

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292340 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.10

(22) Дата подачи заявки
2021.02.11

(51) Int. Cl. C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)
C07D 407/14 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)

(54) ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ PAD4

(31) 202041006146

(32) 2020.02.12

(33) IN

(86) PCT/US2021/017554

(87) WO 2021/163254 2021.08.19

(71) Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

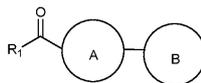
(72) Изобретатель:

Селвакумар Кумаравел, Пайди
Венкатрам Редд, Тхангатхирупатхи
Сринивасан, Кумар См Виджайа,
Аладжанги Тирупатхи Рао, Сура
Малликарджун Редд, Махадеву
Кришна, Систла Рамеш Кумар,
Агарвал Пийуш, Суббиах
Каруппиах Арул Можж, Наир
Джалатхи С., Морампуди Ооха,
Панда Маноранджан (IN), Тино
Джозеф А., Черни Роберт Дж., Дунсиа
Джон В., Гарднер Дэниэл С., Дхар Т. Г.
Мурали, Росс Одри Грэхэм, Гормиски
Пол Е., Чжу Цзяо, Селетски Борис М.,
Антропов Алисса Х., Ниу Деквианг,
Чжу Чжэнгдонг, Миао Гуобин, Куэрво
Хулио Хернан (US)

(74) Представитель:

Гизатуллин Ш.Ф., Угрюмов В.М.,
Гизатуллина Е.М., Строкова О.В.,
Костюшенкова М.Ю., Джермакян Р.В.
(RU)

(57) Изобретение в целом относится к замещенным гетероциклическим соединениям формулы (Ia), которые являются ингибиторами PAD4, к способу получения этих соединений, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и к применению этих соединений для лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью фермента PAD4



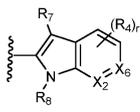
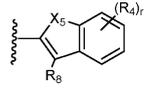
(Ia)

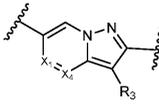
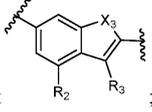
A1

202292340

202292340

A1

где  представляет собой  или  ; и X₁-X₆ и R₁-R₈, наряду с другими переменными, определены в настоящем документе.

 или  ;  представляет собой

Гетероциклические ингибиторы PAD4

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Согласно настоящей заявке испрашивается преимущество в соответствии с индийской предварительной заявкой на выдачу патента № 202041006146, поданной 12 февраля 2020 года, содержание которой конкретно включено в настоящий документ посредством ссылки.

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение в целом относится к замещенным гетероциклическим соединениям, способам получения этих соединений, фармацевтическим композициям, содержащим эти соединения, и применению этих соединений для лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью фермента PAD4.

Предпосылки создания изобретения

PAD4 является членом семейства ферментов пептидиларгининдеиминаз (PAD), способных катализировать цитруллинацию аргинина в цитруллин в пределах пептидных последовательностях. PAD4 отвечает за дезаминирование или цитруллинацию различных белков *in vitro* и *in vivo*, результатом чего являются разнообразные функциональные ответы при различных заболеваниях (*Jones J.E. et al, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 12(5), (2009), 616-627*). Примеры типичных заболеваний или нарушений включают ревматоидный артрит, заболевания с нейтрофильными составляющими в патогенезе (например, васкулит, системная красная волчанка, язвенный колит) в дополнение к онкологическим показаниям. Ингибиторы PAD4 могут также находить более широкое применение в качестве средств и терапевтических агентов для заболеваний и нарушений у человека через эпигенетические механизмы.

Ингибиторы PAD4 могут быть полезными против ревматоидного артрита (RA). RA представляет собой аутоиммунное заболевание, поражающее приблизительно 1% населения (*Wegner N. et al, Immunol. Rev., 233(1), (2010), 34-54*). Оно характеризуется воспалением суставных соединений, что приводит к ослабляющему разрушению кости и хряща. В ряде популяционных исследований (*Kochi Y. et al, Ann. Rheum. Dis., 70, (2011), 512-515*) было высказано, хотя и неубедительно, предположение о слабой генетической связи между полиморфизмами PAD4 и предрасположенностью к RA.

