91 (м, 2H), 3,88-3,78 (м, 1H), 3,34 (м, 2H), 3,28-3,13 (м, 2H), 3,06 (м, 1H), 2,33-2,27 (м, 4H), 0,97 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 197.

N-(5,6-диметил-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

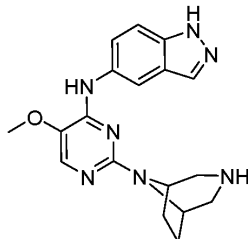


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5,6-диметил-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (31%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (с, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,85 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 3,86 (т, $J=5,2$ Гц, 4H), 3,18 (т, $J=5,2$ Гц, 4H), 2,33 (с, 3H), 2,14 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 198.

N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-метокси-пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

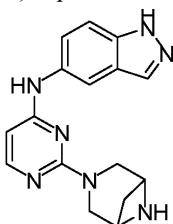


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-метокси-пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (32%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,08 (шир. с, 1H), 9,70 (шир. с, 1H), 9,13 (шир. с, 1H), 8,84 (шир. с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,21 (м, 4H), 2,10-2,00 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 352,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 199.

N-(2-(3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



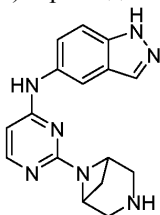
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-

3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (52%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,13 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,89 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,65-7,55 (м, 2H), 6,49 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,17 (м, 4H), 3,16-3,10 (м, 1H), 2,05-2,02 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 308,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 200.

N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

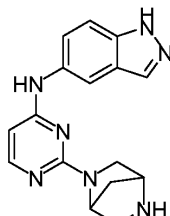


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (38%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,27 (с, 1H), 8,10-7,94 (м, 3H), 7,56-7,44 (м, 2H), 6,26 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,51 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,92-3,89 (м, 2H), 3,41-3,38 (м, 2H), 3,02-2,93 (м, 1H), 1,92-1,90 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 308,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 201.

N-(2-(2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

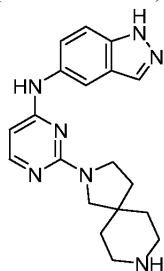


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (38%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,82 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,66-7,50 (м, 2H), 6,41 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,11 (с, 1H), 4,66 (с, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 3,58-3,47 (м, 2H), 2,36 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,17 (д, $J=11,2$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 308,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 202.

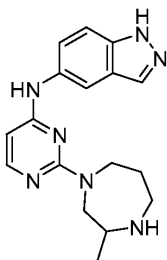
N-(2-(2,8-дизаспиرو[4.5]декан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,8-дизаспиرو[4.5]декан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (69%). МС (ЭР+) m/e 349,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 203.

N-(2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

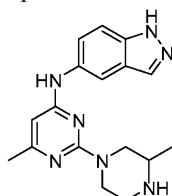


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (29%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,83 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,49 (с, 2H), 6,02 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,36-4,24 (м, 2H), 3,43-3,36 (м, 1H), 3,15-3,11 (м, 2H), 3,03-2,96 (м, 1H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,13-2,11 (м, 1H), 1,92-1,85 (м, 1H), 1,16 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 323,9 (M+H).

Пример 204.

N-(6-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

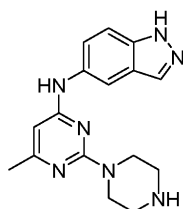


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (56%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,90 (шир. с, 1H), 9,11 (с, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,98 (с, 2H), 7,48 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,91 (с, 1H), 4,54 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,15 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,00 (м, 2H), 2,88-2,67 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,16 (д, $J=5,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,1 (M+H).

Пример 205.

N-(6-метил-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

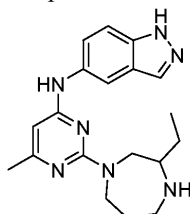


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (46%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,35 (с, 2H), 8,00 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,45 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 4,03 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 3,25 (д, $J=5,2$ Гц, 4H), 2,22 (с, 3H). МС (ЭР+) m/e 310,1 (M+H).

Пример 206.

N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



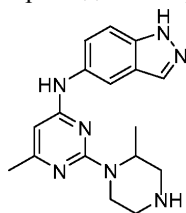
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 36 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-6-

метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,38 (с, 2H), 7,99 (м, 2H), 7,53-7,44 (м, 2H), 5,99 (с, 1H), 4,51-4,47 (м, 1H), 4,36-4,34 (м, 1H), 3,47-3,42 (м, 3H), 3,37-3,36 (м, 1H), 3,05-3,02 (м, 1H), 2,27-2,24 (м, 4H), 2,14-2,13 (м, 1H), 1,68-1,65 (м, 2H), 0,99-0,97 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 352,1 (M+H).

Пример 207.

N-(6-метил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

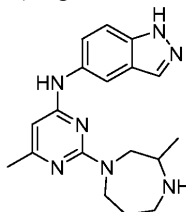


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 64 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 12,59 (с, 1H), 11,14 (с, 1H), 9,85 (с, 1H), 9,54 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,57 (с, 2H), 6,36 (с, 1H), 4,94 (м, 1H), 4,63-4,60 (м, 1H), 3,52-3,46 (м, 1H), 3,3-3,05 (м, 4H), 2,42 (с, 3H), 1,42 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,2 (M+H).

Пример 208.

N-(6-метил-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

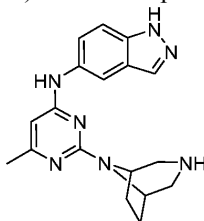


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (37%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 7,95 (шир. с, 1H), 7,64-7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,48 (м, 1H), 6,24 (с, 1H), 4,26 (м, 1H), 3,95 (м, 1H), 3,67-3,51 (м, 4H), 3,24-3,22 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,31 (м, 2H), 1,15 (м, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,1 (M+H).

Пример 209.

N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

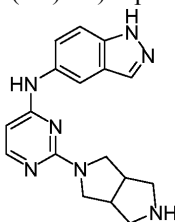


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (37%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,96 (шир. с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,26 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 5,91 (с, 1H), 4,58 (с, 2H), 2,98 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,80 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,98-1,91 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 336,1 (M+H).

Пример 210.

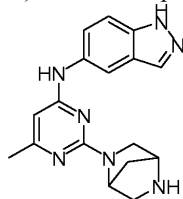
N-(2-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (55%). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H)⁺.

Пример 211.

N-(2-(2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

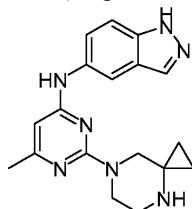


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-дизабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (11%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,65-7,41 (м, 2H), 6,20 (с, 1H), 5,14 (с, 1H), 4,63 (с, 1H), 3,90-3,81 (м, 2H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,49-3,43 (м, 1H), 2,39 (с, 3H), 2,34-2,31 (м, 1H), 2,18-2,11 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 338,1 (M+H).

Пример 212.

N-(6-метил-2-(4,7-дизаспиро[2.5]октан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

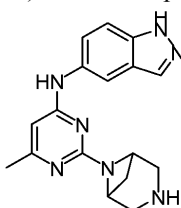


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(6-метил-2-(4,7-дизаспиро[2.5]октан-7-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (9%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,04 (шир. с, 1H), 9,90 (с, 1H), 9,37 (с, 2H), 8,05 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 4,00 (м, 2H), 3,87 (с, 2H), 3,34 (м, 2H), 2,24 (с, 3H), 1,07-1,01 (м, 2H), 0,95-0,88 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 336,1 (M+H).

Пример 213.

N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

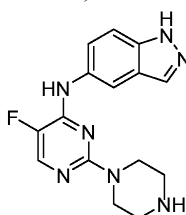


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 32 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (10%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,08 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,66-7,39 (м, 2H), 6,23 (с, 1H), 4,76 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,89 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,59 (д, J=13,2 Гц, 2H), 3,16-3,04 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,00 (д, J=10,0 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H).

Пример 214.

N-(5-фтор-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

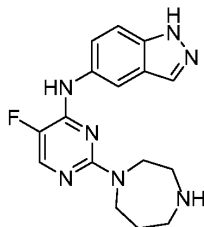


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (29%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,44 (с, 2H), 8,02 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,91 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,59-7,50 (м, 2H), 3,91 (т, $J=5,2$ Гц, 4H), 3,22 (т, $J=5,2$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 313,7 (M+H).

Пример 215.

N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

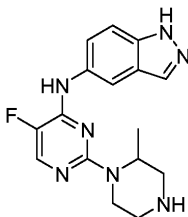


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (28%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,39 (с, 2H), 8,07 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,61-7,49 (м, 2H), 3,97 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 3,85 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 3,28-3,25 (м, 2H), 2,13-2,07 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 327,7 (M+H).

Пример 216.

N-(5-фтор-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

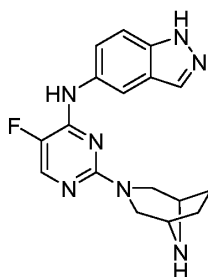


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 64 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (3%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,51 (с, 2H), 8,01 (м, 2H), 7,90 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,52 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,53 (м, 2H), 3,35 (м, 1H), 3,27-3,19 (м, 3H), 3,05-3,01 (м, 1H), 1,30 (д, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 328,1 (M+H).

Пример 217.

N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

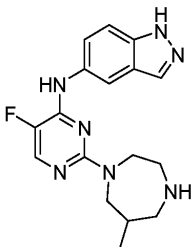


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде грязно-белого твердого вещества (9%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,49 (с, 1H), 8,05 (с, 2H), 7,91 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,8, 2,0$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,45-4,42 (м, 2H), 4,13 (м, 2H), 3,26-2,23 (м, 2H), 2,09-1,97 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 340,0 (M+H).

Пример 218.

N-(5-фтор-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

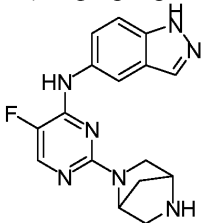


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (46%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,52 (с, 2H), 8,11 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,02 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,90 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=8,8, 2,0 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,32-4,22 (м, 2H), 3,76-3,69 (м, 1H), 3,57-3,50 (м, 1H), 3,29-3,19 (м, 2H), 3,15-3,09 (м, 1H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,32-2,21 (м, 1H), 1,03 (д, J=6,8 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 342,0 (M+H).

Пример 219.

N-(2-(2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

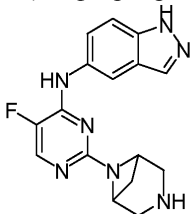


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-дiazабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (33%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,19 (с, 1H), 8,02 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,83 (д, J=4,0 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=8,8 Гц, 2,0 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,76 (с, 1H), 3,94 (с, 1H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,55-3,48 (м, 1H), 3,12-3,06 (м, 2H), 2,01-1,98 (м, 1H), 1,85-1,82 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 326,3 (M+H).

Пример 220.

N-(2-(3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

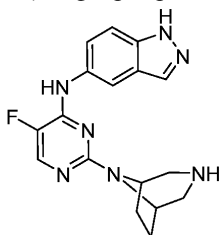


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дiazабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (20%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 7,86 (д, J=4,2 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 4,27 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,58-3,55 (м, 2H), 2,89-2,86 (м, 2H), 2,74-2,67 (м, 1H), 1,79 (д, J=8,4 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 326,2 (M+H).

Пример 221.

N-(2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



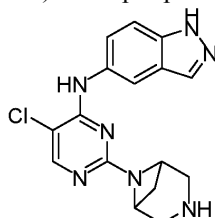
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч,

а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 9,07 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,17-8,00 (м, 3H), 7,61 (дд, $J=8,8$, 1,6 Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,57 (с, 2H), 3,16 (м, 4H), 2,13-1,93 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 340,1 (M+H).

Пример 222.

N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

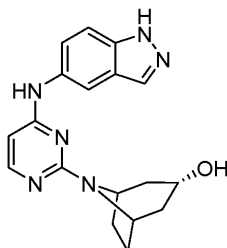


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,02 (шир. с, 1H), 9,17 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,39 (м, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,55-7,48 (м, 2H), 4,24 (м, 2H), 3,65-3,62 (м, 2H), 3,31-3,26 (м, 2H), 2,74-2,68 (м, 1H), 1,82-1,80 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 342,0 (M+H).

Пример 223.

8-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол

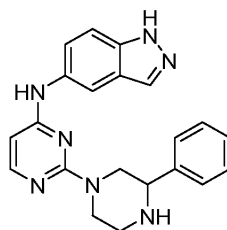


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при 110°C. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 8-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола в виде белого твердого вещества (5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,94 (шир. с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,49-7,44 (м, 2H), 5,98 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,58 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,89 (с, 1H), 2,28-1,64 (м, 8H). МС (ЭР+) m/e 337,1 (M+H).

Пример 224.

N-(2-(3-фенилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

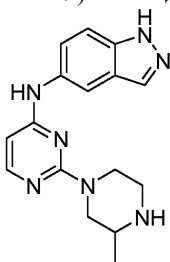


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч. Остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-фенилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (17%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,96 (шир. с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,91 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,48-7,29 (м, 7H), 6,02 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,64 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 4,57 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 2,91-2,67 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 372,1 (M+H).

Пример 225.

N-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

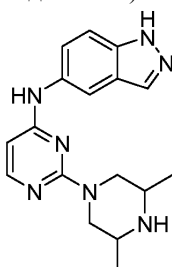


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (10%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,0 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,88 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=9,2 Гц, 1H), 7,43 (д, J=9,2 Гц, 1H), 5,98 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,45 (т, J=11,2 Гц, 2H), 2,91 (д, J=11,6 Гц, 2H), 2,78 (т, J=12,0 Гц, 1H), 2,64-2,57 (м, 2H), 2,42-2,37 (м, 1H), 1,01 (д, J=6,4 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 310,2 (M+H).

Пример 226.

N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

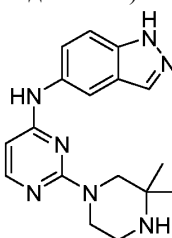


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде желтого твердого вещества (10%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,15 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,51 (д, J=10,4 Гц, 2H), 2,70-2,64 (м, 2H), 2,30-2,27 (м, 2H), 2,21 (шир. с, 1H), 1,02 (д, J=6,4 Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 324,2 (M+H).

Пример 227.

N-(2-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

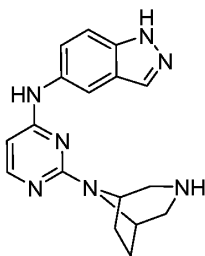


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,0 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,86 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,95 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,65 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,77 (т, J=4,8 Гц, 2H), 1,88 (шир. с, 1H), 1,04 (с, 6H). МС (ЭР+) m/e 324,1 (M+H).

Пример 228.

N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

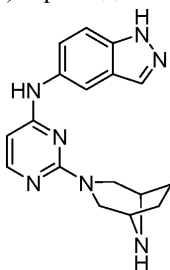


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч при 110°C, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,04 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 6,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,59 (м, 2H), 3,11-3,07 (м, 2H), 2,74-2,71 (м, 2H), 2,09-2,02 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H).

Пример 229.

N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

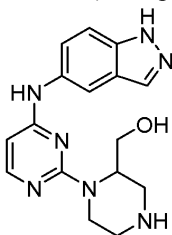


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч при 110°C, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (16%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,95 (шир. с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,86 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 2H), 5,99 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,46 (с, 2H), 2,93 (д, $J=12,0$ Гц, 2H), 1,64-1,54 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H).

Пример 230.

(1-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-ил)метанол

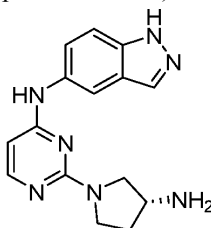


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 48 ч при 110°C, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (1-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-2-ил)метанола в виде белого твердого вещества (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,05 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 6,05 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,45 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,97 (дд, $J=10,4$ Гц, 8,4 Гц, 1H), 3,76 (дд, $J=10,4$ Гц, 5,2 Гц, 1H), 3,20-3,04 (м, 2H), 2,90 (дд, $J=12,8$ Гц, 4,4 Гц, 1H), 2,78 (тд, $J=12,4$ Гц, 3,6 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 326,1 (M+H).

Пример 231.

(R)-N-(2-(3-аминопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

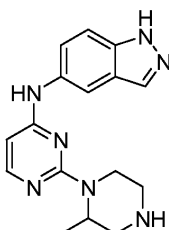


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Время реакции на первом этапе составляло 16 ч, а неочищенный материал использовали далее без дополнительной очистки. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (R)-N-(2-(3-аминопирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (17%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,91 (шир. с, 1H), 9,17-9,04 (м, 1H), 8,26 (шир. с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 5,97 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,68-3,51 (м, 4H), 3,18 (шир. с, 1H), 2,09-1,97 (м, 1H), 1,74-1,63 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 296,1 (M+H).

Пример 232.

N-(2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



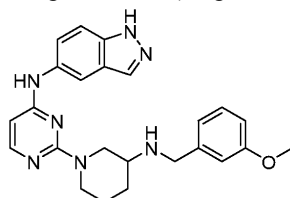
Реакцию проводили, следуя общему протоколу Е.

Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (32%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,02 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,51 (с, 2H), 6,04 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,78-4,77 (м, 1H), 4,39-4,36 (м, 1H), 4,34-4,32 (м, 1H), 3,00-2,91 (м, 2H), 2,79-2,71 (м, 2H), 1,30 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 310,1 (M+H).

Пример 233.

N-(2-(3-((3-метоксибензил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

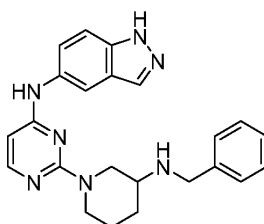


Реакцию проводили, следуя общему протоколу F. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-((3-метоксибензил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (38%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,94 (с, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,87 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 2H), 7,14 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,88-6,79 (м, 2H), 6,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,96 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,37 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,86-3,81 (м, 1H), 3,73-3,64 (м, 3H), 2,95 (т, $J=10,4$ Гц, 1H), 2,84-2,73 (м, 1H), 2,45 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,68 (м, 1H), 1,35-1,34 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 430,2 (M+H).

Пример 234.

N-(2-(3-(бензиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



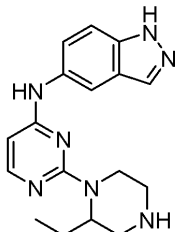
Реакцию проводили, следуя общему протоколу F. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-(бензиламино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-

1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (2%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,94 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,47 (с, 2H), 7,28-7,14 (м, 5H), 5,96 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,67 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,37 (д, J=12,4 Гц, 1H), 3,87-3,78 (м, 1H), 3,76-3,66 (м, 1H), 2,99-2,90 (м, 1H), 2,81-2,75 (м, 1H), 2,43 (м, 1H), 1,93 (м, 1H), 1,67 (м, 1H), 1,34-1,32 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 400,2 (M+H).

Пример 235.

N-(2-(2-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

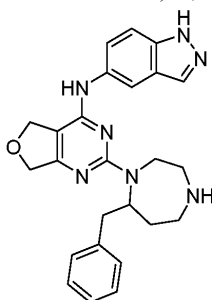


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2-этилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (42%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,95 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,87 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,49-7,42 (м, 2H), 5,96 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,44-4,37 (м, 2H), 2,94-2,86 (м, 3H), 2,67-2,63 (м, 1H), 2,52-2,51 (м, 1H), 1,87-1,85 (м, 1H), 1,58-1,55 (м, 1H), 0,88 (т, J=7,2 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,2 (M+H).

Пример 236.

2-(7-бензил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин

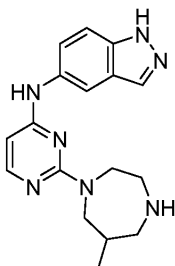


Реакцию проводили, следуя общему протоколу В. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(7-бензил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (63%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,75 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 7,19-7,01 (м, 5H), 4,88 (с, 2H), 4,83-4,73 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,25 (д, J=14 Гц, 1H), 2,94-2,86 (м, 4H), 2,72-2,69 (м, 2H), 2,37-2,27 (м, 1H), 1,95-1,85 (м, 1H), 1,65-1,56 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 442,3 (M+H).

Пример 237.

N-(2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

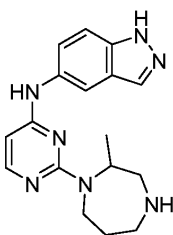


Реакцию проводили, следуя общему протоколу В. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(6-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (25%).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,13 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 6,04 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,36-4,15 (м, 2H), 3,57-3,53 (м, 1H), 3,31-3,23 (м, 1H), 3,12-2,97 (м, 3H), 2,66 (дд, J=13,6 Гц, 9,2 Гц, 1H), 2,18-2,15 (м, 1H), 0,99 (д, J=6,8 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,1 (M+H).

Пример 238.

N-(2-(2-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

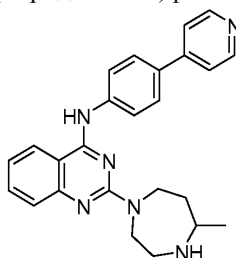


Реакцию проводили, следуя общему протоколу В. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,20 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,85 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,54-7,48 (м, 2H), 6,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,72 (м, 1H), 4,33 (м, 1H), 3,40 (дд, $J=14,4$ Гц, 6,0 Гц, 1H), 3,25-3,17 (м, 2H), 2,74-2,68 (м, 2H), 2,03-1,78 (м, 2H), 1,17 (д, $J=6,0$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,2 (M+H).

Пример 239.

2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)хиназолин-4-амин

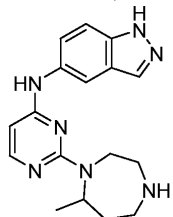


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)хиназолин-4-амин в виде желтого твердого вещества (56%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,60 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,41 (шир. с, 1H), 8,24 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,99 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,87 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,78 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,56 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 4,29-4,17 (м, 3H), 3,88-3,81 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 2H), 3,42-3,34 (м, 1H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H), 1,39 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 411,0 (M+H).