PAD4 (вместе с членом семейства PAD2) была обнаружена в синовиальной ткани, где она является ответственной за дезаминирование ряда суставных белков. Считается, что этот процесс ведет к нарушению толерантности к цитруллинированным субстратам, таким как фибриноген, виментин и коллаген, в суставах, пораженных РА, и к инициации иммунных ответов на них. Эти антитела против цитруллинированных белков (АСРА) участвуют в этиопатогенезе заболевания и могут также быть использованы в качестве диагностического теста на РА (например, коммерчески доступный тест ССР2 или тест на циклический цитруллинированный белок 2). Кроме того, повышенное цитруллинирование также может иметь дополнительный непосредственный вклад в патогенез заболевания благодаря его способности непосредственно воздействовать на функционирование ряда суставных и воспалительных медиаторов (например, фибриногена, антитромбина и многочисленных хемокинов). У более узкой подгруппы пациентов с РА анти-PAD4 антитела могут быть измерены и могут коррелировать с более эрозивной формой заболевания.

Ингибиторы PAD4 также могут быть полезными для снижения патологической активности нейтрофилов при ряде заболеваний. Исследования подтверждают, что процесс образования нейтрофильной внеклеточной ловушки (Neutrophil Extracellular Trap, NET) формирует защитный механизм, посредством которого нейтрофилы способны иммобилизовывать и уничтожать патогены, ассоциирован с цитруллинанием гистонов и является дефицитным у «нокаутированных» по PAD4 мышей (*Neeli I. et al, J. Immunol., 180, (2008), 1895-1902* и *Li P. et al, J. Exp. Med., 207(9), (2010), 1853-1862*). Поэтому ингибиторы PAD4 могут иметь применение при заболеваниях, где формирование NET в тканях вносит вклад в локальное поражение и патологию заболевания. Такие заболевания включают, но без ограничения, васкулит мелких сосудов (*Kessenbrock K. et al, Nat. Med., 15(6), (2009), 623-625*), системную красную волчанку (*Hakim A. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(21), (2010), 9813-9818* и *Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52*), язвенный колит (*Savchenko A. et al, Pathol. Int., 61(5), (2011), 290-7*), муковисцидоз, астму (*Dworski R. et al, J. Allergy Clin. Immunol., 127(5), (2011), 1260-6*), тромбоз глубоких вен (*Fuchs T. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 107(36), (2010), 15880-5*), периодонтит (*Vitkov L. et al, Ultrastructural Pathol., 34(1), (2010), 25-30*), сепсис (*Clark S.R. et al, Nat. Med., 13(4), (2007), 463-9*), аппендицит (*Brinkmann V. et al, Science, 303, (2004), 1532-5*) и инсульт. Кроме того, имеются свидетельства того, что NET могут вносить вклад в патологию заболеваний,

поражающих кожу, например, при кожной красной волчанке (*Villanueva E. et al, J. Immunol., 187(1), (2011), 538-52*) и псориазе (*Lin A.M. et al., J. Immunol., 187(1), (2011), 490-500*), поэтому ингибитор PAD4 может демонстрировать полезность при лечении NET кожных заболеваний при его введении системным или кожным путем. Ингибиторы PAD4 могут влиять на дополнительные функции в нейтрофилах и иметь более широкое применение при нейтрофильных заболеваниях.

Исследования продемонстрировали эффективность ингибиторов PAD (например, хлорамидинов) в ряде животных моделей заболеваний, включая коллаген-индуцированный артрит (*Willis V.C. et al, J. Immunol., 186(7), (2011), 4396-4404*), экспериментальный колит, индуцированный декстрансульфатом натрия (DSS) (*Chumanevich A.A. et al, Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 300(6), (2011), G929–G938*), хирургическое вмешательство на спинном мозге (*Lange S. et al, Dev. Biol., 355(2), (2011), 205-14*) и экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит (EAE). DSS колит также демонстрирует, что хлорамидин стимулирует апоптоз воспалительных клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, что свидетельствует о том, что ингибиторы PAD4 могут быть более эффективными для широкого спектра воспалительных заболеваний.