Пример 240.

N-(2-(7-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

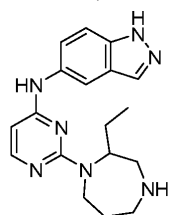


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(7-метил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (27%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,97 (шир. с, 1H), 9,23 (с, 1H), 8,29 (с, 2H), 8,14 (шир. с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,49-7,43 (м, 2H), 6,03 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,98-3,93 (м, 2H), 3,81-3,78 (м, 1H), 3,68-3,66 (м, 1H), 3,29 (м, 1H), 3,11-3,05 (м, 2H), 1,99 (м, 1H), 1,75 (м, 1H), 1,17 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 324,2 (M+H).

Пример 241.

N-(2-(2-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



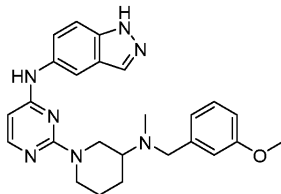
Реакцию проводили, следуя общему протоколу В. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2-этил-1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-

индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (30%).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,16 (шир. с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,83 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,52-7,46 (м, 2H), 6,01 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,75-4,67 (м, 1H), 4,22 (м, 1H), 3,50-3,45 (м, 1H), 3,19-3,14 (м, 2H), 2,71-2,67 (м, 2H), 1,89 (м, 1H), 1,76-1,72 (м, 2H), 1,58-1,51 (м, 1H), 0,94 (т, J=7,6 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 338,2 (M+H).

Пример 242.

N-(2-(3-((3-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

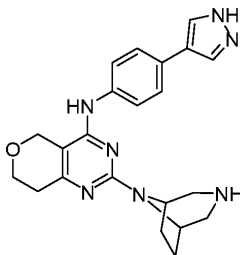


Реакцию проводили, следуя общему протоколу F. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-((3-метоксибензил)(метил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (12%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,93 (с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,13 (шир. с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,88 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,47-7,45 (м, 2H), 7,18 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,87-6,84 (м, 2H), 6,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,97 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,82 (д, J=12,0 Гц, 1H), 4,56 (д, J=12,0 Гц, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,66-3,56 (м, 2H), 2,88-2,76 (м, 2H), 2,47-2,44 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,93 (д, J=10,8 Гц, 1H), 1,75 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,60-1,56 (м, 1H), 1,38 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 444,4 (M+H).

Пример 243.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин

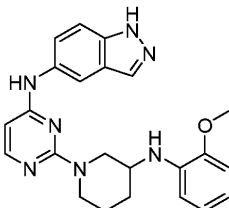


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (19%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (шир. с, 1H), 8,94 (шир. с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,93 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,22 (м, 4H), 2,71 (м, 2H), 2,10-2,01 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 404,1 (M+H).

Пример 244.

N-(2-(3-((2-метоксифенил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

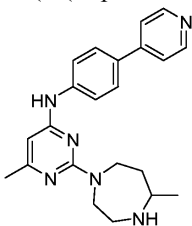


Реакцию проводили, следуя общему протоколу F. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-((2-метоксифенил)амино)пиперидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (6%).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,31-8,66 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,79 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,34-7,49 (м, 2H), 6,82-6,80 (м, 1H), 6,73-6,70 (м, 1H), 6,57-6,54 (м, 2H), 6,12 (д, J=6,3 Гц, 1H), 4,50 (д, J=12,6 Гц, 1H), 4,11 (д, J=12,9 Гц, 1H), 3,80 (с, 3H), 3,51 (д, J=3,9 Гц, 1H), 3,36-3,43 (м, 1H), 3,21 (дд, J=12,9, 8,4 Гц, 1H), 2,12 (с, 1H), 1,88 (с, 1H), 1,70 (т, J=9,3 Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 416,3 (M+H).

Пример 245.

6-метил-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

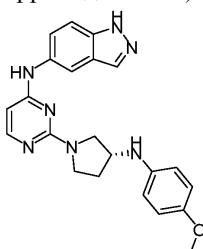


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 6-метил-2-(5-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (50%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,56 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,26 (с, 3H), 7,84-7,75 (м, 4H), 7,74 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,08 (с, 1H), 4,20-4,11 (м, 3H), 3,83-3,77 (м, 1H), 3,64-3,49 (м, 2H), 3,41-3,34 (м, 1H), 2,28 (с, 3H), 2,24-2,20 (м, 1H), 2,10-1,97 (м, 1H), 1,40 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 374,8 (M+H).

Пример 246.

(R)-N-(2-(3-((4-метоксифенил)амино)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

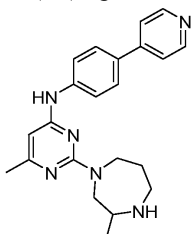


Реакцию проводили, следуя общему протоколу F. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением (R)-N-(2-(3-((4-метоксифенил)амино)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (13%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,91 (с, 1H), 9,13 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 7,92-7,86 (м, 2H), 7,46 (с, 2H), 6,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,99 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 5,42 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 4,02 (м, 1H), 3,83 (м, 1H), 3,65-3,63 (м, 5H), 3,44-3,42 (м, 1H), 2,26-2,23 (м, 1H), 1,93-1,91 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 402,1 (M+H).

Пример 247.

6-метил-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

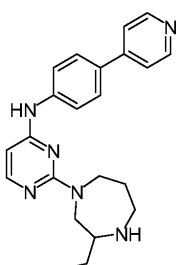


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 6-метил-2-(3-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (56%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,56 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 8,36 (с, 2H), 7,82-7,76 (м, 4H), 7,73 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,07 (с, 1H), 4,52-4,46 (м, 2H), 3,71-3,68 (м, 1H), 3,50-3,42 (м, 3H), 3,09-3,06 (м, 1H), 2,34-2,15 (м, 5H), 1,41 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 374,8 (M+H).

Пример 248.

2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин



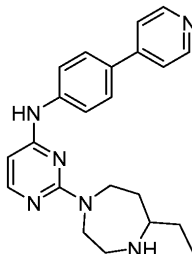
Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (56%).

ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,55 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,32 (с, 2H), 7,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 4H), 7,71 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 6,17 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,52 (д, $J=12,80$ Гц, 1H), 4,41-4,31 (м, 1H), 3,56-3,40 (м, 4H), 3,14-3,04 (м, 1H), 2,28-2,14 (м, 2H), 1,79-1,74 (м, 2H), 1,09 (т, $J=7,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 375,2 (M+H).

Пример 249.

2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

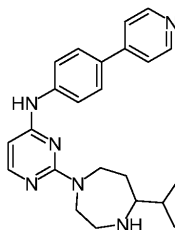


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(5-этил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,56 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 8,36 (шир. с, 2H), 7,99 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 4H), 7,74 (д, $J=6,3$ Гц, 2H), 6,20 (д, $J=5,9$ Гц, 1H), 4,22-4,03 (м, 3H), 3,81-3,75 (м, 1H), 3,63-3,54 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 2H), 2,31-2,27 (м, 1H), 2,03-1,97 (м, 1H), 1,81-1,69 (м, 2H), 1,06 (т, $J=7,5$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 375,1 (M+H).

Пример 250.

2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

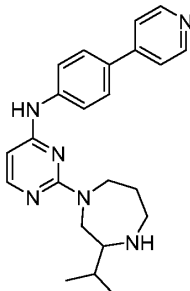


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(5-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (65%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,55 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,33 (с, 2H), 7,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,82-7,76 (м, 4H), 7,72 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,18 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,26-4,08 (м, 2H), 4,06-4,0 (м, 1H), 3,81-3,71 (м, 1H), 3,60-3,51 (м, 1H), 3,29 (м, 2H), 2,23-2,19 (м, 1H), 2,14-2,03 (м, 1H), 1,95-1,86 (м, 1H), 1,05-1,00 (м, 6H). МС (ЭР+) m/e 389,2 (M+H).

Пример 251.

2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

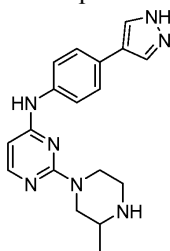


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3-изопропил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (66%).

^1H ЯМР (400 МГц, Метанол- d_4) δ 8,55 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 8,30 (с, 2H), 7,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,80-7,72 (м, 4H), 7,71 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 6,17 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,45 (дд, $J=15,2, 3,2$ Гц, 1H), 4,31-4,20 (м, 1H), 3,68-3,62 (м, 2H), 3,49-3,48 (м, 1H), 3,41-3,38 (м, 1H), 3,12 (м, 1H), 2,25-2,08 (м, 3H), 1,11 (дд, $J=6,8, 2,0$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 389,2 (M+H).

Пример 252.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин

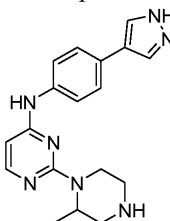


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (24%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,85 (с, 1H), 9,19 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,91 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,01 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,44 (т, $J=9,6$ Гц, 2H), 2,92 (д, $J=11,67$ Гц, 1H), 2,82-2,75 (м, 1H), 2,66-2,60 (м, 2H), 2,44-2,39 (м, 1H), 2,26 (шир. с, 1H), 1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 336,2 (M+H).

Пример 253.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин

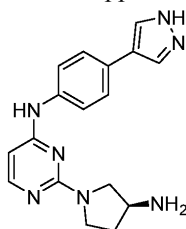


Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(2-метилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (с, 1H), 7,89 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,79-4,74 (м, 1H), 4,39-4,34 (м, 1H), 3,16-3,06 (м, 2H), 3,00-2,91 (м, 2H), 2,78-2,72 (м, 1H), 1,30 (д, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 336,2 (M+H).

Пример 254.

(S)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)пиримидин-4-амин

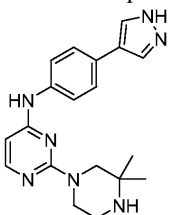


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением (S)-N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-аминопирролидин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (25%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,92 (с, 1H), 7,83 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,04 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,86-3,72 (м, 2H), 3,71-3,57 (м, 2H), 3,39 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 2,31-2,20 (м, 1H), 1,92-1,84 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H).

Пример 255.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



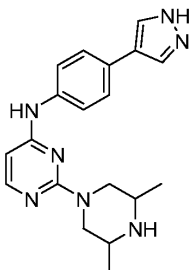
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом

обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,3-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (42%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,77 (с, 1H), 9,18 (с, 1H), 7,99 (с, 2H), 7,89 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,98 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,64-3,62 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,78 (шир. с, 2H), 1,87 (шир. с, 1H), 1,04 (с, 6H). МС (ЭР+) m/e 322,1 (M+H).

Пример 256.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин

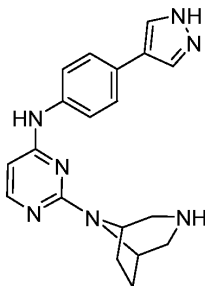


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,5-диметилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (34%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,80 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,00 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,49 (д, $J=10,4$ Гц, 2H), 2,68 (шир. с, 2H), 2,31 (т, $J=12,4$ Гц, 2H), 2,20 (шир. с, 1H), 1,02 (д, $J=6,4$ Гц, 6H). МС (ЭР+) m/e 350,1 (M+H).

Пример 257.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-амин

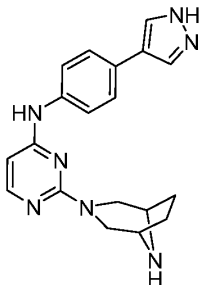


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (14%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (с, 2H), 7,87 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,07 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,06 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,68 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,08-2,01 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 348,2 (M+H).

Пример 258.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-амин

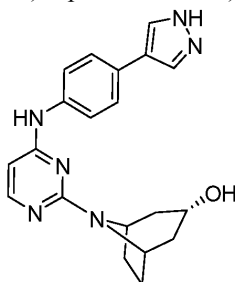


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-3-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (14%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (с, 2H), 7,86 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,08 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,25 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,61 (с, 2H), 3,11 (д, $J=12,4$ Гц, 2H), 1,86-1,76 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 348,1 (M+H).

Пример 259.

8-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол

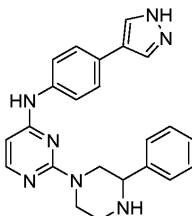


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением 8-(4-((4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ола в виде белого твердого вещества (61%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (шир. с, 1H), 7,84 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,04 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,61 (шир. с, 2H), 4,06 (шир. с, 1H), 2,40-2,31 (м, 2H), 2,21 (д, $J=14,4$ Гц, 2H), 2,04 (дд, $J=9,6$ Гц, 4,8 Гц, 2H), 1,78 (д, $J=14,4$ Гц, 2H). МС (ЭР+) m/e 363,1 (M+H).

Пример 260.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-фенилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин

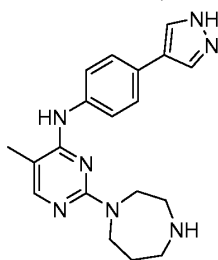


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-фенилпиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (15%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,87 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,93 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,62 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52-7,46 (м, 4H), 7,40-7,30 (м, 3H), 6,04 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 4,56 (д, $J=12,4$ Гц, 1H), 3,70 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,06 (д, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,95-2,65 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 398,1 (M+H).

Пример 261.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-амин

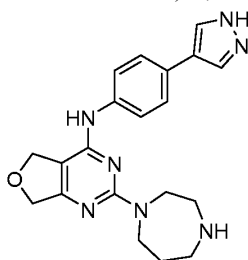


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метилпиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (16%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,30 (с, 2H), 8,18 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,80 (с, 1H), 7,72 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,54 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,75 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,11 (с, 2H), 2,99 (с, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,95 (с, 2H). МС (ЭР+) m/e 350,2 (M+H).

Пример 262.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-4-амин

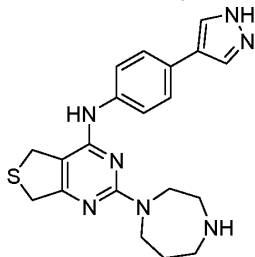


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5,7-дигидрофуро[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (35%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (с, 2H), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,99 (с, 2H), 4,79 (с, 2H), 3,87 (т, $J=5,6$ Гц, 4H), 3,04 (т, $J=5,2$ Гц, 2H), 2,87 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,98-1,95 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 378,2 (M+H).

Пример 263.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5,7-дигидротииено[3,4-d]пиримидин-4-амин

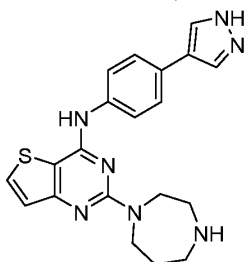


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5,7-дигидротииено[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (40%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,60 (с, 2H), 7,81 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,70 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,36-4,35 (м, 2H), 4,19 (шир. с, 2H), 4,10 (т, $J=4,8$ Гц, 2H), 3,87 (шир. с, 2H), 3,45-3,42 (м, 4H), 2,34-2,28 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 394,1 (M+H).

Пример 264.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин

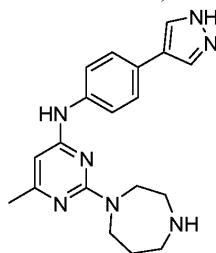


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (30%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,97 (с, 2H), 7,90 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,60 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,19 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,11 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,98 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,42 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 3,30-2,29 (м, 2H), 2,20-2,18 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 392,1 (M+H).

Пример 265.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин

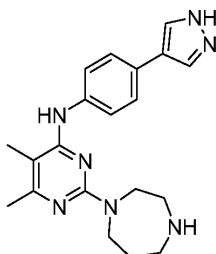


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-6-метилпиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (30%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,07 (д, $J=16,8$ Гц, 1H), 7,98 (с, 2H), 7,65 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,51 (дд, $J=8,4$, $J=3,6$ Гц, 2H), 5,87 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 3,69-3,82 (м, 4H), 3,30 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,84 (с, 1H), 2,66 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,77 (с, 2H). МС (ЭР+) m/e 350,2 (M+H).

Пример 266.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-амин

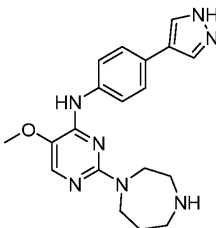


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5,6-диметилпиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (4%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,93 (с, 2H), 7,66 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 3,80-3,89 (м, 4H), 3,05 (с, 2H), 2,91 (с, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,96 (с, 2H). МС (ЭР+) m/e 364,1 (M+H).

Пример 267.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-амин

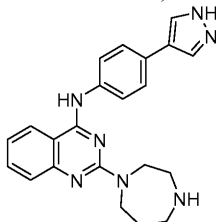


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)-5-метоксипиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (7%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,94 (с, 2H), 7,77 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,63 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,81-3,87 (м, 4H), 3,04-3,12 (м, 2H), 2,91-2,95 (м, 2H), 1,95-2,03 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 366,2 (M+H).

Пример 268.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)хиназолин-4-амин



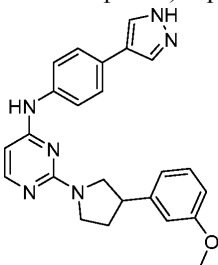
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Промежуточное соединение очищали методом

обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ (основной) с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(1,4-дiazепан-1-ил)хиназолин-4-амин в виде желтого твердого вещества (16%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (шир. с, 1H), 11,12 (с, 1H), 9,56 (шир. с, 2H), 8,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,32-8,17 (м, 3H), 7,89 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (м, 4H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,33 (м, 1H), 4,01-3,89 (м, 3H), 3,40-3,25 (м, 4H), 2,23-2,08 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 386,1 (M+H).

Пример 269.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-(3-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-амин

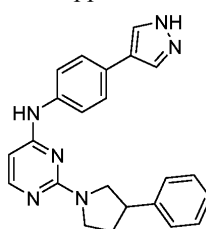


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-(3-метоксифенил)пирролидин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (10%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,81 (с, 1H), 9,20 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,91 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,51 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,88-6,95 (м, 2H), 6,82 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,02 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,75 (с, 4H), 3,44-3,58 (м, 3H), 2,33 (с, 1H), 2,07 (т, J=9,6 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 413,2 (M+H).

Пример 270.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-амин

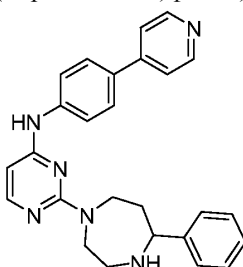


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3-фенилпирролидин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (33%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,82 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,91 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,52 (с, 2H), 7,35 (д, J=4,4 Гц, 4H), 7,25 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,02 (д, J=5,8 Гц, 1H), 4,01 (с, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,42-3,62 (м, 3H), 2,33 (с, 1H), 2,07 (т, J=9,6 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 383,1 (M+H).

Пример 271.

2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

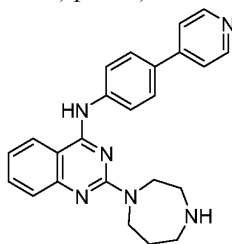


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(5-фенил-1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (22%).

¹H ЯМР (400 МГц, Метанол-d₄) δ 8,52 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,43 (с, 2H), 8,00 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,70 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,49-7,39 (м, 5H), 6,21 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,49-4,43 (м, 1H), 4,32-4,29 (м, 1H), 4,20 (м, 2H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,67-3,58 (м, 1H), 3,49-3,39 (м, 1H), 2,51-2,38 (м, 1H), 2,37-2,29 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 423,0 (M+H).

Пример 272.

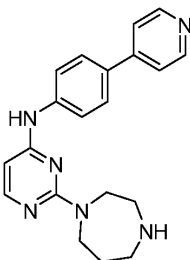
2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)хиназолин-4-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)хиназолин-4-амин в виде желтого твердого вещества (24%). МС (ЭР+) m/e 397 (M+H).

Пример 273.

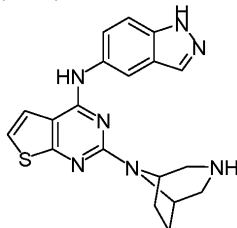
2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(1,4-дiazепан-1-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (29%). МС (ЭР+) m/e 447 (M+H).

Пример 274.

2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин

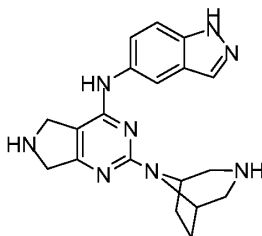


Реакцию проводили, следуя общему протоколу A. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)тиено[2,3-d]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (47%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,06 (с, 1H), 9,59 (с, 1H), 8,90-8,79 (м, 2H), 8,09 (с, 2H), 7,69 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,65-7,63 (м, 1H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,20-3,17 (м, 4H), 2,11-2,00 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 378,1 (M+H).

Пример 275.

2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин



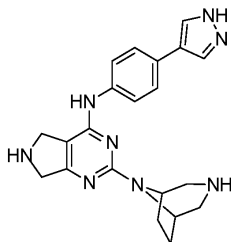
Реакцию проводили, следуя общему протоколу A. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде грязно-белого твердого вещества (38%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 9,49 (с, 2H), 9,21 (с, 1H), 9,16-9,14 (м, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,55-7,50 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,36-4,28 (м, 4H), 3,22-3,12 (м, 4H), 2,08-2,00 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 363,2 (M+H).

Пример 276.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-дiazабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-

d]пиримидин-4-амин

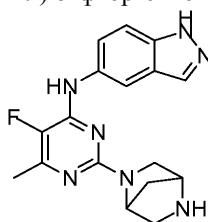


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-д]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (28%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,55 (с, 2H), 9,23-9,12 (м, 2H), 8,91 (с, 1H), 8,01 (с, 2H), 7,66-7,52 (м, 4H), 4,69 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 4,29 (с, 2H), 3,23-3,013 (м, 4H), 2,07-2,02 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 389,3 (M+H).

Пример 277.