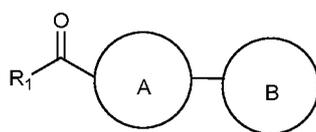
Ингибиторы PAD4 также могут быть полезными в лечении рака (*Slack J.L. et al, Cell. Mol. Life Sci., 68(4), (2011), 709-720*). Сверхэкспрессия PAD4 была продемонстрирована при многих видах рака (*Chang X. et al, BMC Cancer, 9, (2009), 40*). Антипролиферативная роль была подтверждена для ингибиторов PAD4 на основании наблюдения того, что PAD4 цитруллинирует остатками аргинина в гистонах в промоторах p53-нацеленных генов, таких как p21, которые вовлечены в остановку клеточного цикла и индукцию апоптоза (*Li P. et al, Mol. Cell Biol., 28(15), (2008), 4745-4758*).

Вышеупомянутая роль PAD4 в дезаминировании остатков аргинина в гистонах может свидетельствовать о роли PAD4 в эпигенетическом регулировании генной экспрессии. PAD4 является первым членом семейства PAD, чье присутствие было обнаружено в ядре, а также цитоплазме. Более раннее утверждение о том, что PAD4 может действовать как гистоновая деметилиминаза, а также как дезиминаза, является несостоятельным и недоказанным. Однако, она может снижать метилирование аргинина в гистонах (и, следовательно, эпигенетическое регулирование, ассоциированное с этим явлением) опосредованно через истощение доступных остатков аргинина путем превращения в цитруллин. Ингибиторы PAD4 поэтому могут

быть полезными в качестве эпигенетических средств или терапевтических средств для воздействия на экспрессию разнообразных целевых генов в дополнительных болезненных состояниях. За счет таких механизмов ингибиторы PAD4 также могут быть эффективными в контроле уровней цитруллинирования в стволовых клетках и, следовательно, могут терапевтически воздействовать на статус плюрипотентности и потенциал дифференциации различных стволовых клеток, включая, но без ограничения, эмбриональные стволовые клетки, нейральные стволовые клетки, гематопозитические стволовые клетки, и раковые стволовые клетки. Соответственно, остается неудовлетворенная потребность в идентификации и разработке ингибиторов PAD4 для лечения PAD4-опосредованных заболеваний или нарушений.

Краткое изложение сущности изобретения

Соответственно, предлагаются соединения формулы (Ia):



(Ia)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль.

В другом общем аспекте предлагаются фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

В другом общем аспекте предлагается способ лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью фермента PAD4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

Подробное изложение одного или нескольких вариантов осуществления изобретения представлено в описании ниже. Другие признаки, цели и преимущества изобретения станут очевидны из следующего описания, включая формулу изобретения.

Подробное описание изобретения

1. Определения

Ниже приведены определения терминов, используемых в данном описании. Начальное определение, представленное для группы или термина в настоящем документе, применяется к этой группе или термину по всему описанию, отдельно или как части другой группы, если не указано иное. Хотя изобретение описано со ссылкой на иллюстративные варианты осуществления, тем не менее следует понимать, что при этом не предполагается ограничение объема изобретения. Специалист в соответствующей области техники, используя настоящее раскрытие, может предусмотреть многочисленные изменения и дополнительные модификации изобретательских признаков изобретения. Все такие изменения и модификации следует рассматривать в рамках объема изобретения. Следует отметить, что используемые в этом описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают множественное число, если контекст явно не диктует иное. Все ссылки, включая патенты, патентные заявки и литературу, цитируемые в описании, прямо включены в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте.