N-(2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

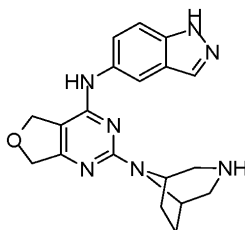


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фтор-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (59%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,04 (шир. с, 1H), 9,41 (шир. с, 1H), 9,04 (шир. с, 1H), 8,59 (шир. с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,63 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,49 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,78 (м, 1H), 4,44 (м, 1H), 3,66-3,63 (м, 1H), 3,56-3,53 (м, 1H), 3,29-3,24 (м, 2H), 2,26-2,25 (м, 3H), 2,13-2,10 (м, 1H), 1,89-1,86 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 340,1 (M+H).

Пример 278.

2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-д]пиримидин-4-амин

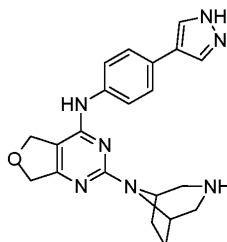


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-д]пиримидин-4-амин в виде красного твердого вещества (17%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,00 (шир. с, 1H), 9,14 (с, 1H), 9,05-9,02 (м, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,51 (с, 2H), 4,89 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,65 (м, 2H), 3,18 (м, 4H), 2,10-2,00 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 364,1 (M+H).

Пример 279.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-д]пиримидин-4-амин



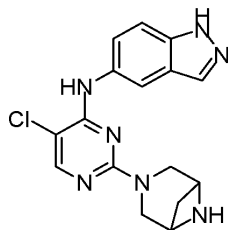
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-

фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (86%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,06-8,99 (м, 2H), 8,81 (шир. с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 2H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 2H), 4,95 (с, 2H), 4,76 (с, 2H), 4,68 (м, 2H), 3,19-3,18 (м, 4H), 2,14-2,01 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 390,1 (M+H).

Пример 280.

N-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

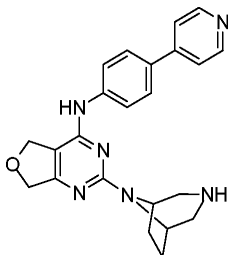


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (77%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,06 (с, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,10 (с, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,65 (дд, J=8,8 Гц, 1,6 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,81-3,75 (м, 4H), 2,68-2,63 (м, 1H), 1,56 (д, J=8,0 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 342,0 (M+H).

Пример 281.

2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин

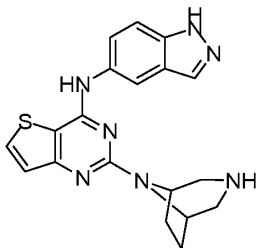


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого вещества (27%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36 (с, 1H), 9,09 (м, 1H), 8,87 (м, 1H), 8,82 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,16 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,03 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,01 (с, 2H), 4,78 (с, 2H), 4,72 (м, 2H), 3,19 (м, 4H), 2,13-2,03 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 401,1 (M+H).

Пример 282.

2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин

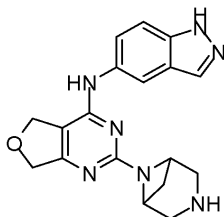


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,15 (с, 1H), 10,15 (с, 1H), 9,14 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,15-8,09 (м, 2H), 7,99 (с, 1H), 7,58 (с, 2H), 7,25 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,72 (с, 2H), 3,29-3,21 (м, 4H), 2,14-2,04 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 378,1 (M+H).

Пример 283.

2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин

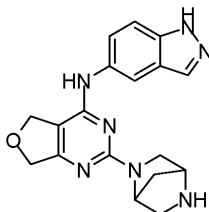


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,07 (с, 1H), 9,30-9,23 (м, 2H), 8,53 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,50 (с, 2H), 4,90 (м, 2H), 4,77 (м, 2H), 4,37 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,34-3,33 (м, 2H), 2,80-2,75 (м, 1H), 1,89 (д, $J=9,6$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 350,1 (M+H).

Пример 284.

2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин

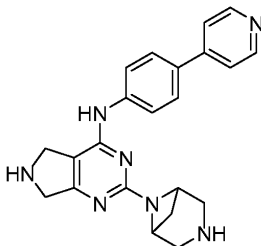


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (30%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01 (с, 1H), 9,12 (с, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,13-8,04 (м, 2H), 7,56-7,49 (м, 2H), 4,89-4,85 (м, 3H), 4,78-4,75 (м, 2H), 4,47 (с, 1H), 3,71-3,59 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 2H), 2,13 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,90 (д, $J=10,8$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 350,1 (M+H).

Пример 292.

2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин

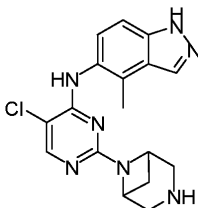


Реакцию проводили, следуя общему протоколу Г. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (16%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,76 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 8,24 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 8,01 (м, 4H), 4,68-4,57 (м, 4H), 4,45 (с, 2H), 3,94 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,47 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,05-2,99 (м, 1H), 1,97 (д, $J=6,0$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 386,0 (M+H).

Пример 293.

N-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-4-метил-1H-индазол-5-амин

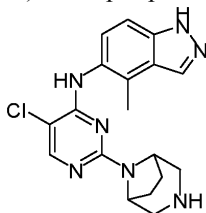


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-4-метил-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (16%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,25-8,05 (м, 2H), 7,42-7,40 (м, 1H), 7,29 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,29 (м, 2H), 3,70-3,68 (м, 2H), 3,31 (м, 2H), 2,86 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 1,80-1,78 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 356,3 (M+H).

Пример 294.

N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-4-метил-1H-индазол-5-амин

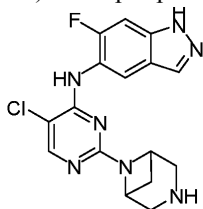


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-4-метил-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (22%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19-8,10 (м, 2H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 4,51 (м, 2H), 3,26 (м, 2H), 3,18-3,15 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,16-2,15 (м, 2H), 2,00-1,98 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 370,1 (M+H).

Пример 295.

N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индазол-5-амин

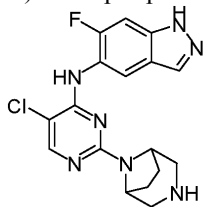


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (45%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,15-8,11 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,32 (м, 1H), 3,77 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,38-3,30 (м, 2H), 2,90-2,85 (м, 1H), 1,85-1,82 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 360,1 (M+H).

Пример 296.

N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индазол-5-амин

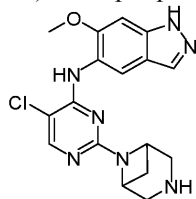


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-фтор-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (45%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,12 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,90 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,56 (м, 2H), 3,32-3,26 (м, 2H), 3,19-3,12 (м, 2H), 2,25-2,10 (м, 2H), 2,00-1,92 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 374,1 (M+H).

Пример 297.

N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-амин



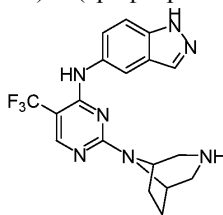
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-дизабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (53%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,42-8,27 (м, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,11 (с, 1H), 4,52 (м, 2H), 4,04-3,96 (м, 3H), 3,83 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,46 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,03-2,88 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H).

МС (ЭР+) m/e 372,0 (M+H).

Пример 298.

N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

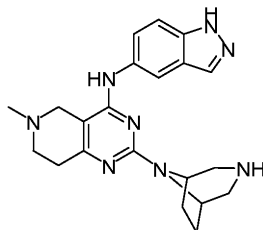


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде бесцветной смолы (53%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,10 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,83 (м, 2H), 8,33 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 4,79-4,74 (м, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,12 (м, 4H), 2,00-1,95 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 390,1 (M+H).

Пример 299.

2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

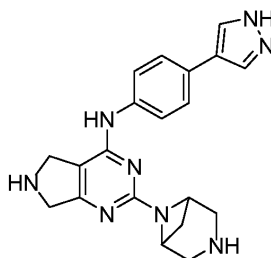


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (3%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,69 (шир. с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,06-8,99 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,54-7,49 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,19-3,12 (м, 4H), 3,01-2,83 (м, 5H), 2,07-1,98 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 391,4 (M+H).

Пример 300.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин

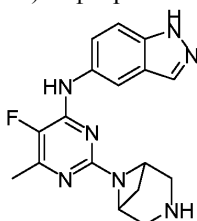


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде серого твердого вещества (4%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,97 (с, 2H), 7,66 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,53-4,51 (м, 4H), 4,41 (с, 2H), 3,90 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,42 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,01-2,96 (м, 1H), 1,92 (д, J=10,0 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 371,4 (M+H).

Пример 301.

N-(2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-фтор-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



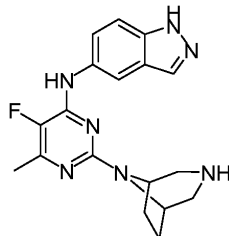
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-

фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-фтор-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде оранжевого твердого вещества (23%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 4,56 (м, 2H), 3,87 (д, $J=13,2$ Гц, 2H), 3,46 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,04-2,98 (м, 1H), 2,41 (д, $J=2,8$ Гц, 3H), 1,91 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 340,0 (M+H).

Пример 302.

N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фтор-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

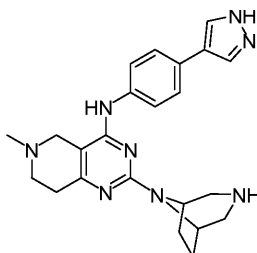


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фтор-6-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде розового твердого вещества (5%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,0 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 9,07-9,04 (м, 1H), 8,85-8,84 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,60 (дд, $J=9,2$, 2,0 Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 3,17-3,16 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,09-1,98 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 354,3 (M+H).

Пример 303.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин

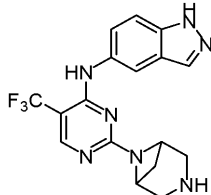


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[4,3-d]пиримидин-4-амин в виде розового твердого вещества (23%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,93 (с, 2H), 7,59 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,53 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,63 (м, 2H), 3,48 (с, 2H), 3,15-2,88 (м, 2H), 2,85-2,78 (м, 6H), 2,59 (с, 3H), 2,10-1,97 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 417,3 (M+H).

Пример 304.

N-(2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

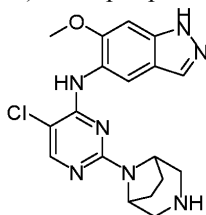


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (52%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,07 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,50-7,48 (м, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 4,38 (с, 1H), 4,05 (с, 1H), 3,56 (м, 2H), 3,29 (м, 2H), 2,72-2,67 (м, 1H), 1,78 (д, $J=9,6$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 376,1 (M+H).

Пример 305.

N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-амин

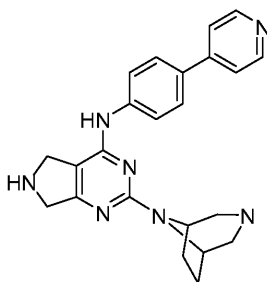


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-метокси-1H-индазол-5-амин в виде розового твердого вещества (40%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,28 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,43 (м, 2H), 3,99 (с, 3H), 3,39-3,32 (м, 2H), 3,29-3,21 (м, 2H), 2,35-2,22 (м, 2H), 2,15-2,01 (м, 2H). MS (ES⁺) m/e 386,0 (M+H).

Пример 306.

[2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин

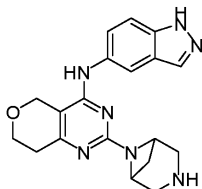


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (10%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,76 (с, 2H), 9,57 (с, 1H), 9,43 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,85 (д, J=6,4 Гц, 2H), 8,22 (д, J=6,8 Гц, 2H), 8,06 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 2H), 4,73 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,25-3,16 (м, 4H), 2,09-2,06 (м, 4H). MS (ЭР⁺) m/e 400,3 (M+H).

Пример 307.

2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин

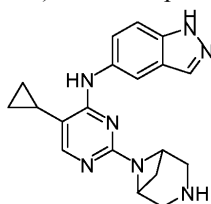


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (30%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,12 (с, 1H), 9,44 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,55-7,53 (м, 1H), 7,548-7,46 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,43 (с, 2H), 3,94 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,68 (д, J=12,4 Гц, 2H), 3,39 (д, J=9,6 Гц, 2H), 2,81-2,73 (м, 3H), 1,87 (д, J=9,6 Гц, 1H). MS (ЭР⁺) m/e 364,1 (M+H).

Пример 308.

N-(2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-циклопропилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



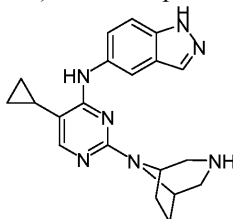
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,6-диазабикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5-циклопропилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (9%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,19 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 9,52 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,12 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,78 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,59-7,51 (м, 2H), 4,46 (м, 2H), 3,65 (м, 2H), 3,42 (д, J=10,4 Гц, 2H),

2,85-2,81 (м, 1H), 1,87 (д, J=10,4 Гц, 1H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,04-0,99 (м, 2H), 0,73-0,69 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 348,0 (M+H).

Пример 309.

N-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-циклопропилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

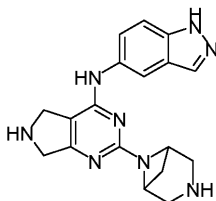


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-циклопропилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (8%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,18 (с, 1H), 9,78 (с, 1H), 9,38 (с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,22-3,20 (м, 4H), 2,01-2,00 (м, 4H), 1,83-1,76 (м, 1H), 1,03-0,99 (м, 2H), 0,71-0,67 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 362,1 (M+H).

Пример 310.

2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин

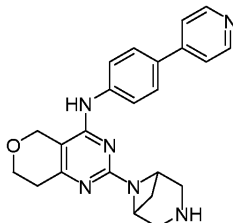


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде коричневого твердого вещества (17%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,07 (с, 1H), 9,59-9,40 (м, 3H), 9,24 (1, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,09-8,06 (м, 2H), 7,53-7,48 (м, 2H), 4,36-4,29 (м, 6H), 3,35 (м, 2H), 2,78-2,75 (м, 1H), 1,89 (д, J=9,2 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 349,1 (M+H).

Пример 311.

2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин

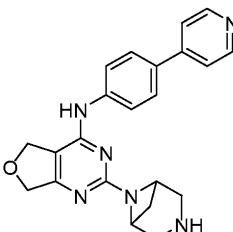


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин в виде желтого твердого вещества (30%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,56-8,54 (м, 2H), 8,38 (с, 1H), 7,83-7,77 (м, 2H), 7,75-7,71 (м, 4H), 4,66 (с, 2H), 4,48-4,46 (м, 2H), 4,02-3,99 (м, 2H), 3,87 (д, J=12,8 Гц, 2H), 3,37-3,33 (м, 2H), 2,96-2,90 (м, 1H), 2,75-2,73 (м, 2H), 1,88 (д, J=9,6 Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 401,1 (M+H).

Пример 312.

2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-5,7-дигидрофурано[3,4-d]пиримидин-4-амин



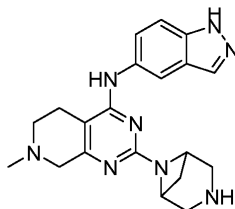
Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-

фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(4-(пиридин-4-ил)фенил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде грязно-белого вещества (28%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,53 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 7,93-7,90 (м, 2H), 7,75-7,71 (м, 4H), 5,02 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,38 (д, $J=4$ Гц, 2H), 3,57 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,89 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 2,78-2,73 (м, 1H), 1,85 (д, $J=8,4$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 387,0 (M+H).

Пример 313.

2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин

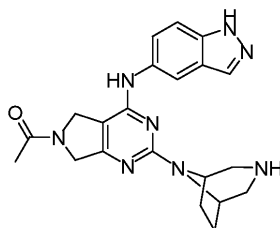


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)-7-метил-5,6,7,8-тетрагидропиридо[3,4-d]пиримидин-4-амин в виде грязно-белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,01 (с, 1H), 10,64-10,26 (м, 1H), 9,29 (с, 1H), 8,72-8,66 (м, 2H), 8,05-8,01 (м, 2H), 7,55-7,48 (м, 2H), 4,27-4,13 (м, 4H), 3,85-3,75 (м, 2H), 3,69-3,66 (м, 2H), 3,32 (с, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,85 (м, 2H), 2,74-2,71 (м, 1H), 1,85 (д, $J=9,6$ Гц, 1H). МС (ЭР+) m/e 377,1 (M+H).

Пример 314.

1-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)этан-1-он

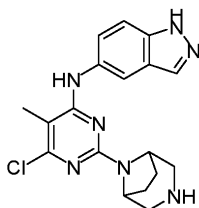


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 1-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5,7-дигидро-6H-пирроло[3,4-d]пиримидин-6-ил)этан-1-она в виде розового твердого вещества (33%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,00 (шир. с, 1H), 9,15-9,09 (м, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,06-8,03 (м, 2H), 7,59-7,55 (м, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 4,66-4,62 (м, 4H), 4,47 (с, 1H), 4,37 (с, 1H), 3,18 (м, 4H), 2,08-1,99 (м, 7H). МС (ЭР+) m/e 405,2 (M+H).

Пример 315.

N-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

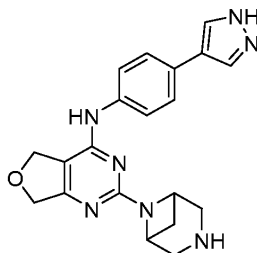


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-хлор-5-метилпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (42%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,00 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 4,35 (с, 2H), 2,94 (д, $J=11,6$ Гц, 2H), 2,75 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 2,19 (с, 3H), 1,91-1,81 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 370,2 (M+H).

Пример 316.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амин

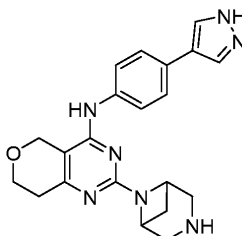


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-5,7-дигидрофуоро[3,4-d]пиримидин-4-амина в виде грязно-белого твердого вещества (55%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,26 (с, 1H), 9,09 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,00 (с, 2H), 7,67 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,55 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 4,96 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,38-4,36 (м, 2H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,34 (м, 2H), 2,80-2,76 (м, 1H) 1,90-1,88 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 376,1 (M+H).

Пример 317.

N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амин

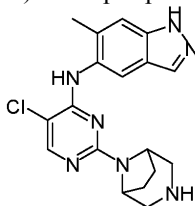


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(3,6-диазабицикло[3.1.1]гептан-6-ил)-7,8-дигидро-5H-пирано[4,3-d]пиримидин-4-амина в виде грязно-белого твердого вещества (48%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,55 (с, 1H), 9,28 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,04 (с, 2H), 7,63-7,54 (м, 4H), 4,60-4,51 (м, 4H), 3,94 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,72-3,69 (м, 2H), 3,45-3,42 (м, 2H), 2,87-2,81 (м, 1H), 2,73 (м, 2H), 1,92-1,90 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 390,1 (M+H).

Пример 318.

N-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индазол-5-амин

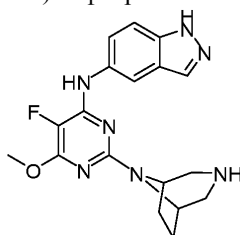


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-6-метил-1H-индазол-5-амина в виде белого твердого вещества (27%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,24-3,21 (м, 2H), 3,14-3,11 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 2,18-2,15 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 370,1 (M+H).

Пример 319.

N-(2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фтор-6-метокси-пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



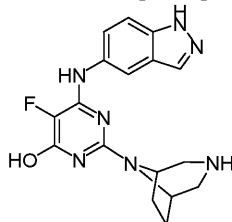
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-

фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фтор-6-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде грязно-белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,97 (шир. с, 1H), 9,15 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,57 (м, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,18 (м, 4H), 2,07-1,99 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 370,1 (M+H).

Пример 320.

6-((1H-индазол-5-ил)амино)-2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ол

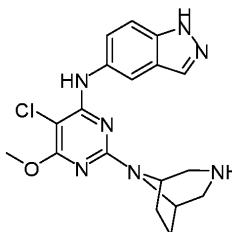


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 6-((1H-индазол-5-ил)амино)-2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фторпиримидин-4-ола в виде грязно-белого твердого вещества (32%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,01 (с, 1H), 11,28 (с, 1H), 9,12 (с, 1H), 8,90 (с, 2H), 8,01 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 4,55 (м, 2H), 3,27-3,13 (м, 4H), 2,09-1,96 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 356,2 (M+H).

Пример 321.

N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлор-6-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

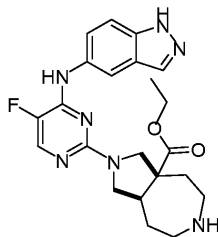


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлор-6-метоксипиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина в виде коричневого твердого вещества (41%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,02 (шир. с, 1H), 9,02 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 8,80 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,85 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,53-7,46 (м, 2H), 4,52 (м, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,21-3,13 (м, 4H), 2,06-1,96 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 386,3 (M+H).

Пример 322.

Этил (3aR,8aR)-2-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-3a(1H)-карбоксилат

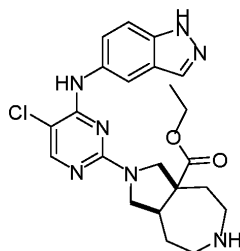


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением этил (3aR,8aR)-2-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-3a(1H)-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,10-8,09 (м, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,00 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,65-7,57 (м, 2H), 4,25-4,18 (м, 3H), 3,93-3,87 (м, 1H), 3,51-3,45 (м, 4H), 3,25-3,11 (м, 3H), 2,51-2,45 (м, 1H), 2,14-1,99 (м, 3H), 1,25 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 440,2 (M+H).

Пример 323.

Этил (3aR,8aR)-2-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-3a(1H)-карбоксилат

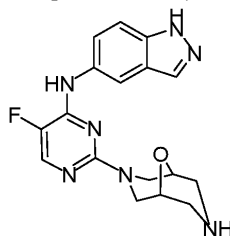


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением этил (3aR,8aR)-2-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)октагидропирроло[3,4-d]азепин-3a(1H)-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (25%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 4,26-4,11 (м, 3H), 3,87 (дд, $J=11,2, 8,0$ Гц, 1H), 3,49-3,41 (м, 3H), 3,22-3,09 (м, 4H), 2,45 (дд, $J=16,0, 6,8$ Гц, 1H), 2,14-1,97 (м, 3H), 1,23 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 456,2 (M+H).

Пример 324.

N-(2-((1,5)-9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

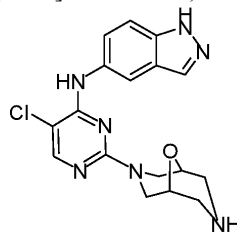


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((1,5)-9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (28%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06-8,05 (м, 2H), 8,02 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 4,33 (д, $J=13,6$ Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,53-3,43 (м, 3H), 3,41-3,30 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 356,3 (M+H).

Пример 325.

N-(2-((1,5)-9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

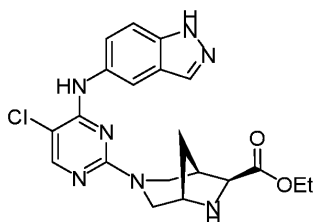


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-((1,5)-9-окса-3,7-дизабицикло[3.3.1]нонан-3-ил)-5-хлорпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,02 (с, 1H), 9,05 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,05-7,99 (м, 3H), 7,64 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,26 (д, $J=13,3$ Гц, 2H), 4,20 (шир. с, 2H), 3,34-3,28 (м, 4H), 3,21-3,18 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 372,1 (M+H).

Пример 326.

Этил 3-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-7-карбоксилат



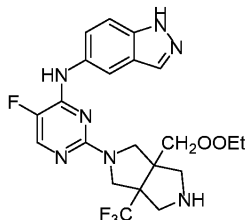
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением этил 3-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-

ил)-3,6-диазабицикло[3.2.1]октан-7-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (23%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,06 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,95-7,94 (м, 1H), 7,56 (м, 2H), 4,60 (дд, $J=14,0, 3,2$ Гц, 1H), 4,50-4,45 (м, 2H), 4,19 (с, 1H), 4,09-3,95 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,19-3,04 (м, 2H), 2,23 (с, 2H), 0,86 (м, 3H). МС (ЭР^+) m/e 428,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 328.

N-(2-(3а-((этилперокси)метил)-6а-(трифторметил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

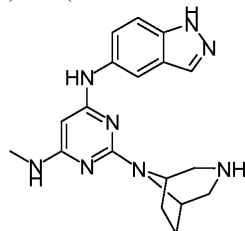


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3а-((этилперокси)метил)-6а-(трифторметил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 8,02 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,62 (дд, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,57 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,33-4,27 (м, 3H), 4,15 (д, $J=12,8$ Гц, 2H), 3,99 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 3,94 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 3,92-3,89 (м, 1H), 3,89-3,82 (м, 1H), 3,66 (д, $J=12,8$ Гц, 1H), 1,30 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР^+) m/e 480,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 329.

2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N⁴-(1H-индазол-5-ил)-N⁶-метилпиримидин-4,6-диамин

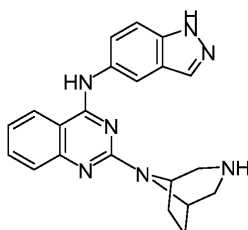


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N⁴-(1H-индазол-5-ил)-N⁶-метилпиримидин-4,6-диамина в виде желтого твердого вещества (2%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,00 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,50 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,34 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 3,21 (м, 4H), 2,74 (с, 3H), 2,11-2,00 (м, 4H). МС (ЭР^+) m/e 351,2 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 330.

2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)хиназолин-4-амин

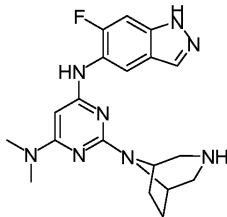


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N-(1H-индазол-5-ил)хиназолин-4-амин в виде желтого твердого вещества (42%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 13,05 (шир. с, 1H), 9,74 (с, 1H), 8,37 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 8,23 (с, 2H), 8,09-8,08 (м, 2H), 7,70 (д, $J=9,2, 2,0$ Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,55 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26 (т, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,12-3,00 (м, 4H), 2,07 (м, 4H). МС (ЭР^+) m/e 372,4 ($\text{M}+\text{H}$).

Пример 331.

2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N⁴-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-N⁶,N⁶-диметилпиримидин-4,6-диамин

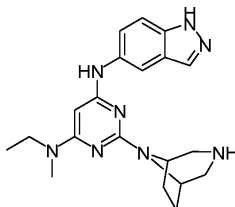


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N⁴-(6-фтор-1H-индазол-5-ил)-N⁶,N⁶-диметилпиримидин-4,6-диамина в виде белого твердого вещества (29%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,11 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 4,62 (с, 2H), 3,15 (м, 4H), 2,95 (с, 6H), 2,10-1,90 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 383,3 (M+H).

Пример 332.

2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N⁴-этил-N⁶-(1H-индазол-5-ил)-N⁴-метилпиримидин-4,6-диамин

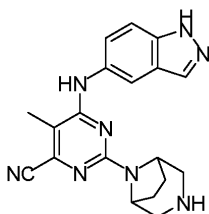


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-N⁴-этил-N⁶-(1H-индазол-5-ил)-N⁴-метилпиримидин-4,6-диамина в виде желтого твердого вещества (10%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,92 (шир. с, 1H), 8,87 (с, 2H), 8,72 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,46 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,28 (м, 1H), 4,67 (м, 2H), 3,47 (м, 2H), 3,18 (м, 4H), 2,91 (с, 3H), 2,09-1,98 (м, 4H), 1,05 (т, J=6,8 Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 379,3 (M+H).

Пример 333.

6-((1H-индазол-5-ил)амино)-2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-метилпиримидин-4-карбонитрил

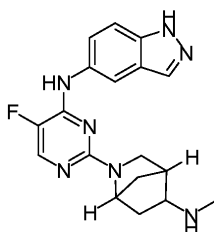


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 6-((1H-индазол-5-ил)амино)-2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-метилпиримидин-4-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (4%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (с, 1H), 9,02 (с, 2H), 8,79 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,56-7,51 (м, 2H), 4,51 (м, 2H), 3,14 (м, 4H), 2,32 (с, 3H), 2,08-1,95 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 361,3 (M+H).

Пример 334.

N-(5-фтор-2-(5-(метиламино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин



Этап 1. Раствор N-(2-хлор-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амина (1 экв.), трет-бутил (2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)карбаматамина (1 экв.) и ДИПЭА (2 экв.) в ДМСО перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением

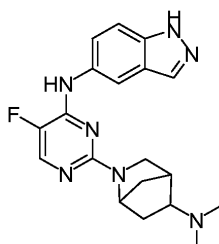
воды, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил (2-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)карбамата в виде желтого масла (выход 98%).

Этап 2. В раствор трет-бутил (2-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-5-ил)карбамата (1 экв.) в ТГФ добавляли ЛАГ (2 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 19 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и развели H_2O (1 мл), 15% водным NaOH (1 мл) и H_2O (3 мл). Полученную в результате смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(5-фтор-2-(5-(метиламино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде желтого твердого вещества (12%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,11 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,97 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,65-7,56 (м, 2H), 4,60 (с, 1H), 3,77-3,69 (м, 1H), 3,67-3,61 (м, 1H), 3,60-3,54 (м, 1H), 3,11 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 2,34-2,28 (м, 1H), 2,04-2,01 (м, 1H), 1,90-1,87 (м, 1H), 1,74-1,68 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 354,4 (M+H).

Пример 335.

N-(2-(5-(диметиламино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

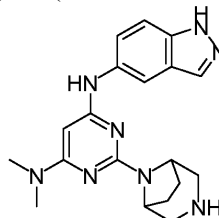


Реакцию проводили, следуя общему протоколу F. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(5-(диметиламино)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-5-фторпиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (8%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,24 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,76 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,49 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,47 (с, 1H), 3,62 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 3,37 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 2,74 (с, 1H), 2,51-2,43 (м, 1H), 2,19 (с, 6H), 2,01-1,95 (м, 1H), 1,81 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 1,70 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 1,44-1,40 (м, 1H). МС (ЭР+) m/e 368,3 (M+H).

Пример 336.

2-(3,8-диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N⁴-(1H-индазол-5-ил)-N⁶,N⁶-диметилпиримидин-4,6-диамин

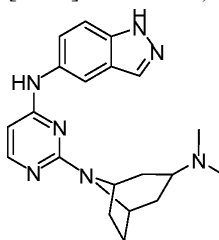


Реакцию проводили, следуя общему протоколу A. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-д)диазабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-N⁴-(1H-индазол-5-ил)-N⁶,N⁶-диметилпиримидин-4,6-диамина в виде желтого твердого вещества (33%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,99 (шир. с, 1H), 9,13 (с, 2H), 8,88 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,49-7,36 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 4,71 (с, 2H), 3,20 (м, 4H), 2,97 (с, 6H), 2,16-1,94 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 365,3 (M+H).

Пример 337.

N-(2-(3-(диметиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

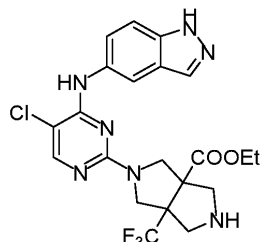


Реакцию проводили, следуя общему протоколу F. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3-(диметиламино)-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-ил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (10%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,09 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,83 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,53-7,47 (м, 2H), 6,03 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 2,84-2,76 (м, 1H), 2,23 (с, 6H), 2,12-2,01 (м, 2H), 1,91-1,81 (м, 4H), 1,79-1,70 (м, 2H). МС (ЭР+) m/e 364,3 (M+H).

Пример 338.

Этил 2-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)-6а-(трифторметил)гексагидропирроло-[3,4-с]пиррол-3а(1H)-карбоксилат

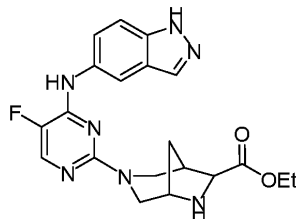


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением этил 2-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-хлорпиримидин-2-ил)-6а-(трифторметил)гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-3а(1H)-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (38%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,06 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,59-7,54 (м, 2H), 4,30-4,25 (м, 3H), 4,12-4,09 (м, 2H), 3,93-3,79 (м, 4H), 3,62-3,60 (м, 1H), 1,28 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 496,2 (M+H).

Пример 339.

Этил 3-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-7-карбоксилат

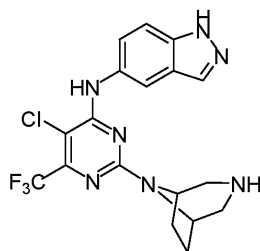


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением этил 3-(4-((1H-индазол-5-ил)амино)-5-фторпиримидин-2-ил)-3,6-дизабицикло[3.2.1]октан-7-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (30%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,07 (с, 1H), 8,05-8,02 (м, 1H), 7,97 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 7,62-7,56 (м, 2H), 4,56-4,43 (м, 3H), 4,24 (с, 1H), 4,08-3,98 (м, 1H), 3,71 (с, 1H), 3,26 (м, 1H), 3,19 (м, 1H), 3,08 (м, 1H), 2,25 (с, 2H), 0,85 (т, $J=5,6$ Гц, 3H). МС (ЭР+) m/e 412,2 (M+H).

Пример 340.

N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

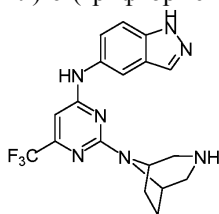


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (41%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,11 (с, 1H), 9,49 (с, 1H), 8,91 (с, 2H), 8,08 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,53 (с, 2H), 4,49 (м, 2H), 3,22-3,13 (м, 4H), 2,09-1,95 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 424,1 (M+H).

Пример 341.

N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин

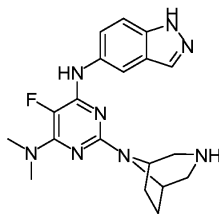


Раствор N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлор-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин (1 экв.) и 10% Pd на углеводе в MeOH перемешивали при 50°C в течение 39 ч в атмосфере H₂ (50 фунт/кв. дюйм). Реакционную смесь фильтровали через целитовый фильтр, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH и добавляли 10% Pd на углеводе, а затем - HCl (36% чистоты). Реакционную смесь фильтровали через целитовый фильтр, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-(трифторметил)пиримидин-4-ил)-1H-индазол-5-амин в виде белого твердого вещества (41%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,03 (с, 1H), 9,73 (с, 1H), 8,27 (с, 2H), 8,09 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,54-7,46 (м, 2H), 6,34 (с, 1H), 4,51 (м, 2H), 2,89-2,67 (м, 4H), 2,00-1,92 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 390,3 (M+H).

Пример 342.

Этил 2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фтор-N⁴-(1H-индазол-5-ил)-N⁶,N⁶-диметилпиримидин-4,6-диамин

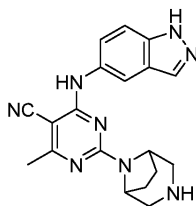


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением этил 2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-фтор-N⁴-(1H-индазол-5-ил)-N⁶,N⁶-диметилпиримидин-4,6-диамина в виде белого твердого вещества (30%).

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,56 (дд, J=8,8, 1,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,15-3,12 (м, 8H), 2,74 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,09-1,90 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 383,4 (M+H).

Пример 343.

4-((1H-индазол-5-ил)амино)-2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-метилпиримидин-5-карбонитрил

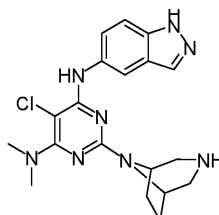


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 4-((1H-индазол-5-ил)амино)-2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-6-метилпиримидин-5-карбонитрила в виде белого твердого вещества (30%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 13,01 (с, 1H), 9,40 (с, 1H), 9,08 (с, 1H), 8,84 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,51-7,47 (м, 2H), 4,80 (м, 1H), 4,45 (м, 1H), 3,17 (м, 4H), 2,41 (с, 3H), 2,03-1,96 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 361,3 (M+H).

Пример 344.

2-(3,8-диазабикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлор-N⁴-(1H-индазол-5-ил)-N⁶,N⁶-диметилпиримидин-4,6-диамин



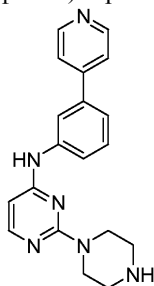
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-

фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,8-дизабицикло[3.2.1]октан-8-ил)-5-хлор-N⁴-(1H-индазол-5-ил)-N⁶,N⁶-диметилпиримидин-4,6-диамина в виде коричневого твердого вещества (9%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,94 (шир. с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 4,34 (с, 2H), 2,99 (с, 6H), 2,94-2,87 (м, 2H), 2,66-2,64 (м, 2H), 1,92-1,78 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 399,1 (M+H).

Пример 345.

2-(пиперазин-1-ил)-N-(3-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амин

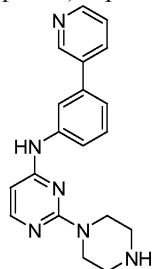


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(пиперазин-1-ил)-N-(3-(пиридин-4-ил)фенил)пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (33%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,17 (с, 1H), 9,49 (с, 2H), 8,94 (д, J=6,0 Гц, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (д, J=5,6 Гц, 2H), 8,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,86 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 6,55 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,02 (с, 4H), 3,25 (с, 4H). МС (ЭР+) m/e 333,0 (M+H).

Пример 346.

2-(пиперазин-1-ил)-N-(3-(пиридин-3-ил)фенил)пиримидин-4-амин

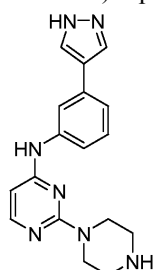


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(пиперазин-1-ил)-N-(3-(пиридин-3-ил)фенил)пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (35%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,42 (с, 1H), 9,64 (с, 2H), 9,11 (с, 1H), 8,85 (с, 1H), 8,59 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,98 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,79 (с, 1H), 7,69-7,58 (м, 2H), 6,63 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,06 (с, 4H), 3,26 (с, 4H). МС (ЭР+) m/e 333,2 (M+H).

Пример 347.

N-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин

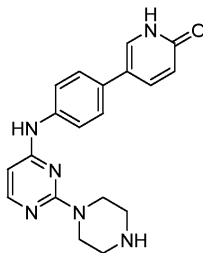


Реакцию проводили, следуя общему протоколу G. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(3-(1H-пиразол-4-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (18%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,98-7,88 (м, 3H), 7,37-7,18 (м, 3H), 6,04 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 4H), 2,73 (с, 4H). МС (ЭР+) m/e 322,2 (M+H).

Пример 349.

5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиридин-2(1H)-он



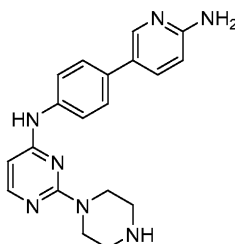
Этап 1. В раствор трет-бутил 4-(4-((4-бромфенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) и соединения (6-метоксипиридин-3-ил)бороновой кислоты (1 экв.) в диоксане и H₂O добавляли Pd(dppf)Cl₂ (84,15 мг) и K₃PO₄ (732,33 мг) в атмосфере N₂ при 23°C. Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Этап 2: 4. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(6-метоксипиридин-3-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в HBr перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (53%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,29 (с, 1H), 7,92 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=9,6, 2,4 Гц, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,66 (с, 2H), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,41 (д, J=9,2 Гц, 1H), 6,02 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,62 (шир. с, 4H), 2,72 (шир. с, 4H). МС (ЭР+) m/e 349,2 (M+H).

Пример 350.

N-(4-(6-аминопиридин-3-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



Этап 1. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-бромфенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.), KOAc (3 экв.), B(Pin)₂ (1,5 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (0,1 экв.) в диоксане перемешивали при 100°C в атмосфере N₂ в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

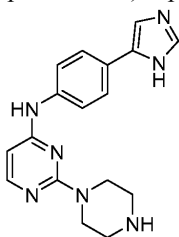
Этап 2. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.), 5-бромпиридин-2-амин (0,1 экв.), Pd(PPh₃)₄ (0,1 экв.), K₃PO₄ (3 экв.) в ДХЭ и H₂O перемешивали при 140°C при микроволновом облучении в течение 20 мин. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na₂SO₄, фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(6-аминопиридин-3-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Этап 3. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(6-аминопиридин-3-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в смеси HCl и метанола перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(6-аминопиридин-3-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,26 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,92 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,69 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,67 (д, J=8,8 Гц, 2H), 7,51 (д, J=8,8 Гц, 2H), 6,51 (д, J=5,6 Гц, 1H), 6,03 (д, J=6,0 Гц, 1H), 3,63 (т, J=4,4 Гц, 4H), 2,73 (т, J=4,4 Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 348,0 (M+H).

Пример 351.

N-(4-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



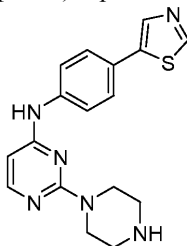
Этап 1. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.), K_3PO_4 (2 экв.), 4-бром-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазола (1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 экв.) в диоксане перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Этап 2. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-имидазол-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в 6 М HCl перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-имидазол-5-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (57%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,07 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 7,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,67-7,61 (м, 5H), 7,51 (с, 1H), 6,03 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,64 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,75 (т, $J=4,8$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 322,2 (M+H).

Пример 353.

2-(пиперазин-1-ил)-N-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиримидин-4-амин



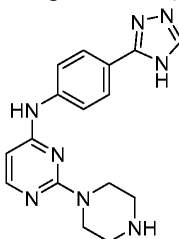
Этап 1. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.), K_3PO_4 (2 экв.), 5-бромтиазола (1 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,1 экв.) в диоксане и воде перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(тиазол-5-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Этап 2. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(тиазол-5-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в смеси ТФУ/ДХМ перемешивали при 20°C в течение 2 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 2-(пиперазин-1-ил)-N-(4-(тиазол-5-ил)фенил)пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (53%).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,42 (с, 1H), 9,02 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,96 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,64 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,05 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,64 (т, $J=4,8$ Гц, 4H), 2,74 (т, $J=4,8$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 339,0 (M+H).

Пример 354.

N-(4-(4H-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



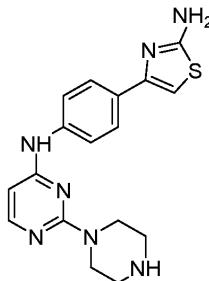
Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-

фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(4Н-1,2,4-триазол-3-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (50%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,44 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,97-7,93 (м, 3Н), 7,76 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,07 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 3,64 (шир. с, 4Н), 2,74 (шир. с, 4Н). МС (ЭР+) m/e 323,1 (М+Н).

Пример 355.

4-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)тиазол-2-амин

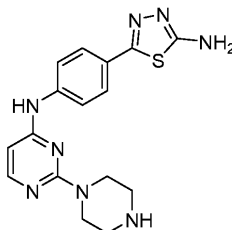


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)тиазол-2-амин в виде белого твердого вещества (51%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,27 (с, 1Н), 7,92 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 7,73 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,62 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 6,98 (с, 2Н), 6,87 (с, 1Н), 6,03 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 3,63 (т, $J=4,8$ Гц, 4Н), 2,74 (т, $J=4,8$ Гц, 4Н). МС (ЭР+) m/e 354,1 (М+Н).

Пример 356.