Используемый в настоящем документе термин «C₁₋₆ алкил» относится к циклическим углеводородным группам с прямой и разветвленной цепью, содержащим от 1 до 6 атомов углерода, и включает их. Типичные неограничивающие примеры C₁₋₆ алкила включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин «алкенил» относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от 2 до 20 атомов углерода, которые включают от 1 до 6 двойных связей, и включает их. Типичные неограничивающие примеры алкенила включают винил, 2-пропенил, 3-бутенил, 2-бутенил, 4-пентенил, 3-пентенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 2-гептенил, 3-гептенил, 4-гептенил, 3-октенил, 3-ноненил, 4-деценил, 3-ундеценил, 4-додэценил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин «алкинил» относится к углеводородным группам с прямой или разветвленной цепью, содержащим от 2 до 12 атомов углерода и по меньшей мере одну тройную связь углерод-углерод, и включает их. Типичные неограничивающие примеры алкинила включают этинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-бутинил, 4-пентинил, 3-пентинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 2-гептинил, 3-гептинил, 4-гептинил, 3-октинил, 3-нонинил, 4-децинил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин «циклоалкил» относится к насыщенной или частично ненасыщенной (содержащей 1 или 2 двойные связи)

циклической углеводородной группе, содержащей от 1 до 3 колец (например, моноциклической, бициклической или трициклической) и содержащей в общей сложности от 3 до 20 атомов углерода, образующих кольца. Циклоалкил может быть необязательно замещен. Кольца многокольцевых циклоалкилов могут быть конденсированы, соединены мостиковой связью и/или соединены посредством одной или нескольких спиро-структур с 1 или 2 ароматическими циклоалкильными или гетероциклическими кольцами. Типичные неограничивающие примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил, циклододецил, циклопентенил, циклогексенил, циклогептенил, циклооктенил, циклогексадиенил, циклогептадиенил и т.п.

Используемые в настоящем документе термины «гетероциклический», «гетероциклил» или «гетероцикло» относятся к необязательно замещенным, насыщенным, ненасыщенным или частично ненасыщенным 3-20-членным циклическим группам (например, 3-13-членным моноциклическим, 7-17-членным бициклическим или 10-20-членным трициклическим кольцевым системам), которые имеют по меньшей мере один гетероатом по меньшей мере в одном кольце, содержащем атом углерода, или включают их. Гетероатом выбирают из атомов азота, кислорода и/или серы. Каждое кольцо гетероциклической группы может иметь 1, 2, 3, 4 или 5 гетероатомов при условии, что по меньшей мере одно кольцо содержит по крайней мере один гетероатом. Гетероатомы азота и серы могут быть необязательно окислены, а гетероатомы азота могут быть необязательно кватернизованы. Кольца многокольцевых гетероциклов могут быть конденсированы, соединены мостиковой связью и/или соединены посредством одной или нескольких спиро-структур. Типичные неограничивающие примеры гетероциклических групп включают азетидинил, пирролидинил, оксетанил, имидазолинил, оксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, тетрагидрофуранил, пиперидинил, пиперазинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролодинил, 2-оксоазепинил, азепинил, 4-пиперидонил, тетрагидропиранил, морфолинил, тиаморфолинил, тиаморфолинилсульфоксид, тиаморфолинилсульфон, 1,3-диоксолан и тетрагидро-1,1-диоксоиенил и т.п.

Используемый в настоящем документе термин «арил» относится к ароматическим гомоциклическим (т.е. углеводородным) моноциклическим, бициклическим или трициклическим ароматическим группам, содержащим от 6 до 14

атомов углерода в кольцевой части, и может необязательно включать от одного до трех дополнительных колец (циклоалкил, гетероцикло или гетероарил), конденсированных с ними. Типичные неограничивающие примеры арильных групп включают фенил, бифенил, нафтил (включая 1-нафтил и 2-нафтил), антраценил и т.п.

Определенные выше группы могут необязательно иметь один или несколько атомов водорода, которые присоединены к атому углерода, замещенному любой группой, известной специалисту в данной области. По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны для получения стабильных фрагментов и соединений.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» относится к любому человеческому или нечеловеческому организму, который может потенциально получить пользу от лечения ингибитором PAD4, или включает его. Примеры субъектов включают людей и животных.