5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин

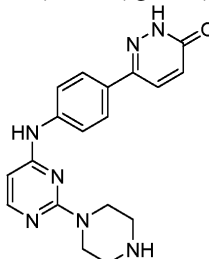


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин в виде белого твердого вещества (23%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,59 (с, 1Н), 8,25 (с, 2Н), 8,00 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 7,74 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,70 (д, $J=8,8$ Гц, 2Н), 7,31 (с, 2Н), 6,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 3,81 (т, $J=4,8$ Гц, 4Н), 3,00 (т, $J=4,8$ Гц, 4Н). МС (ЭР+) m/e 355,1 (М+Н).

Пример 357.

6-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиридазин-3(2Н)-он



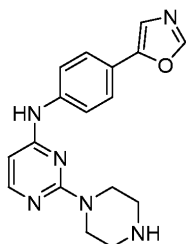
Этап 1. В раствор трет-бутил 4-(4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)-пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) и соединения 3-хлор-6-метоксипиридазина (1 экв.) в ДМФ и H_2O добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,1 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) в атмосфере N_2 при 23°C . Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc . Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(6-метоксипиридазин-3-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Этап 2. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(6-метоксипиридазин-3-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в хлористоводородной кислоте перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 6-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиридазин-3(2Н)-она в виде желтого твердого вещества (8%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,44 (с, 1H), 8,02 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,95 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 6,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,63 (шир. с, 4H), 2,74 (шир. с, 4H). МС (ЭР+) m/e 350,1 (M+H).

Пример 358.

N-(4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин

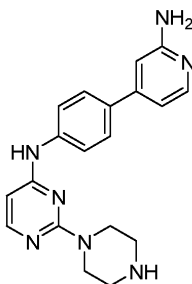


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(оксазол-5-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ 9,45 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,94 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,78-7,72 (м, 2H), 7,69-7,63 (м, 2H), 7,55 (с, 1H), 6,05 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,62 (шир. с, 4H), 2,73 (шир. с, 4H). МС (ЭР+) m/e 323,1 (M+H).

Пример 359.

N-(4-(2-аминопиридин-4-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



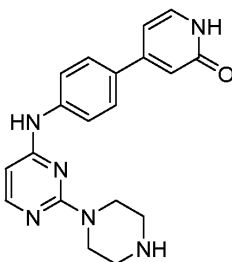
Этап 1. В раствор трет-бутил 4-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) и 4-бромпиридин-2-амина (1 экв.) в диоксане и H_2O добавляли Pd(dppf)Cl_2 (0,1 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) в атмосфере N_2 при 23°C . Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc . Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(2-аминопиридин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Этап 2. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(2-аминопиридин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в хлористоводородной кислоте и этилацетате перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(2-аминопиридин-4-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амина в виде желтого твердого вещества (37%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,91 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=8,8$, 2H), 7,636 (д, $J=8,8$, 2H), 6,89 (дд, $J=6,6$, 1,6 Гц, 1H), 6,83 (с, 1H), 6,11 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,76-3,86 (м, 4H), 2,90-3,02 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 348,1 (M+H).

Пример 360.

4-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиридин-2(1H)-он



Этап 1. В раствор трет-бутил 4-(4-((4-бромфенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) и (2-метоксипиридин-4-ил)бороновой кислоты (1 экв.) в диоксане и H_2O добавляли Pd(dppf)Cl_2 (0,1 экв.) и K_3PO_4 (2 экв.) в атмосфере N_2 при 23°C . Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением

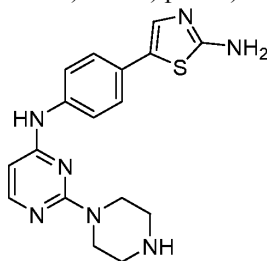
воды, экстрагировали EtOAc. Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Этап 2. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(2-метоксипиридин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в хлористоводородной кислоте перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 4-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (9%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,51 (шир. с, 1H), 7,96 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,67 (д, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,41 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,57 (с, 1H), 6,54 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,08 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,64 (шир. с, 4H), 2,74 (шир. с, 4H). МС (ЭР+) m/e 349,1 (M+H).

Пример 361.

5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)тиазол-2-амин

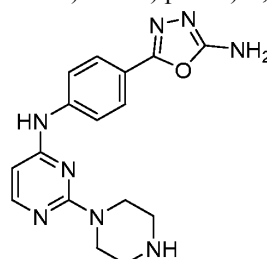


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-тиазол-2-амин в виде желтого твердого вещества (18%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,41 (с, 1H), 8,27 (с, 2H), 7,97 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,38 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,29 (с, 1H), 7,05 (с, 2H), 6,09 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,83 (шир. с, 4H), 3,04 (шир. с, 4H). МС (ЭР+) m/e 354,1 (M+H).

Пример 362.

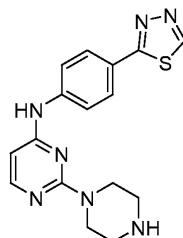
5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин в виде желтого твердого вещества (6%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,54 (с, 1H), 7,98 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,727 (д, $J=8,8$, 2H), 7,13 (с, 2H), 6,08 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,68-3,60 (м, 4H), 2,79-2,70 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 339,2 (M+H).

Пример 363.

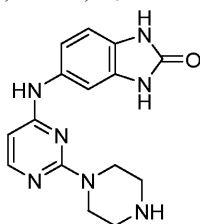


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)фенил)-1,3,4-оксадиазол-2-амин в виде желтого твердого вещества (6%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,54 (с, 1H), 7,98 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,79 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 7,727 (д, $J=8,8$, 2H), 7,13 (с, 2H), 6,08 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,68-3,60 (м, 4H), 2,79-2,70 (м, 4H). МС (ЭР+) m/e 339,2 (M+H).

Пример 364.

5-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-он

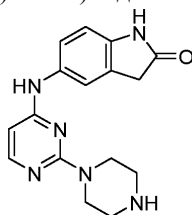


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 5-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)-1,3-дигидро-2H-бензо[d]имидазол-2-она в виде желтого твердого вещества (11%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,64 (с, 1H), 10,45 (с, 1H), 9,03 (с, 1H), 7,86 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 6,97 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,84 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,95 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,60 (т, $J=4,4$ Гц, 4H), 2,68 (т, $J=4,4$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 312,1 (M+H).

Пример 365.

5-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)индолин-2-он

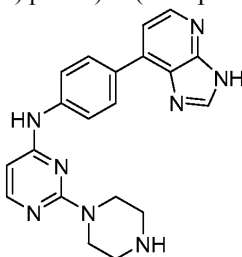


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением 5-((2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)амино)индолин-2-она в виде белого твердого вещества (24%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,28 (с, 1H), 9,00 (с, 1H), 7,86 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,35 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,75 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,93 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,59 (т, $J=4,4$ Гц, 4H), 3,47 (с, 1H), 2,71 (т, $J=4,4$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 311,1 (M+H).

Пример 366.

N-(4-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



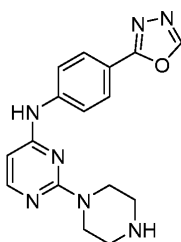
Этап 1. В раствор трет-бутил 4-(4-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) и 7-хлор-3-(4-метоксибензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридина (1 экв.) в диоксане и H_2O добавляли Pd(dppf)Cl_2 (0,1 экв.) и K_2CO_3 (2 экв.) в атмосфере N_2 при 23°C . Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением воды, экстрагировали EtOAc . Объединенные органические вещества сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и удаляли растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле с получением трет-бутил 4-(4-((4-(3-(4-метоксибензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата.

Этап 2. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(3-(4-метоксибензил)-3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в трифторуксусной кислоте и ДХМ перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(3H-имидазо[4,5-b]пиридин-7-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин в виде белого твердого вещества (20%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,48 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,34 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 7,97 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,52 (шир. с, 1H), 6,09 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,66 (шир. с, 4H), 2,75 (шир. с, 4H). МС (ЭР+) m/e 373,1 (M+H).

Пример 367.

N-(4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин

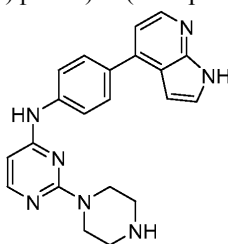


Реакцию проводили, следуя общему протоколу А. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (21%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,72 (с, 1H), 9,27 (с, 1H), 8,27 (шир. с, 1H), 8,02 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,97 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,87 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,14 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,73 (шир. с, 4H), 2,88 (шир. с, 4H). МС (ЭР+) m/z 324,1 (M+H).

Пример 368.

N-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амин



Этап 1. Соединение 4-(4-нитрофенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (1 экв.), порошок Fe (5 экв.) и NH_4Cl (1,2 экв.) в смеси этанол:вода (5/1) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Смесь разводили MeOH, фильтровали, а твердые вещества промывали MeOH. Фильтрат концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc и промывали водой. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением 4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)анилина.

Этап 2. Смесь соединения 4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)анилина (1 экв.), соединения 2,4-дихлорпиримидина (1,3 экв.) и ДИПЭА (2 экв.) в n-BuOH перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали с получением соединения N-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил)-2-хлорпиримидин-4-амина, которое непосредственно использовали на следующем этапе.

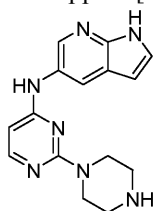
Этап 3. Смесь соединения N-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил)-2-хлорпиримидин-4-амина (1 экв.), трет-бутил пиперазин-1-карбоксилата (1,2 экв.) и ДИПЭА (2 экв.) в ДМФ (10,00 мл) перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением соединения трет-бутил 4-(4-((4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества.

Этап 4. Смесь соединения трет-бутил 4-(4-((4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил)амино)пиримидин-2-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1 экв.) в трифторуксусной кислоте и ДХМ перемешивали при 25°C в течение 2 ч. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(4-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)фенил)-2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-амина в виде белого твердого вещества (14%).

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,23 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 7,93 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,81-7,76 (м, 4H), 7,45 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,73 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,13 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 3,80 (т, $J=5,2$ Гц, 4H), 2,92 (т, $J=5,2$ Гц, 4H). МС (ЭР+) m/e 372,1 (M+H).

Пример 369.

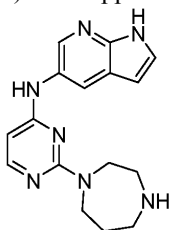
N-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(пиперазин-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амина в виде белого твердого вещества (7%). МС (ЭР+) m/z 296,1 (M+H).

Пример 370.

N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин



Реакцию проводили, следуя общему протоколу С. Конечный остаток очищали методом обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с получением N-(2-(1,4-дiazепан-1-ил)пиримидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-амин в виде белого твердого вещества (9%). МС (ЭР+) m/z 310,1 (M+H).

Пример 371.

Способы.

Определение ингибирующей ROCK активности соединения *in vitro* (анализ Z'-lyte): Рекомбинантные белки ROCK1 (аминокислоты 1-535) и ROCK2 (аминокислоты 1-552) приобретали у ThermoFisher Scientific. Активность соединения определяли с помощью набора киназ Z'-lyte (ThermoFisher Scientific) и рассчитывали IC50.

Определение ингибирующей ROCK активности соединений в клетках A7R5. Клетки линии гладкой мышцы аорты крыс A7R5 высевали при плотности 5000 клеток/лунка в 96-луночные планшеты на 24 ч и после этого обрабатывали 90 мин исследуемыми соединениями. Затем клетки фиксировали и обрабатывали в соответствии с руководством набора для внутриклеточного колориметрического определения методом ИФА (Thermo Scientific).

Анализ клеток NIH3T3 с помощью управляемого промотором Acta2 репортерного гена люциферазы. Создавали линию клеток NIH3T3, стабильно экспрессирующую репортерный ген люциферазы, управляемый промотором человеческого гена ACTA2 (-1000-1 п. о.) (NIH3T3-Acta2-люцифераза). Клетки высевали до конфлюэнтности и обрабатывали исследуемыми соединениями плюс TGFβ1 в течение 24 ч. Затем клетки лизировали и измеряли активность люциферазы, используя набор для люциферазы LightSwitch от Active Motif.

Результаты.

Ингибиторы ROCK по изобретению эффективно ингибировали активность ROCK-киназы *in vitro* и в клетках.

Как проиллюстрировано на фиг. 1a, ROCKi (Kadmon) в концентрации менее 10 наномолей эффективно ингибировали активность обеих изоформ ROCK *in vitro* согласно измерениям с помощью набора Z'-Lyte.

Проводили ИФА-анализ в клетках A7R5. Клетки A7R5 обрабатывали 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений и определяли уровни pMLC (T18/S19), чтобы рассчитать клеточные значения IC50 соединений. Соединения по изобретению давали IC50 в клетках до 100 нМ. См. фиг. 1b.

Клетки A7R5 обрабатывали соединением из примера 192 в течение 90 мин и визуализировали уровни pMLC (T18/S19) методом вестерн-блоттинга. Соединение из примера 192 при 110 нМ эффективно блокировало фосфорилирование мишеней ROCK MLC и MYPT1.

Активность соединений *in vitro* определяли с помощью набора киназ Z'-lyte (ThermoFisher Scientific). Процентный уровень ингибирования рассчитывали путем нормализации значения киназной активности, полученного при обработке 1 мкМ соединения, относительно значения ДМСО-контроля, а затем подставляли в формулу $[1 - (\text{соединение} / \text{ДМСО})] \times 100\%$. IC50 рассчитывали, используя подобранную функцию нелинейной регрессионной кривой программного обеспечения GraphPad Prism и данные по киназной активности, полученные при обработке 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений. IC50 pMLC в клетках рассчитывали, используя данные, полученные в экспериментах с клетками A7R5. Клетки A7R5 обрабатывали 9-точечным 2-кратным серийным разведением соединений и определяли уровни pMLC (T18/S19), чтобы рассчитать клеточные значения IC50 соединений, используя подобранную функцию нелинейной регрессионной кривой программного обеспечения GraphPad Prism. Клетки NIH3T3, стабильно экспрессирующие управляемый промотором ACTA2 ген люциферазы, использовали, чтобы измерить функциональное значение IC50 соединений в отношении ROCK в клетках. Клетки высевали в 96-луночные планшеты до конфлюэнтности и обрабатывали 9-точечным серийным разведением соединений в комбинации с TGFβ1 в течение 24 ч. Измеряли активность люциферазы и рассчитывали IC50 соединений, используя подобранную функцию нелинейной регрессионной кривой программного обеспечения GraphPad Prism.

Экс. №	% инг. ROCK2 @[конц.]	IC50 ROCK2 (нМ)	% инг. ROCK1 @[конц.]	IC50 ROCK1 (нМ)	% инг. pMLC A7R5 @[конц.]	IC50 pMLC (нМ), A7R5	NIH3T3A cta2-luc, IC50 (нМ)
210	0 [3 мкМ]		41,9 [3 мкМ]		73,4 [10 мкМ]	589,0	
202	88,3 [3 мкМ]		88,4 [3 мкМ]		13,8 [10 мкМ]		
40					13,4 [10 мкМ]		
41		> 10000			9,96 [10 мкМ]		
42					9,1 [10 мкМ]		
225	98,3 [3 мкМ]	98	80,9 [3 мкМ]		78,0 [10 мкМ]	532,0	
226					67,7 [10 мкМ]		
227					83,4 [10 мкМ]		
228	100,7 [3 мкМ]	3	98,5 [3 мкМ]	4	83,0 [10 мкМ]	69,0	151
229		77			81,0 [10 мкМ]		
230					16,1 [10 мкМ]		
232	103,7 [3 мкМ]	22	100,1 [3 мкМ]	75	93,0 [10 мкМ]	129,0	
252					65,0 [10 мкМ]	1173,0	
253					41,5 [10 мкМ]		
255					72,0 [10 мкМ]	1355,0	
256					84,5 [10 мкМ]	1557,0	

257					85,6 [10 МКМ]	2072,0	
258					26,0 [10 МКМ]		
224					48,0 [10 МКМ]	3348,0	
3					54,4 [10 МКМ]		
4		139			95,3 [10 МКМ]	312,0	
5	102,3 [3 МКМ]	54	98,3 [3 МКМ]		86,0 [10 МКМ]	63,0	
6	85,7 [1 МКМ]				94,6 [10 МКМ]	1800,0	
7	96 [1 МКМ]	107		65	98,3 [10 МКМ]	460,0	
8	83,3 [1 МКМ]				89,0 [10 МКМ]	1596,0	
9	98,7 [1 МКМ]				93,5 [10 МКМ]	1200,0	
10	98 [0,5 МКМ]	20	94 [0,5 МКМ]		90,0 [10 МКМ]	565,0	
11	93 [0,5 МКМ]	31	76 [0,5 МКМ]		89,0 [10 МКМ]	1123,0	
12	97,3 [1 МКМ]				95,0 [10 МКМ]	839,0	
260					18,0 [10 МКМ]		
261	74 [1 МКМ]				86,0 [10 МКМ]	1878,0	
262					87,0 [10 МКМ]	3650,0	

263	101 [1 МКМ]				82,0 [10 МКМ]	1392,0	
264	92,8 [1 МКМ]	30			60,2 [10 МКМ]	514,0	
265	71,2 [1 МКМ]				80,0 [10 МКМ]	1367,0	
266					74,0 [10 МКМ]	3147,0	
267	52,3 [1 МКМ]				70,0 [10 МКМ]		
268					63,7 [10 МКМ]	3721,0	
2					72,4 [10 МКМ]	2501,0	
235	94,4 [1 МКМ]	54				510,0	
236					80,8 [10 МКМ]	4688,0	
237		104		63	68,2 [10 МКМ]	423,0	2348
238		17		55	70,0 [10 МКМ]	215,0	
240	84,5 [1 МКМ]				78,1 [10 МКМ]	1108,0	
241	85,2 [1 МКМ]				81,0 [10 МКМ]	954,0	
203	98 [3 МКМ]	57	89,1 [3 МКМ]	46	63,5 [10 МКМ]	561	
57	93,4 [3 МКМ]		17,4 [3 МКМ]		60,6 [10 МКМ]	1218	
45	98,8 [3 МКМ]	649	99 [3 МКМ]	307		2121	

43	98,8 [3 мкМ]	120	99 [3 мкМ]	135		730	
58	98,8 [3 мкМ]	144	99 [3 мкМ]	192		1079	
239	100 [3 мкМ]	> 1000	100 [3 мкМ]	> 1000		6351	
245	100 [3 мкМ]	> 1000	100 [3 мкМ]	> 1000		8222	
247	100 [3 мкМ]	407	100 [3 мкМ]	132		1960	
59	100 [3 мкМ]	902	100 [3 мкМ]	671		4778	
60	100 [3 мкМ]	450	100 [3 мкМ]	660		3439	
61	100 [3 мкМ]	> 1000	100 [3 мкМ]	> 1000		8166	
62	100 [3 мкМ]	177,2	100 [3 мкМ]	179,3		1299	
248	100 [3 мкМ]	43,92	100 [3 мкМ]	36,02		968	
63	100 [3 мкМ]	> 1000	100 [3 мкМ]	> 1000		25130	
249		> 1000		> 1000	33,6 [10 мкМ]		
250		> 1000		> 1000	50,4 [10 мкМ]	5438	
251		160		57	66,9 [10 мкМ]	614	
271		> 1000		> 1000	28,3 [10 мкМ]		
214		26		38	63 [10 мкМ]	323	1253

215		37		40	68,5 [10 МКМ]	201	1221; 1780
64		240		325	63,9 [10 МКМ]	1037	
65		353		98	47,8 [10 МКМ]	1985	
178		159		388	47,5 [10 МКМ]	706	
18		206		332	11 [10 МКМ]		
179	77,6 [1 МКМ]				67,4 [10 МКМ]	1543	
140	88 [1 МКМ]				63,5 [10 МКМ]	734	
180	73,8 [1 МКМ]				62,6 [10 МКМ]	1455	
204		85		20	70 [10 МКМ]	231	1780
205		61			55,05 [10 МКМ]	415	1275
91	47,9 [1 МКМ]				46,72 [10 МКМ]		
141					54,87 [10 МКМ]	2892	
142					37,45 [10 МКМ]		
30	90,6 [1 МКМ]				56,41 [10 МКМ]	1122	
31	78,1 [1 МКМ]				57,97 [10 МКМ]	1854	
181					36,50 [10 МКМ]		

182					30,22 [10 МКМ]		
183					43,09 [10 МКМ]		
184					34,13 [10 МКМ]		
185	19,7 [1 МКМ]				41,60 [10 МКМ]		
186	47,8 [1 МКМ]				47,72 [10 МКМ]		
187		111		58	59,83 [10 МКМ]	665	
108					47,29 [10 МКМ]		
32	44,6 [1 МКМ]				53,71 [10 МКМ]	3949	
47	33,1 [1 МКМ]				45,56 [10 МКМ]		
48					51,08 [10 МКМ]	2579	
49	50,6 [1 МКМ]				46,34 [10 МКМ]		
92					19,64 [10 МКМ]		
93					21,06 [10 МКМ]		
94					19,25 [10 МКМ]		
95	61 [1 МКМ]				46,73 [10 МКМ]		
143	59,3 [1 МКМ]				49,78 [10 МКМ]	2151	

144					45,57 [10 МКМ]		
145					42,36 [10 МКМ]		
146	71,8 [1 МКМ]				50,24 [10 МКМ]	2063	
188	44,9 [1 МКМ]				47,92 [10 МКМ]		
96	27,2 [1 МКМ]				14,35 [10 МКМ]		
109	68,4 [1 МКМ]				52,27 [10 МКМ]	1883	
110	67,5 [1 МКМ]				50,86 [10 МКМ]	1392	
111	31,8 [1 МКМ]				43,98 [10 МКМ]		
112					56,91 [10 МКМ]	1288	
147	37,6 [1 МКМ]				47,8 [10 МКМ]		
148	55,1 [1 МКМ]				46 [10 МКМ]		
149	71,4 [1 МКМ]				49,4 [10 МКМ]		
197		437			53,8 [10 МКМ]	581	
13	58,1 [1 МКМ]				51,1 [10 МКМ]	1488	
14	33,3 [1 МКМ]				48,9 [10 МКМ]		
97	54 [1 МКМ]				52,5 [10 МКМ]	2337	

15	8 [1 МКМ]				26,4 [10 МКМ]		
206		198			52,9 [10 МКМ]	519	
16					32,1 [10 МКМ]		
50					35,5 [10 МКМ]		
51	29,3 [1 МКМ]				39,4 [10 МКМ]		
98	0 [3 МКМ]				17,4 [10 МКМ]		
19	4,6 [1 МКМ]				31,8 [10 МКМ]		
20					37,6 [10 МКМ]		
189	14 [0,5 МКМ]		18 [0,5 МКМ]		33,4 [10 МКМ]	637	
52					29,5 [10 МКМ]		
99					29,6 [10 МКМ]		
113	58,1 [1 МКМ]				47,5 [10 МКМ]	2880	
150	43,2 [1 МКМ]				44,4 [10 МКМ]	4971	
207	91 [1 МКМ]	104		41	52,3 [10 МКМ]	351	1262
21					21,1 [10 МКМ]		
151	87,4 [1 МКМ]	80			55,1 [10 МКМ]		

22	76,5 [1 МКМ]				54,2 [10 МКМ]	1390	
190	41 [1 МКМ]				45,9 [10 МКМ]		
114	82 [1 МКМ]				48,7 [10 МКМ]		
115	64,2 [1 МКМ]				48,2 [10 МКМ]		
152	77 [1 МКМ]				50,7 [10 МКМ]	1033	
191	67 [1 МКМ]				50,6 [10 МКМ]	1852	
100	47,5 [1 МКМ]				46,4 [10 МКМ]		
116	81,9 [1 МКМ]				51,6 [10 МКМ]	1018	
53	74,5 [1 МКМ]				51,3 [10 МКМ]	1718	
23	29,5 [1 МКМ]				46,4 [10 МКМ]		
208		135		49	58,3 [10 МКМ]	313	1512
90	73,8 [1 МКМ]				54,2 [10 МКМ]	2203	
24					22,6 [10 МКМ]		
25	52,9 [1 МКМ]				48,3 [10 МКМ]		
101					19,2 [10 МКМ]		7527
102	48,5 [1 МКМ]	1095			43,5 [10 МКМ]		

54	58,5 [1 мкМ]				50,1 [10 мкМ]	1701	
103					38,3 [10 мкМ]		
55	83,3 [1 мкМ]				52,2 [10 мкМ]	998	
199		151			49,6 [10 мкМ]	525	
200		1,6		28	49,8 [10 мкМ]	275	1601
26	33,5 [1 мкМ]				39,9 [10 мкМ]		
216		70			42,6 [1 мкМ]	517	1380
66	86,3 [1 мкМ]	380			17,5 [1 мкМ]		
201		27		37	50,1 [1 мкМ]	168	1635
67	99,2 [1 мкМ]	45			31,4 [1 мкМ]	1363	
27	71,3 [1 мкМ]				16,8 [1 мкМ]		
117		45		15	50,6 [1 мкМ]	168	1274
68		294			35,4 [1 мкМ]	1009	
69	52 [0,5 мкМ]		67 [0,5 мкМ]		19,3 [1 мкМ]		
209		34		5	53,2 [1 мкМ]	47	332
192		12		5	53,5 [1 мкМ]	98	189

104	82,9 [1 МКМ]				31,6 [1 МКМ]	997	
105	53,9 [1 МКМ]				15,1 [1 МКМ]		
217		28		6	51,2 [1 МКМ]	127	963
218	99,5 [1 МКМ]			65	53 [1 МКМ]	430	6113
193	84,4 [1 МКМ]	282			32,5 [1 МКМ]	788	
106	34,1 [1 МКМ]				12,8 [1 МКМ]		
153		556			23,8 [1 МКМ]		
219		41		18	46,6 [1 МКМ]	77	613
154	98,5 [1 МКМ]	245			36,2 [1 МКМ]	433	2912
196	39 [0,5 МКМ]		37 [0,5 МКМ]		17,6 [1 МКМ]		
56	87,1 [1 МКМ]				29 [1 МКМ]		
155	82,1 [1 МКМ]				25 [1 МКМ]		
220		5,9		3,1	45,1 [1 МКМ]	74	167
28	45 [1 МКМ]				11,8 [1 МКМ]		
156					7,1 [1 МКМ]		
157		89			27,2 [1 МКМ]		

221		3,7			39,6 [1 МКМ]	50	243
118	95,6 [1 МКМ]	90			32,9 [1 МКМ]	382	3727
211	103,8 [1 МКМ]	0,9		2,9	35,8 [1 МКМ]	66	437
119	90,1 [1 МКМ]				17,7 [1 МКМ]		
212	91,9 [1 МКМ]				16,1 [1 МКМ]		
120	93,1 [1 МКМ]				23,4 [1 МКМ]		
158					-1,1 [1 МКМ]		
121					-7,3 [1 МКМ]		
70					-9,7 [1 МКМ]		
159					-12,2 [1 МКМ]		
71					-12,8 [1 МКМ]		
107	98,3 [1 МКМ]				26 [1 МКМ]		
194	98,3 [1 МКМ]	23		41	31,6 [1 МКМ]	176	1536
195	66 [1 МКМ]	405			-3,1 [1 МКМ]		
213	101,2 [1 МКМ]	1,6		0,2	34 [1 МКМ]	60	230
122					-6,8 [1 МКМ]		

160					5,9 [1 МКМ]		
161					2,6 [1 МКМ]		
162					16,7 [1 МКМ]		
163					-7,8 [1 МКМ]		
164					-8,3 [1 МКМ]		
165					-10,2 [1 МКМ]		
72					-6,7 [1 МКМ]		
73					-4,8 [1 МКМ]		
74					2,7 [1 МКМ]		
75					-8,7 [1 МКМ]		
76					0 [1 МКМ]		
77					-2,9 [1 МКМ]		
123					-0,8 [1 МКМ]		
124					-7,6 [1 МКМ]		
125					0,7 [1 МКМ]		
126					-12,3 [1 МКМ]		

127					-7,2 [1 МКМ]		
128					-8,3 [1 МКМ]		
29	102,4 [1 МКМ]			42	39,1 [1 МКМ]	147	1087
198	104,5 [1 МКМ]	5		4,1	38 [1 МКМ]	57	413
166	100,2 [1 МКМ]				34,3 [1 МКМ]	259	2043
167	88,2 [1 МКМ]				22,5 [1 МКМ]		
168					12,2 [1 МКМ]		
169	99,5 [1 МКМ]				30,9 [1 МКМ]	395	1832
170	99,1 [1 МКМ]	27			31,5 [1 МКМ]	274	572
78	99,1 [1 МКМ]				20,3 [1 МКМ]		
79					9,8 [1 МКМ]		
80					11,9 [1 МКМ]		
81					13,2 [1 МКМ]		
82		12			42,5 [1 МКМ]	572	3420
173	17,6 [1 МКМ]				1,3 [1 МКМ]		
84	22,2 [1 МКМ]				0,7 [1 МКМ]		

174		35			26,3 [1 МКМ]		
85	98 [1 МКМ]				17,3 [1 МКМ]		
129	101,2 [1 МКМ]	18			50,6 [1 МКМ]	377	2918
130	93,4 [1 МКМ]				27,7 [1 МКМ]		
131	74,1 [1 МКМ]				12,7 [1 МКМ]		
132	81,8 [1 МКМ]	245			19,6 [1 МКМ]		
133	15,2 [1 МКМ]				3,1 [1 МКМ]		
134		11			29,9 [1 МКМ]		
135		9,7			48,4 [1 МКМ]	400	2072
222	102,4 [1 МКМ]	4,9			58,2 [1 МКМ]	122	520
87	7,6 [1 МКМ]				5,8 [1 МКМ]		
176	0 [3 МКМ]				14,5 [1 МКМ]		
138	9,1 [1 МКМ]				15,2 [1 МКМ]		
280		263			26,6 [1 МКМ]		
284	30 [0,5 МКМ]	НД	25 [0,5 МКМ]		24,1 [1 МКМ]		
283	101 [0,5 МКМ]	< 0,1	101 [0,5 МКМ]		25,8 [1 МКМ]		

39	64 [0,5 мкМ]		67 [0,5 мкМ]		6,6 [1 мкМ]		
277		3,7			63,4 [1 мкМ]	45	245
278		6,6			59,9 [1 мкМ]	199	1438
281	10 [0,5 мкМ]	2570	14 [0,5 мкМ]		10,4 [1 мкМ]		
279	85 [0,5 мкМ]	40	76 [0,5 мкМ]				
282	99 [0,5 мкМ]	< 0,1	101 [0,5 мкМ]				
274	99 [0,5 мкМ]	0,4	101 [0,5 мкМ]				
46	98 [0,5 мкМ]	1	98 [0,5 мкМ]				
275	90 [0,5 мкМ]	1,2	95 [0,5 мкМ]				
243	80 [0,5 мкМ]	56	67 [0,5 мкМ]				
276	91 [0,5 мкМ]	2,3	88 [0,5 мкМ]				
37		2873				7057	> 10 000
34	101,3 [3 мкМ]	29	101,7 [3 мкМ]	31	62,4 [10 мкМ]	393,0	
35	98,9 [3 мкМ]	15	100 [3 мкМ]	16	68,1 [10 мкМ]	416,0	
273	85,6 [3 мкМ]		89,1 [3 мкМ]		44,1 [10 мкМ]		
272	85,8 [3 мкМ]		88,5 [3 мкМ]		53,3 [10 мкМ]		
17					11,2 [1 мкМ]		

38	63,1 [1 МКМ]	451			9,2 [1 МКМ]		
44	72,7 [1 МКМ]	220			13,2 [1 МКМ]		
83					2,1 [1 МКМ]		
86					377,49 [1 МКМ]		
88	13,8 [1 МКМ]				5,6 [1 МКМ]		
89	12,7 [1 МКМ]				20,1 [1 МКМ]		
136					1,1 [1 МКМ]		
137	21,6 [1 МКМ]				24,4 [1 МКМ]		
254		1230			16,24 [10 МКМ]		
259		> 10000			6,48 [10 МКМ]		
269		1653			-5,7, -7,2 [10 МКМ]		
270		1426			-6,9, -8,9 [10 МКМ]		
139		9,3			2,2 [1 МКМ]		
171					-9,6 [1 МКМ]		
172					-9,9 [1 МКМ]		
175	10,5 [1 МКМ]						

177	9,5 [1 мкМ]				10,2 [1 мкМ]		
223		> 10000			15,76 [10 мкМ]		
231		276		> 10000	94,24, 63,4 [10 мкМ]	335	
233		217		> 10000	95,1 [10 мкМ]	712	
234		1800			55,6 [10 мкМ]		
242		747			41,2 [10 мкМ]		
244		> 10000			0,8 [10 мкМ]		
246	0				1,8 [10 мкМ]		
33		> 10 000					
292	10 [0,5 мкМ]						
293	1 [0,5 мкМ]						
294	0 [0,5 мкМ]						
295	98 [0,5 мкМ]	45				646	2206
296	90 [0,5 мкМ]	110				860	3123
297	87 [0,5 мкМ]	84				1429	3791
298		75				1516	> 5000
299	70 [0,5 мкМ]	34				1196	> 10 000

300	68 [0,5 мкМ]	54				> 10000	> 10 000
301	100 [0,5 мкМ]	0,4				16	178
302	98 [0,5 мкМ]	2,2	99 [0,5 мкМ]			35	229
303		257				> 10000	НД
304		17				413	980
305	83 [0,5 мкМ]	160				1411	3811
306		> 1000				> 10000	НД
307		2,6				977	2048
308		15				377	1241
309		117				917	3333
310		3,8				> 5000	> 5000
311		> 1000				Н/Д	Н/Д
312		> 1000				Н/Д	Н/Д
313	99 [0,5 мкМ]	14	94 [0,5 мкМ]			3033	
314	94 [0,5 мкМ]	80	81 [0,5 мкМ]			> 5000	> 5000
315		26				168	1949
316	85 [0,5 мкМ]	27	90 [0,5 мкМ]			2421	> 10000
317	75 [0,5 мкМ]	38	70 [0,5 мкМ]			> 10 000	> 10 000
318	50 [0,5 мкМ]						
319	100 [0,5 мкМ]	1,1	98 [0,5 мкМ]			18; 49	59
321	100 [0,5 мкМ]	8	98 [0,5 мкМ]			74	114

322	29 [0,5 мкМ]		17 [0,5 мкМ]				
320	97 [0,5 мкМ]	18	95 [0,5 мкМ]	8,7		> 5000	> 5000
323	29 [0,5 мкМ]		17 [0,5 мкМ]				
324	71 [0,5 мкМ]	268				2079	1373
325	25 [0,5 мкМ]						
326	64 [0,5 мкМ]	305				6288	> 10 000
328	7 [0,5 мкМ]		8 [0,5 мкМ]				
329		1,8					90
330		11					
331		5,9					318
332		1,2				18	80
333		44				577	1597
334		121				889	1650
335		> 1000					
336	103 [0,5 мкМ]	3,6	99 [0,5 мкМ]			25	116
337		> 1000					
338	13 [0,5 мкМ]		3 [0,5 мкМ]				
339	75 [0,5 мкМ]	211	56 [0,5 мкМ]				
340		20				362	894
341		5,8				27	58
342		0,1				26	1950
343		5,6				127	223
344		1,7				82	192

345					23,7 [10 мкМ]		
346		> 10000		> 10000	12,3 [10 мкМ]		
349					4,21 [10 мкМ]		
350		3700			14,81 [10 мкМ]		
347		> 10000			16,96 [10 мкМ]		
351		> 10000			7,8 [10 мкМ]		
353		> 10000			25,55 [10 мкМ]		
354		> 10000			6,4 [10 мкМ]		
355		> 10000			21,93 [10 мкМ]		
356		> 10000			6,59 [10 мкМ]		
357		1900			6,35 [10 мкМ]		
358		> 10000			24,32 [10 мкМ]		
359		> 10000			21,75 [10 мкМ]		
360		5200			1,69 [10 мкМ]		
361		> 10000			2,02 [10 мкМ]		
362					5,14 [10 мкМ]		
363					10,22 [10 мкМ]		
364					6,18 [10 мкМ]		
365		> 10000			5,72 [10 мкМ]		
366					4,95 [10 мкМ]		
367					7,2 [10 мкМ]		
368		1050			91,26 [10 мкМ]	1627	
369					0,9 [10 мкМ]		
370		6268			5,8 [10 мкМ]		

Пример 372.

Ингибиторы ROCK по изобретению ингибировали обусловленную ROCK-киназой полимеризацию F-актина в клетках.

Динамический переход между состояниями мономерного глобулярного (G-актин) и полимеризованного филаментного актина (F-актин) в клетках управляется главным образом путем Rho/ROCK. Ингибирование Rho ГТФазы или ее эффекторной киназы ROCK может привести к разрушению структуры филаментного актина стресс-волокон в клетках. На фиг. 2а проиллюстрировано, что сайленсинг экспрессии ROCK в культивируемых фибробластах путем трансфекции нацеливающих миРНК существенно снижал содержание F-актина. Фармакологическое ингибирование активности ROCK в человеческих легочных фибробластах CCD18Lu с помощью ингибитора ROCK по изобретению (пример 228) фенотипически копировало генный сайленсинг, как проиллюстрировано на фиг. 2b. Этот результат подчеркивает важность активности ROCK в регуляции клеточной динамики актина и соответствующих событий ядерной передачи сигнала.

Пример 373.

Ингибиторы ROCK по изобретению предотвращают ядерную транслокацию фиброгенного коактиватора транскрипции MKL1.

Мономерный G-актин связывается с транскрипционным коактиватором мегакариобластного лейкоцита 1 (MKL1 или MRTF) и предотвращает его транслокацию в ядро и активацию транскрипции. Активация пути Rho/ROCK снижает количество клеточного G-актина за счет полимеризации в филаментную форму, что приводит к ядерной транслокации MKL1 и активации обусловленной MKL1-зависимым фактором ответа сыворотки (SRF) генной экспрессии.

Соединение из примера 228 снижало ядерное накопление MKL1 в культивируемых человеческих легочных фибробластах. Человеческие легочные фибробласты CCD18Lu обрабатывали ингибитором ROCK (3 мкМ) в течение 3 ч, фиксировали и окрашивали MKL1, F-актином и ДАФИ. Ингибитор ROCK эффективно устранял образование стресс-волокон, блокируя при этом ядерное накопление MKL1. См. фиг. 3.

Пример 374.

Ингибиторы ROCK по изобретению снижали экспрессию профиброзных генов.

Экспрессия α -гладкомышечного актина (α SMA или Acta2) фибробластами является ключевым маркером, указывающим на трансдифференцировку фибробластов в более профиброзные миофибробласты, для которых характерна повышенная экспрессия фиброгенных факторов, таких как фактор роста соединительной ткани (CTGF) и коллаген. Механотрансдукция наряду с фиброгенными цитокинами, включая сигнализацию TGF β , приводят к экспрессии α SMA и участвуют в дифференцировке, пролиферации и продлении выживаемости миофибробластов.

Как проиллюстрировано на фиг. 4а, ингибитор ROCK сильно ингибировал экспрессию α SMA, индуцированную жестким матриксом. Клетки HFF культивировали в планшетах Prime Coat, покрытых силиконовым гелем с возрастающей жесткостью (2 кПа или 30 кПа). Клетки в течение 24 ч обрабатывали соединениями, а экспрессию мРНК количественно определяли с помощью кПЦР Taqman.

Индукцированная TGF β 1 экспрессия α SMA была снижена ингибитором ROCK. Клетки LL24 обрабатывали в течение 24 ч, а экспрессию мРНК количественно определяли с помощью кПЦР Taqman. Ингибитор ROCK снижал базовую, а также индуцированную TGF β 1 экспрессию α SMA в человеческих легочных фибробластах. См. фиг. 4b. И соответственно, уровни белка α SMA снижались за счет более длительной инкубации ROCKi дозозависимым образом, как видно на фиг. 4с. Человеческие легочные фибробласты CCD18Lu культивировали на пластиковом субстрате в течение 5 суток с ингибиторами или без них. α SMA и контрольные белки визуализировали методом вестерн-блоттинга.

Ингибиторы ROCK можно эффективно упорядочить с помощью клеточного анализа управляемого промотором ACTA2 репортерного гена люциферазы. Клетки NIH3T3, стабильно экспрессирующие управляемую промотором ACTA2 люциферазу, высевали в 96-луночные планшеты до конфлюэнтности и обрабатывали 9-точечным серийным разведением соединений в комбинации в TGF β 1 в течение 24 ч. Измеряли активность люциферазы и рассчитывали IC50 соединений. Согласно этому анализу, многие соединения по изобретению давали IC50 до 200 нМ. См. фиг. 4d.

Пример 375.

Ингибиторы ROCK ингибировали интегрин-зависимую латентную активацию TGF β .

Для опосредованной интегрином α v β 6 латентной активации TGF β необходима активность ROCK (Jenkins et al., 2006). Активация латентного комплекса TGF β является ключевым этапом в регуляции биологической доступности этой молекулы и ее последующей активности. При повреждении тканей расщепление внеклеточными протеазами рецептора клеточной мембраны активируемого протеазами рецептора 1 (par1) приводит к активации Rho/ROCK, что в свою очередь активирует ВКМ-ассоциированный TGF β посредством интегрин α v β 6 клеточной мембраны. Следовательно, ингибирование ROCK снижало индуцированную лигандом par1 тромбином сигнализацию TGF β в положительной в отношении интегрин α v β 6 линии клеток Detroit 562, о чем свидетельствовало снижение уровня фосфо-

рированного smad2/3, как проиллюстрировано на фиг. 5. Положительные в отношении интегрин $\alpha\text{v}\beta 6$ клетки линии Detroit 562 высевали и обрабатывали соединениями в комбинации с лигандом par1 тромбином в течение 2 ч, лизировали и проводили обнаружение сигнализации TGF β по фосфорилированию факторов транскрипции Smad2/3.

Пример 376.

Ингибиторы ROCK ингибировали экспрессию белка старения внеклеточного матрикса CCN1.

Миофибробласты, выделенные из легких пациентов с ИФЛ, демонстрировали признаки старения. Хотя они были устойчивы к сигналам апоптоза, они имели очень активный метаболизм и постоянно вырабатывали большие количества белков ВКМ (Kurundkar et al., 2016). При фиброзном состоянии, обусловленном механотрансдукцией и стимуляцией TGF β , aberrantные миофибробласты высвобождают еще малоизученные ВКМ-ассоциированные белки старения. Одним из таких белков является CCN1 (или CYR61).

Обработка фибробластов легких человека ингибитором ROCK при индукции TGF β сильно ингибировала секрецию белков CCN1, что демонстрирует ИФА-анализ клеточной культуральной среды, как проиллюстрировано на фиг. 6. Фибробласты CCD18Lu обрабатывали ингибитором ROCK в комбинации с TGF β в течение 40 ч. Содержание CCN1 измеряли, используя набор для ИФА человеческих CCN1 от R&D Systems. Эти результаты позволяют предположить, что ингибиторы ROCK могут ослаблять отвечающие за выживаемость и старение сигналы миофибробластов в фиброзных условиях.

Пример 377.

Ингибиторы ROCK сохраняли структурную целостность эпителия и эндотелия.