Используемые в настоящем документе термины «лечение» или «терапия» относятся и включают лечение болезненного состояния у субъекта, например, у человека или животного, и включают: (a) ингибирование болезненного состояния, т.е. купирование его развития; (b) облегчение болезненного состояния, т.е. вызывание регрессии болезненного состояния; и/или (c) предупреждение возникновения болезненного состояния у субъекта.

Термины «предупреждение» или «профилактика», используемые в настоящем документе, относятся к превентивному лечению (т.е. к профилактике и/или снижению риска) субклинического болезненного состояния у субъекта, например, у человека или животного, нацеленному на снижение вероятности возникновения клинического болезненного состояния, и включают его. Субъекты могут быть отобраны для превентивной терапии на основе факторов, которые, как известно, повышают риск развития клинического болезненного состояния по сравнению с общей популяцией. «Профилактические» методы лечения можно разделить на (a) первичную профилактику и (b) вторичную профилактику. Первичная профилактика определяется как лечение субъекта, у которого еще не развилось клиническое болезненное состояние, тогда как вторичная профилактика определяется как предотвращение повторного возникновения того же или сходного клинического болезненного состояния.

Термин «терапевтически эффективное количество» относится и включает некоторое количество соединения или композиции согласно изобретению, которое является эффективным при введении отдельно или в комбинации для предупреждения

или лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью фермента PAD4. В случае применения в комбинации этот термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к превентивному или терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся ли они в комбинации, последовательно или одновременно.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к среде, общепринятой в данной области техники для доставки биологически активных агентов людям и/или животным. Фармацевтически приемлемые носители составляют в соответствии с рядом факторов, хорошо известных специалистам в данной области. К ним относятся, помимо прочего, тип и природа составляемого активного агента, субъект, которому должна быть введена содержащая агент композиция, предполагаемый способ введения соединения или композиции и целевое терапевтическое показание. Фармацевтически приемлемые носители включают как водные, так и неводные жидкие среды. Такие носители могут включать ряд различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному агенту, причем такие дополнительные ингредиенты включаются в состав по целому ряду причин, например, для стабилизации активного агента, связующих веществ и т.д., хорошо известных специалистам в данной области. Типичные неограничивающие примеры таких носителей включают разбавители, консерванты, наполнители, агенты, регулирующие текучесть, дезинтегрирующие агенты, смачивающие агенты, эмульгаторы, суспендирующие агенты, подсластители, вкусовые агенты, отдушки, антибактериальные агенты, противогрибковые агенты, смазывающие агенты, дозирующие агенты, покрывающие агенты и т.п. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, участвующих в их выборе, можно найти в различных легкодоступных источниках, таких как, например, *Allen, L. V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)*.

В настоящем документе также рассматриваются пролекарства и сольваты соединений по изобретению. Термин «пролекарство», используемый в настоящем документе, обозначает соединение, которое при введении субъекту подвергается химическому превращению посредством метаболических или химических процессов с образованием соединения формулы (I) или его соли и/или сольвата. Сольваты соединений формулы (Ia) включают гидраты.

Любой таутомер, который может существовать, также рассматривается в настоящем документе как часть настоящего изобретения. Все стереоизомеры

соединения формулы (Ia), такие как те, которые могут существовать благодаря асимметричным атомам углерода, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметрических атомов углерода, например, атропоизомеры) и диастереомерные формы, входят в объем настоящего изобретения. Отдельные стереоизомеры соединения формулы (Ia) могут, например, по существу не содержать другие изомеры или могут быть смешаны, например, в виде рацематов или со всеми другими или другими выбранными стереоизомерами. Хиральные центры в этих соединениях могут иметь S или R конфигурацию в соответствии с рекомендациями IUPAC 1974. В целом, соединения по изобретению могут быть описаны в настоящем документе без конкретной стереохимии для удобства, однако все стереоизомерные формы включены в объем изобретения.

Настоящее изобретение включает все изотопы атомов, встречающихся в настоящих соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают дейтерий (символ D или ^2H) и тритий (символ T или ^3H). Например, метильная группа может быть представлена CH_3 или CD_3 . Изотопы углерода включают ^{13}C и ^{14}C . Как правило, меченые изотопами соединения по настоящему изобретению могут быть получены обычными способами, известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными описанным в настоящем документе, с использованием соответствующего меченого изотопом реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях.

Соединение формулы (I) образует соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Подразумевается, что ссылка на соединение формулы (I) в настоящем документе включает ссылку на его соли, если не указано иное. Используемый в настоящем документе термин «соль(и)» означает кислые и/или основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами и основаниями. Кроме того, когда соединение формулы (I) содержит как основную часть, так и кислотную часть, могут образовываться цвиттер-ионы («внутренние соли»), и они включены в термин «соль(и)», используемый в настоящем документе. Фармацевтически приемлемые соли включают соли, обычно приемлемые в области фармацевтики для введения субъекту, включая людей и животных. Как правило, фармацевтически приемлемые соли являются нетоксичными и физиологически приемлемыми солями. Соли соединений по изобретению могут быть образованы, например, путем взаимодействия соединения с некоторым количеством кислоты или

основания, таким как эквивалентное количество, в среде, такой как среда, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

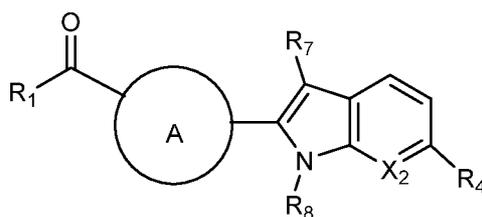
Соединения формулы (Ia), которые содержат основной фрагмент, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими кислотами. Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетаты (такие как соли, образованные присоединением уксусной кислоты или тригалогенуксусной кислоты, например, трифторуксусной кислоты), адипаты, альгинаты, аскорбаты, аспартаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, циклопентанпропионаты, диглюконаты, додецилсульфаты, этансульфонаты, фумараты, глюкогептаноаты, глицерофосфаты, гемисульфаты, гептаноаты, гексаноаты, гидрохлориды (образованные реакцией с хлористоводородной кислотой), гидробромиды (образованные реакцией с бромистым водородом), гидройодиды, 2-гидроксиэтансульфонаты, лактаты, малеаты (образованные с малеиновой кислотой), метансульфонаты (образованные с метансульфоновой кислотой), 2-нафталинсульфонаты, никотинаты, нитраты, оксалаты, пектинаты, персульфаты, 3-фенилпропионаты, фосфаты, пикраты, пивалаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты (например, образованные реакцией с серной кислотой), сульфонаты (например, приведенные в настоящем документе), тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты, такие как тозилаты, ундеканаты и т.п.

Соединения формулы (Ia), которые содержат кислотный фрагмент, могут образовывать соли с различными органическими и неорганическими основаниями. Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, органическими аминами), такие как бензатины, дициклогексиламины, гидрабамины (образованные с N,N-бис(дегидроабетилен)этилендиамином), N-метил-D-глюкамины, N-метил-D-глюкамиды, трет-бутиламины, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы с помощью таких агентов, как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил-, пропил- и бутилхлориды, бромиды и йодиды), диалкилсульфаты (например, диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлориды, бромиды и йодиды), аралкилгалогениды (например, бензил- и фенетилбромиды) и др.

Изобретение охватывает соединения формулы (I), включая их стереоизомеры, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры и фармацевтически приемлемые соли, способы получения этих соединений, фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, и применение этих соединений для лечения заболеваний или нарушений, связанных с активностью фермента PAD4.

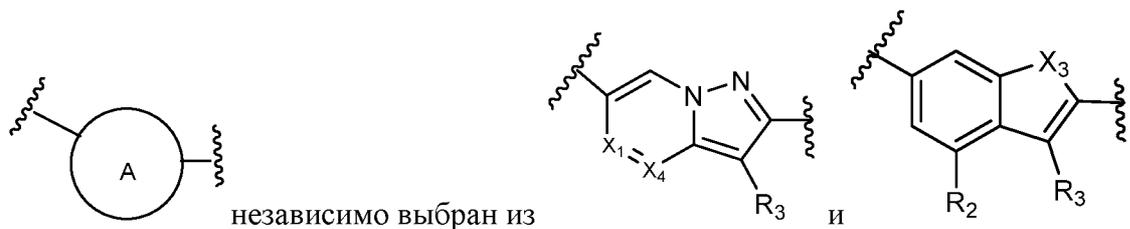
2. Описание некоторых аспектов изобретения