При прогрессировании фиброзного заболевания начальное повреждение происходит в эпителиальных слоях органов. Поврежденные эпителиальные клетки подвергаются апоптозу, стимулируют врожденные иммунные реакции и нарушают функцию нижележащего сосудистого эндотелиального барьера. В несосудистая коагуляция, обусловленная активацией пути тромбина, является признаком повреждения тканей. Таким образом, защита целостности эпителия, блокировка индуцированной тромбином внесосудистой коагуляции и соответствующей последующей сигнализации имеют важные функции в предотвращении инициации и распространения фиброза.

В условиях шока вследствие хелатирования кальция ингибиторы ROCK по изобретению защищали целостность поляризованных клеток MDCK. См. фиг. 7a. Клетки MDCK культивировали при конfluence в течение 3 суток, а внутриклеточный кальций хелатировали путем добавления 5 мМ ЭГТК в условиях с или без ингибитора ROCK. Целостность клеточных соединений визуализировали путем иммунофлуоресцентного окрашивания молекулы адгезии p120. Проводили контрокрашивание F-актина и ядра. Ингибиторы ROCK защищали целостность эпителиальных соединений. См. фиг. 7a.

При стимуляции тромбином ингибитор ROCK (пример 228) эффективно ингибировал индуцированное тромбином фосфорилирование сократительного белка MLC в линии эндотелиальных клеток SVEC4-10. См. фиг. 7b. Мышиную линию эндотелиальных клеток SVEC4-10 культивировали и обрабатывали возрастающими дозами тромбина в комбинации с ингибитором ROCK в течение 10 мин. Обнаружение сигнала ppMLC проводили методом вестерн-блоттинга. Ингибитор ROCK блокировал индуцированное тромбином фосфорилирование MLC. См. фиг. 7b. Вместе вышеприведенные данные убедительно подтверждают, что ингибиторы ROCK по изобретению оказывают эффективное действие при фиброзных заболеваниях.

Пример 378.

Терапевтическая эффективность соединений при индуцированном блеомицином фиброзе легких у мышей.

Самцов мышей линии C57B/L6 держали для акклиматизации в течение не менее 7 суток. После периода акклиматизации животных случайным образом распределяли по группам обработки. На 0 сутки мышей анестезировали 5% изофлураном путем ингаляции в течение 10-15 мин, а затем подвешивали за передние зубы на проволоке, присоединенной к зафиксированной операционной пластине для животных. Вводили 50 мкл физиологического раствора или блеомицина путем интратрахеального вливания. Мышам в группах обработки интратрахеально вливали 2,0 Е/кг (мг/кг) блеомицина гидрохлорида (БЛМ) в стерильном физиологическом растворе. На 7 сутки после введения блеомицина половину животных в группе обработки базовым раствором умерщвляли, чтобы установить базовый уровень фиброза на момент начала обработки. Мыши в нормальной контрольной группе получали физиологический раствор п/о один раз в сутки, с 7 суток по 20 сутки. Мыши в группе обработки перорально получали соединение один раз в сутки, с 7 суток по 20 сутки.

На 20 сутки через 2-3 ч после последней дозы всех мышей умерщвляли. Легкие аккуратно промывали через трахеальную канюлю 0,8 мл ФСБ, содержащим 1% БСА и 0,6 мМ ЭДТК. После промывания ткани легких извлекали из каждого животного. Ткани легких делили на 3 части: большую долю правой части фиксировали 10% нейтральным формалином для заливки парафином и гистопатологии. Оставшиеся доли правых частей мгновенно замораживали и готовили белковые лизаты для анализа связывания с мишенью.

Пример 379.

Профилактическая эффективность соединений при индуцированном блеомицином фиброзе легких у мышей.

Самцам мышей линии C57B/L6 ставили метку на ухо и взвешивали их перед началом исследования. Животных из группы обработки обрабатывали соединением на сутки -1 перед введением блеомицина и на все последующие сутки после введения блеомицина. На 0 сутки животные из групп заболевания получали дозу 1,5 Е/кг блеомицина орофарингеальным путем. Контрольная группа без блеомицина получала стерильный физиологический раствор. За животными ежедневно тщательно следили до конца исследования. На 21 сутки после введения блеомицина всех животных умерщвляли и получали кровь, легкие и жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ). Образцы крови использовали для получения плазмы; в жидкости БАЛ подсчитывали общее количество лейкоцитов; а легкие фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине для гистопатологического анализа.

Пример 380.

Модель индуцированного обструкции мочеточника (ОМ) почечного фиброза у мышей.

Самцов мышей C57B/L6 анестезировали изофлураном, размещали в положении на спине с согнутыми лапами, выбривали область живота и готовили к операции, поочередно протирая салфетками, промоченными йодом или хлоргексидином и 70% изопропиловым спиртом. В области живота делали небольшой срединный разрез, определяли левый мочеточник и вырезали его из окружающих тканей. Делали двойное перевязывания (на расстоянии 5 мм) непосредственно ниже левой почки, перевязывая, таким образом, мочеточник. В случае контрольных животных, определяли мочеточник и вырезали его из окружающих тканей, но не перевязывали. За всеми животными тщательно наблюдали в течение 3 суток.

Начиная с 0 суток и продолжая до 10 суток, мышам перорально (п/о) через желудочный зонд вводили дозу исследуемого соединения или базового раствора. Животным из группы контрольного лекарства дозу вводили на 0, 2, 4, 6 и 8 сутки. Всех животных умерщвляли посредством асфиксии CO₂ на 10 сутки. После умерщвления брали кровь для препаратов цельной крови и плазмы, а обе почки удаляли, фотографировали и взвешивали. Делали срезы обеих почек, фиксировали в 10% формалине для гистологического анализа, а часть быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C. Зафиксированные в формалине срезы почек обрабатывали для стандартной гистологической оценки. Из образцов получали продольные (корональные) срезы и окрашивали слайды гематоксилином и эозином, трихромом по Массону для гистологического исследования фиброза.

Пример 381.

Модель индуцированной гистамином проницаемости сосудов у мышей.

7-8-недельных самок мышей линии Balb/c акклиматизировали в течение по меньшей мере 3 суток и случайным образом распределяли по группам. Животным делали в/в инъекцию 1% голубого Эванса в дозе 100 мкл/мышь. Через 10 мин животным из групп заболевания делали интрадермальную инъекцию в спину 1 мкг гистамина в 20 мкл ФСБ и умерщвляли через 20 мин после введения. В спину животных из контрольной группы интрадермально инъецировали 20 мкл ФСБ. Дозирование базового раствора и исследуемых соединений проводили через желудочный зонд соответственно. Положительный контроль сальбутамол вводили за 15 мин до голубого Эванса.

Через 20 мин после стимуляции гистамином животных умерщвляли. Затем кожу выворачивали, измеряли диаметр поражений. Рассчитывали площадь поражений и выражали в квадратных миллиметрах. После измерения диаметра из тканей кожи экстрагировали краситель голубой Эванса и измеряли оптическую плотность. Данные рассчитывали относительно пиковых данных на стандартной кривой голубого Эванса.

Пример 382.

Ингибитор ROCK блокирует секрецию воспалительного хемокина MCP-1 из эндотелиальных клеток.

Индукцированное повреждением тканей воспаление и реакция ранозаживления усугубляют прогрессирование фиброзного заболевания. Многие фиброзные агенты, включая LPA и тромбин, не только активируют путь ROCK в фибробластах, но также могут стимулировать высвобождение цитокинов и хемокинов из эндотелиальных клеток для осуществления ранозаживления или при развитии фиброзного состояния. Таким образом, ингибирование аномальной секреции хемокинов является благоприятным для борьбы с фиброзными (и воспалительными) заболеваниями. Ингибиторы ROCK могли эффективно блокировать повышенную секрецию MCP-1 в эндотелиальных клетках, индуцированную экзогенными факторами. Как продемонстрировано на фиг. 8, повышенные дозы ингибитора ROCK снижали MCP-1, обнаруживаемый в клеточной среде, когда мышинные эндотелиальные клетки SVEC4-10 стимулировали LPA или тромбином в присутствии ингибитора ROCK в течение 24 ч, согласно количественному определению ИФА. Это подчеркивает потенциальное применение ингибиторов ROCK в области фиброзных и воспалительных заболеваний.

Пример 383.

Ингибитор ROCK эффективен в снижении некоторого количества фиброзных показателей в модели индуцированного блеомицином фиброза легких у мышей.

Учитывая сильную противифиброзную клеточную активность ингибиторов ROCK по этому изобретению, способность таких ингибиторов снижать степень фиброза в условиях *in vivo* оценивали в нескольких мышинных моделях заболеваний, включая модель индуцированного блеомицином фиброза легких. После интратрахеального вливания блеомицина мышам перорально вводили ингибитор ROCK в дозе 3 мг/кг, 10 мг/кг или 30 мг/кг. Контрольные животные получали только базовый раствор по такой же схеме введения раз в сутки. Через 20 суток обработки животных умерщвляли и удаляли легкие, взвешивали и фиксировали для гистопатологической оценки. На фиг. 9а приведены репрезентативные изображения окрашенных трихромом по Массону срезов легких с увеличением 10X из каждой группы обработки. Тогда как в группах обработки все еще наблюдались образование фиброзной массы (конец стрелки), утолщение альвеолярных перегородок и узлоподобные образования (стрелка), все они были менее тяжелыми по сравнению с индуцированными блеомицином контрольными животными. (Б = бронхиола). В целом в этой модели ингибитор ROCK улучшал архитектуру легких и отложение коллагена дозозависимым образом. При этом мыши, получавшие дозы ≥ 10 мг/кг, демонстрировали явное и статистически значимое улучшение.

Улучшение общей степени фиброза легких, процентную положительную в отношении α -гладкомышечного актина (α SMA) площадь и общее число лейкоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа количественно определяли, применяя шкалу оценок Ашкрофта к гистопатологическим изображениям, количественное определение ИГС и проточную цитометрию соответственно. Введение ≥ 10 мг/кг ингибитора ROCK приводило к существенному снижению фиброза и меньшей инфильтрации воспалительных лейкоцитов по сравнению с обработанными базовым раствором контрольными животными, на что указывают меньшие средние по группе показатели фиброза, положительная в отношении α SMA площадь и общее число лейкоцитов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа. См. фиг. 9b.

Пример 384.

Ингибирование ROCK эффективно в снижении оценки фиброза при терапевтическом введении в модели индуцированного блеомицином фиброза легких у мышей.

Активность ингибиторов ROCK в снижении степени фиброза легких при терапевтическом дозировании оценивали в индуцированной блеомицином модели после интратрахеального вливания блеомицина для индукции повреждения тканей легких и последующего фиброза легких. Через 7 суток после вливания блеомицина, что обеспечило развитие фиброза до начала обработки, мышей обрабатывали соединением или контрольным базовым раствором. Всех мышей умерщвляли на 20 суток и получали легкие. Большую долю правого легкого фиксировали 10% нейтральным формалином, делали срезы и окрашивали трихромом по Массону. Явные противифиброзные эффекты наблюдали в группах обработки 10 мг/кг и 30 мг/кг ингибитора ROCK, о чем свидетельствует более низкое содержание коллагена и снижение оценки окрашивания трихромом по Массону. См. фиг. 10a.

Улучшение общей степени фиброза легких количественно определяли для каждого животного в контрольной группе и группах обработки. См. фиг. 10b. Приведены окрашенные трихромом по Массону срезы легких от отдельных мышей со средними значениями по группе и стандартными погрешностями среднего (СПС). Оценки нормальных контрольных мышей составляли 0. Количество коллагена в легких обработанных соединением из примера 192 мышей было существенно меньшим.

Кроме определения терапевтической активности ингибирования ROCK в модели фиброза легких, также определяли связывание с мишенью и степень ингибирования ROCK в легких обработанных лекарственным препаратом животных. Белковые экстракты готовили из быстро замороженных образцов легких, разделяли в ДСН-ПААГ и анализировали методом вестерн-блоттинга. Проводили обнаружение уровней экспрессии прямой мишени ROCK-киназы, фосфорилированной миозин-связывающей субъединицы миозинфосфатазы (MYPT, pT853), и регулируемого путем ROCK белка CCN1. Введение ингибитора ROCK из примера 192 блокировало активность ROCK-киназы в легких обработанных блеомицином мышей, на что указывает снижение уровней фосфорилированного MYPT и общего белка CCN1. Результаты вестерн-блоттинга количественно оценивали с помощью программы для денситометрии Image J. См. фиг. 10c.

Пример 385.

Введение ингибитора ROCK снижало степень фиброза в модели индуцированного обструкцией мочеочника (ОМ) почечного фиброза у мышей.

Чтобы оценить активность ингибиторов ROCK в модуляции фиброза дополнительных органов в условиях *in vivo*, ингибитор ROCK исследовали в ОМ-модели почечного фиброза. После хирургической обструкции мочеочника в почке происходят массивные некротические изменения наряду с индукцией фиброза. Лекарственный препарат вводили через желудочный зонд в дозах 3 мг/кг дважды в сутки, 6 мг/кг дважды в сутки и 10 мг/кг один раз в сутки, начиная за 2 ч до операции по перевязке. Животных умерщвляли на 10 суток после операции и определяли степень фиброза путем гистопатологического анализа зафиксированных срезов почек, окрашенных трихромом по Массону. Брали среднюю треть каждой почки из групп, обработанных ингибитором ROCK или контрольным препаратом, фиксировали в NBF и обрабатывали для гистопатологии. См. фиг. 11a. Помечены мочевыводящая часть почечной ло-

ханки (U), медулла (M) и кора (C). Повышенное окрашивание в отношении коллагена (стрелки) присутствует между канальцами (интерстиций) перипапиллярной зоны вблизи мочевыводящей части и идет до медуллы.

Количественную оценку улучшения степени почечного фиброза после ОМ проводил заслепленный в отношении распределения по группам патолог на основании оценок индивидуальных изображений. Оценки, приписанные каждому параметру в окрашенных трихромом по Массону срезах подвергнутых обструкции почек от отдельных мышей, со средними значениями по группе и стандартными погрешностями среднего (СПС) проиллюстрированы на фиг. 11b. Оценки для каждого параметра в почках от мышей в ложно-прооперированной контрольной группе были равны 0. Количество интерстициального коллагена (повышенное окрашивание, интерстиций) в подвергнутых обструкции почках были существенно ниже (* $p < 0,05$ и ** $p < 0,01$) во всех группах, обработанных ингибитором ROCK из примера 192. Улучшение степени почечного фиброза после обработки ингибитором ROCK позволяет предположить, что в случае дополнительных фиброзных показаний может быть благоприятным фармакологическое воздействие на пути сигнализации ROCK.

Пример 386.

Ингибирование ROCK стабилизирует функцию эндотелиального барьера в модели индуцированной гистамином сосудистой проницаемости у мышей.

Кроме повреждения, которому подвергается эпителий органов, при фиброзных заболеваниях повреждения также возникают в эндотелиальных клетках, приводя к дестабилизации эндотелиального барьера и пропотеванию капилляров, что является признаками фиброзных тканей. Путь сигнализации ROCK характеризуется повышенной регуляцией в поврежденных эндотелиальных клетках и приводит к дополнительной дестабилизации барьера и пропотеванию сосудов. Вовлеченность ROCK в индукцию пропотевания сосудов позволила нам предположить, что введение ингибитора ROCK может стабилизировать эту функцию сосудистого барьера *in vivo*. Мы исследовали эффективность блокирующей активности ингибитора ROCK после введения одной дозы в модели индуцированного гистамином пропотевания сосудов дермы у мышей. В этой модели интрадермальная инъекция гистамина быстро индуцировала пропотевание красителя голубого Эванса в месте введения гистамина. Введение ингибитора ROCK из примера 192 за 1 ч до инъекции гистамина блокировало проницаемость сосудов, индуцированную гистамином, дозозависимым образом, что позволяет предположить, что кроме противофиброзной активности ингибиторы ROCK по этому изобретению также можно использовать при заболеваниях, связанных с индуцированной проницаемостью сосудов. На фиг. 12a приведены репрезентативные изображения пропотевания красителя голубого Эванса, индуцированного гистамином.

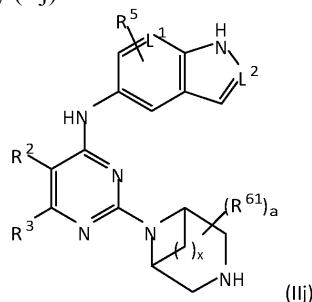
Степень эффективности соединения количественно определяли, подсчитывая общую площадь пятна на коже и количество красителя голубого Эванса, проникшего в кожу. Через 20 мин после стимуляции гистамином животных умерщвляли, измеряли диаметр поражений. Рассчитывали площадь поражений и выражали в квадратных миллиметрах. После измерения диаметра из тканей кожи экстрагировали краситель голубой Эванса и измеряли оптическую плотность. Данные рассчитывали относительно пиковых данных на стандартной кривой голубого Эванса. ** $p < 0,01$ по сравнению с группой базового раствора с применением однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с последующим апостериорным критерием Даннетта. См. фиг. 12b.

Список литературы

- Jenkins, R.G., Su, X., Su, G., Scotton, C.J., Camerer, E.,
Laurent, G.J., Davis, G.E., Chambers, R.C., Matthay, M.A., and Sheppard, D. (2006). Ligation of protease-activated receptor 1 enhances $\alpha(v)\beta6$ integrin-dependent TGF- β activation and promotes acute lung injury. *J Clin Invest* 116, 1606-1614.
- Julian, L., and Olson, M.F. (2014). Rho-associated coiled-coil containing kinases (ROCK): structure, regulation, and functions. *Small GTPases* 5, e29846.
- Kurundkar, A.R., Kurundkar, D., Rangarajan, S., Locy, M.L., Zhou, Y., Liu, R.M., Zmijewski, J., and Thannickal, V.J. (2016). The matricellular protein CCN1 enhances TGF- β 1/SMAD3-dependent profibrotic signaling in fibroblasts and contributes to fibrogenic responses to lung injury. *FASEB J* 30, 2135-2150.
- Moraes, C. (2015). Between a rock and a soft place: recent progress in understanding matrix mechanics. *Integr Biol (Camb)* 7, 736-739.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу (IIj)



где L^1 представляет собой CH;

L^2 представляет собой N;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, низшего алкила, C_3 - C_6 циклического алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, -NRR', циано, низшего алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

в альтернативном варианте R^2 и R^3 совместно образуют конденсированный фенил или конденсированное 5-6-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 кольцевых гетероатомов, незамещенное или замещенное -C(=O)-низшим алкилом или низшим алкилом;

R^5 выбран из H, галогена, низшего алкила и низшего алкокси;

R^{61} представляет собой H;

каждый R независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R' независимо выбран из H и низшего алкила;

a выбран из 1-10; и

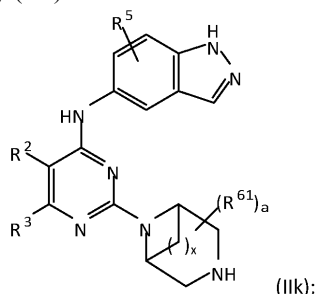
x выбран из 1-2;

причем низший алкил представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

низший алкокси представляет собой -O- C_1 - C_4 -алкил; и

гетероатом представляет собой азот, кислород или серу; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение, имеющее формулу (IIk)



где R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, циано, низшего алкила, C_3 - C_6 циклического алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

R^3 выбран из группы, состоящей из H, галогена, гидроксид, -NRR', циано, низшего алкила, низшего алкокси и C_1 - C_3 -перфторалкила;

в альтернативном варианте R^2 и R^3 совместно образуют конденсированный фенил или конденсированное 5-6-членное кольцо, имеющее от 0 до 3 кольцевых гетероатомов и незамещенное или замещенное -C(=O)-низшим алкилом или низшим алкилом;

R^5 выбран из H, галогена, низшего алкила и низшего алкокси;

R^{61} представляет собой H;

каждый R независимо выбран из H и низшего алкила;

каждый R' независимо выбран из H и низшего алкила;

a выбран из 1-10; и

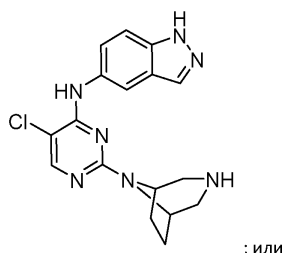
x выбран из 1-2;

причем низший алкил представляет собой C_1 - C_4 -алкил;

низший алкокси представляет собой -O- C_1 - C_4 -алкил; и

гетероатом представляет собой азот, кислород или серу; или его фармацевтически приемлемая соль.

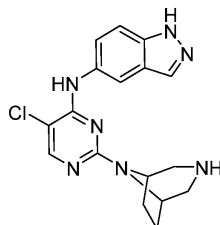
3. Соединение по п.1 или 2, имеющее формулу



; или

его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.3, которое представляет собой



5. Соединение по п.3 или его фармацевтически приемлемая соль, причем его фармацевтически приемлемая соль представляет собой гидрохлоридную соль.

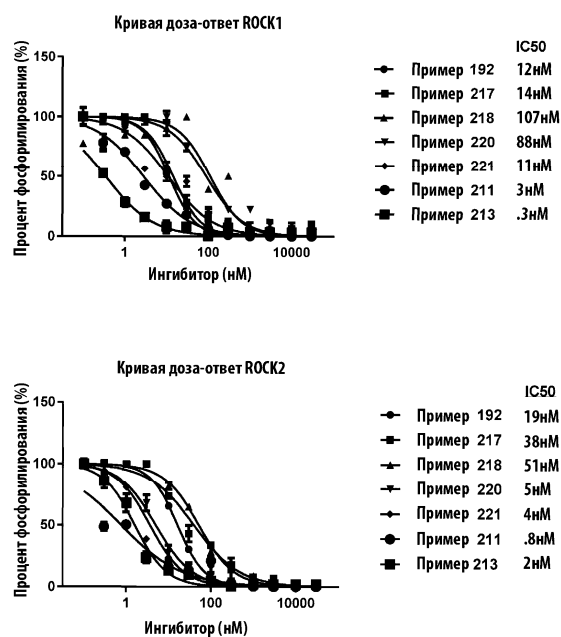
6. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество соединения по п.3 или его фармацевтически приемлемой соли с добавлением одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

7. Фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество гидрохлоридной соли соединения по п.3 с добавлением одного или более фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей.

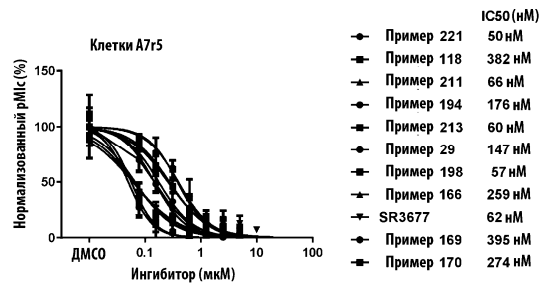
8. Фармацевтическая композиция по п.6 или 7, изготовленная в твердой дозированной форме для перорального введения.

9. Способ лечения фиброза легких у субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-3 или фармацевтической композиции по любому из пп.6-8.

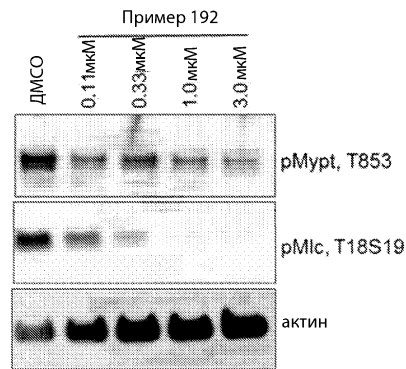
10. Способ по п.9, отличающийся тем, что фиброз легких представляет собой идиопатический фиброз легких.



Фиг. 1a

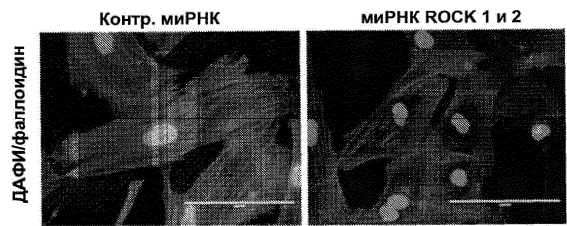


Фиг. 1b

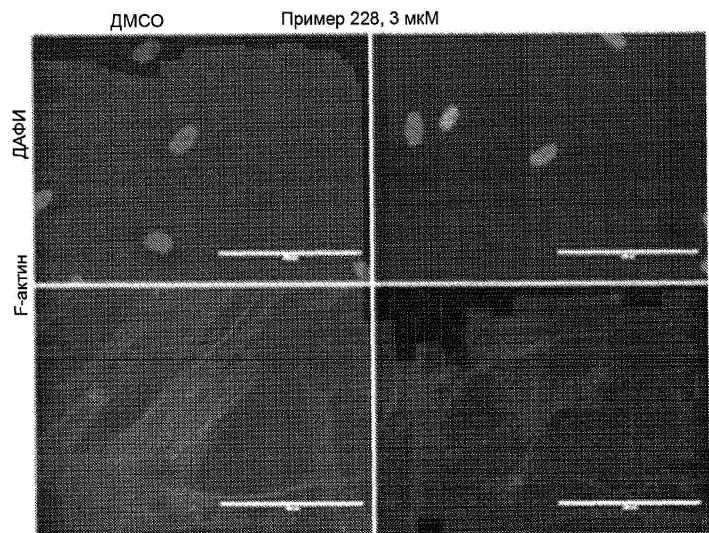


Клетки A7R5, обраб. 90 мин

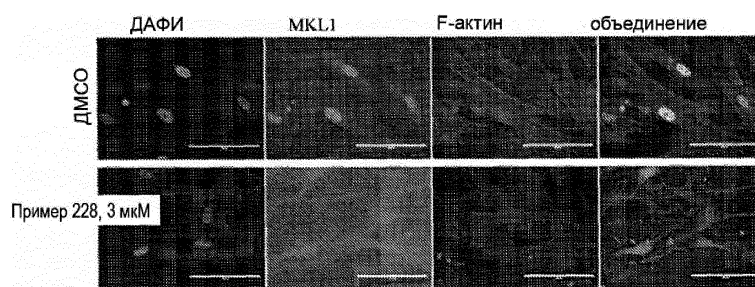
Фиг. 1с



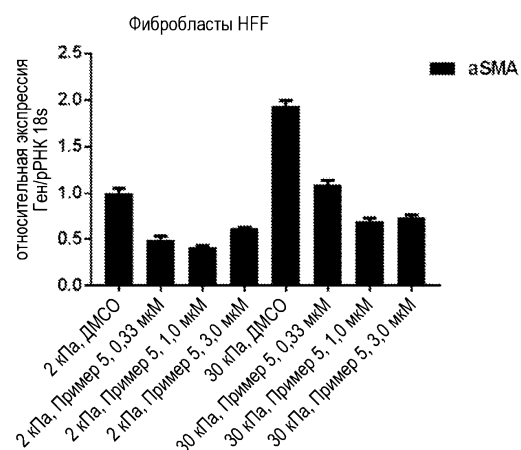
Фиг. 2a



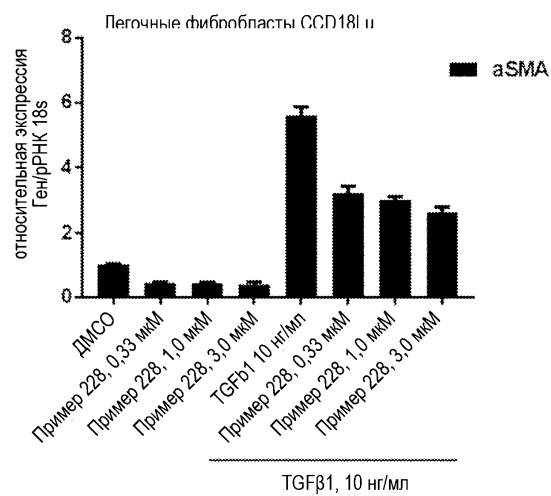
Фиг. 2b



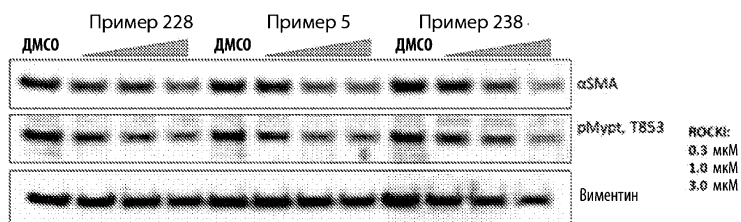
Фиг. 3.



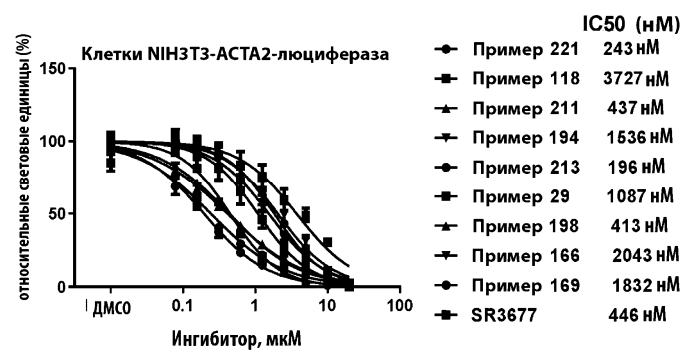
Фиг. 4a



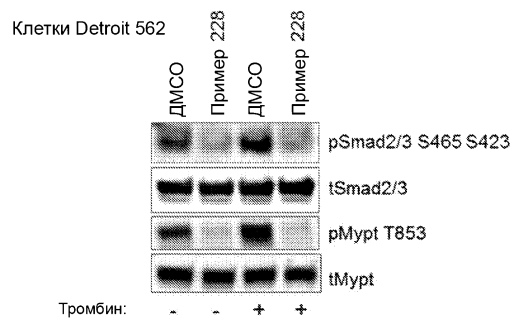
Фиг. 4b



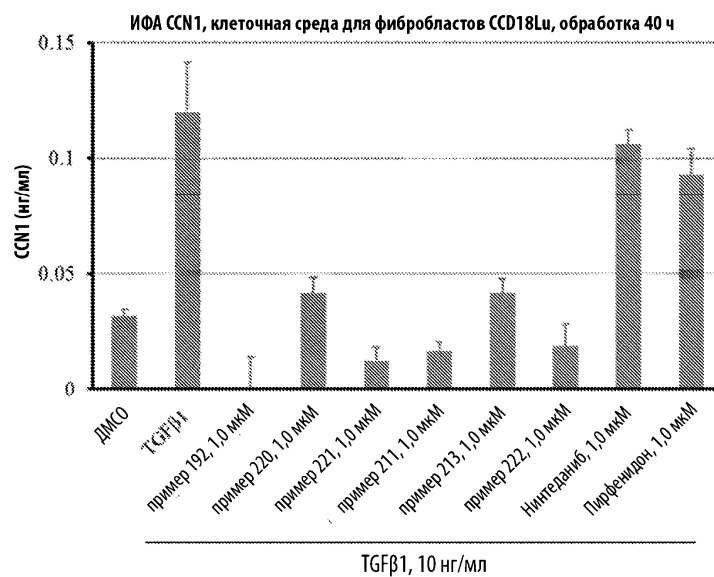
Фиг. 4c



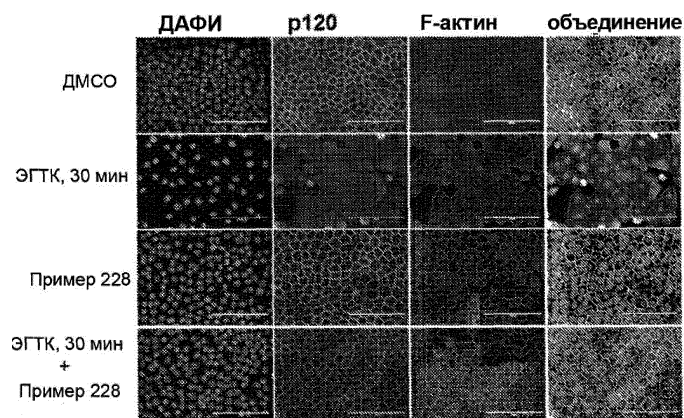
Фиг. 4d



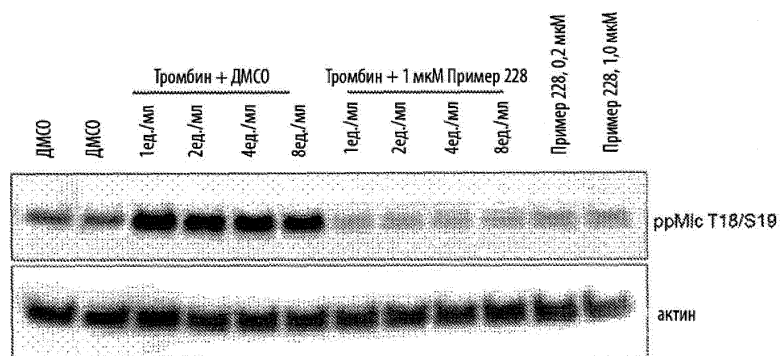
Фиг. 5.



Фиг. 6.

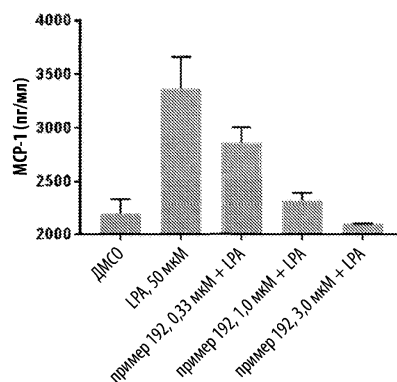


Фиг. 7a

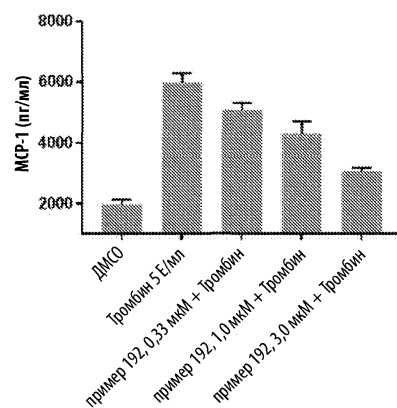


Фиг. 7b

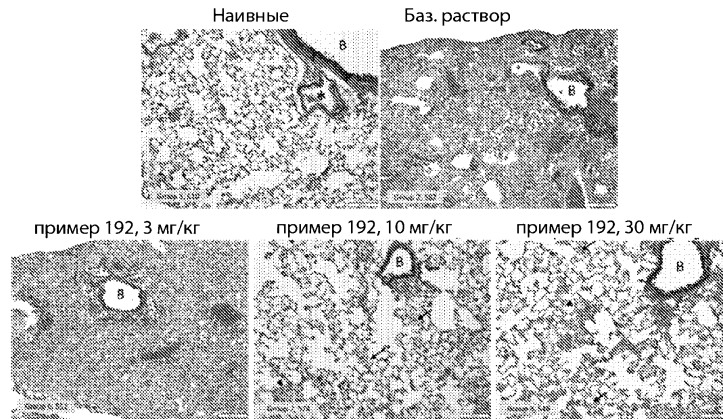
Мышинные эндотелиальные клетки svsc-4-10, обработка 24 ч.
Секретированный МСР-1, ИФА, среднее $\pm$ СО



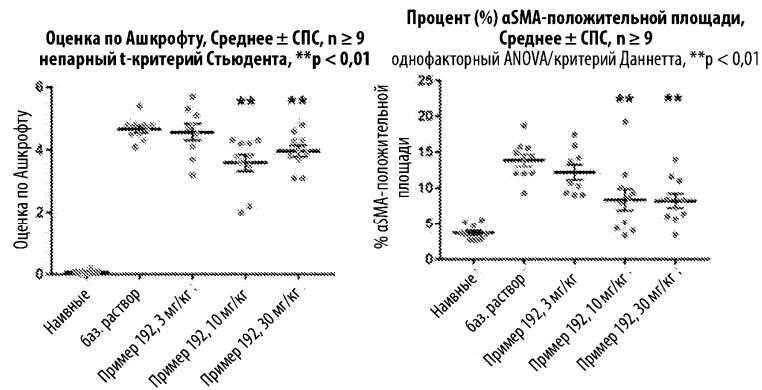
Мышинные эндотелиальные клетки svsc-4-10, обработка 24 ч.
Секретированный МСР-1, ИФА, среднее $\pm$ СО



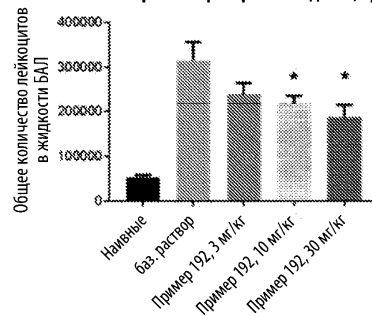
Фиг. 8



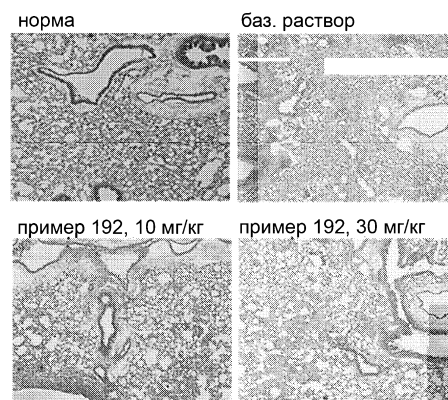
Фиг. 9а



**Общее количество лейкоцитов в жидкости БАЛ, Среднее $\pm$ СПС, $n \geq 9$
непарный t-критерий Стьюдента, $*p < 0,05$**

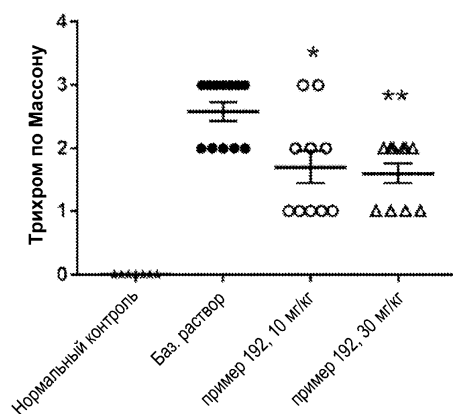


Фиг. 9b

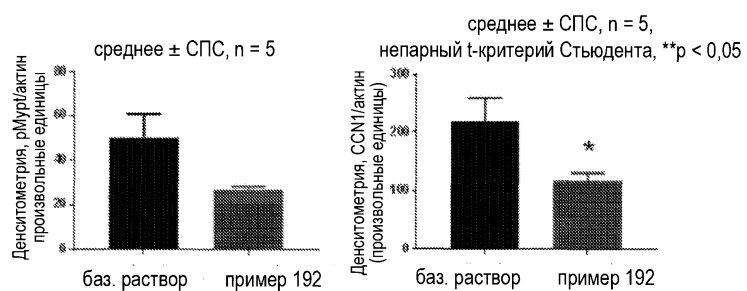


Фиг. 10а

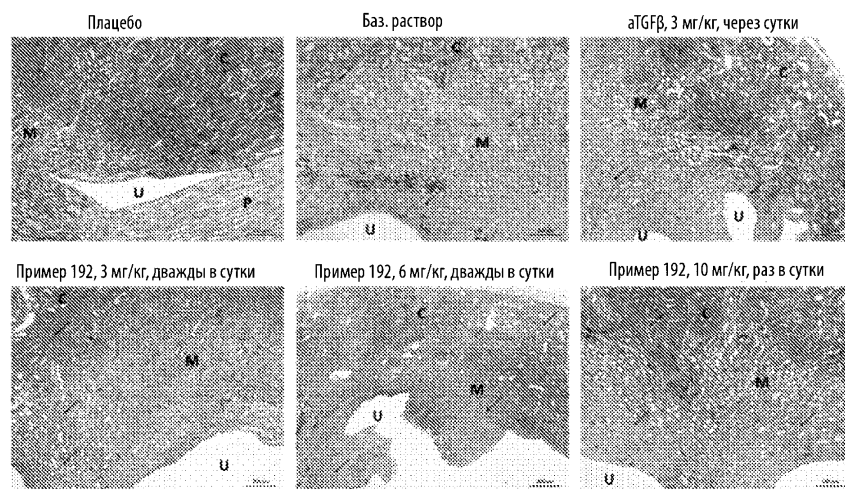
Среднее $\pm$ СПС, $n \geq 10$, нормальный контроль $n = 7$
однофакторный ANOVA/критерий Даннетта, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$



Фиг. 10b

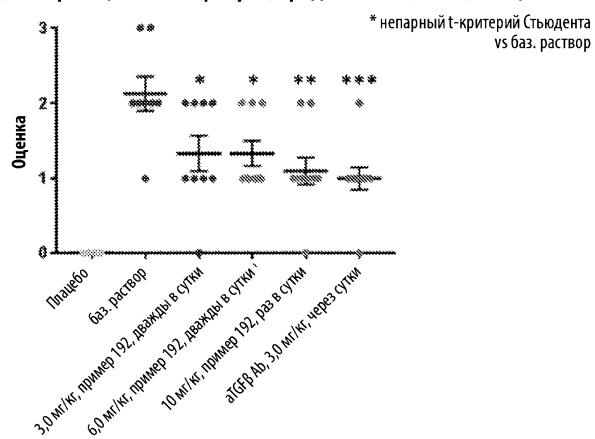


Фиг. 10с

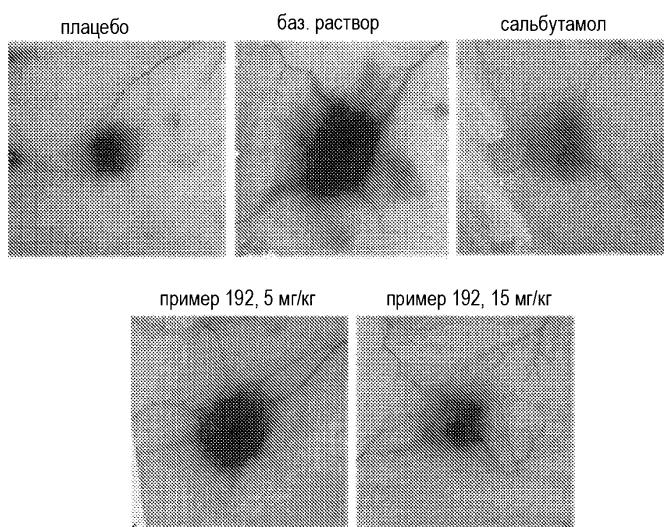


Фиг. 11a

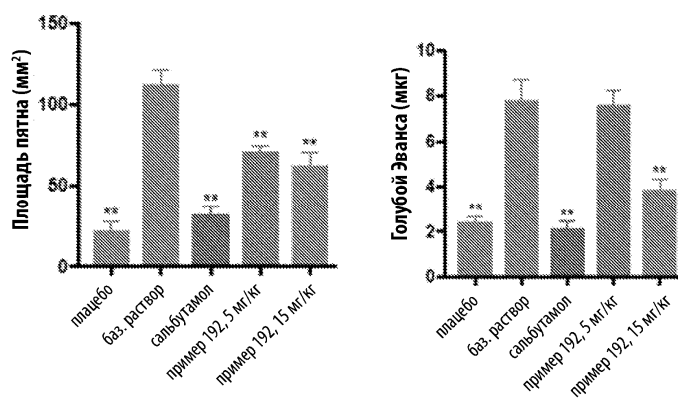
Трихром, интерстициальный фиброз, среднее $\pm$ СПС, $n \geq 8$, Плацебо $n = 6$



Фиг. 11b



Фиг. 12a



Фиг. 12b



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2