В первом аспекте изобретение относится к соединению формулы (I):



(I)

или его фармацевтически приемлемой соли, где:



X_1 и X_2 независимо выбраны из CH и N;

X_3 независимо выбран из O и S;

X_4 независимо выбран из CR_2 и N; при условии, что X_1 и X_4 оба не представляют собой N;

R_1 независимо выбран из $-NH-C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и NH_2 , 4-10-членного гетероциклила, и $-NH-$ 4-10-членного гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, CN, C_{1-3} алкила, $=N-OR_b$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-NR_aC(=NH)C_{1-3}$ алкила, $-NR_aC(=O)OR_b$, карбоциклила и гетероциклила;

R_2 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-4} алкила и $-OC_{1-4}$ алкила;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, $-CN$, $-C(=O)OR_b$ и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, $-OH$, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-CN$, $=O$, C_{1-4} алкила необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они

оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ,

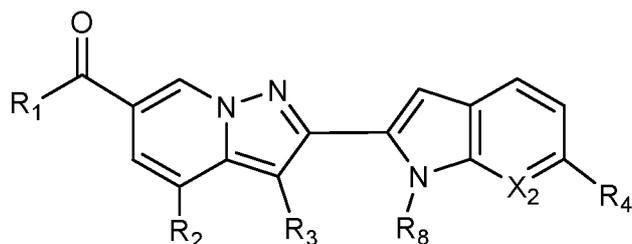
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, $-CN$, $-NH_2$, $-NHC_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, $=O$, OH, OC_{1-6} алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, $-CN$, $-OH$, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного $-OH$, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

Во втором аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (II):

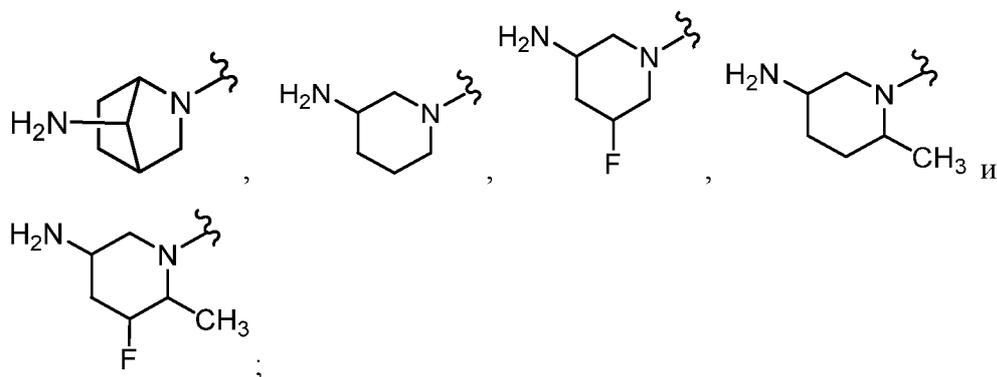


(II)

или его фармацевтически приемлемую соль, в пределах объема первого аспекта, где:

X_2 независимо выбран из CH и N;

R_1 независимо выбран из



R_2 независимо выбран из H, F, Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, $-CN$, $-CH_3$ и $-CH_2OH$;

R_4 независимо выбран из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и $-OH$, фенила, замещенного одним или несколькими R_5 , C_{3-6} циклоалкила и 4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-CN$, $=O$, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CHR_d)_rOR_b$, $-(CHR_d)_rS(O)_pR_c$ – $(CHR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CHR_d)_rNR_aR_a$, $-(CHR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, – $(CHR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rC(=O)OR_b$, – $(CHR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CHR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CHR_d)_rOC(=O)OR_b$, – $(CHR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$;

R_6 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_8 независимо выбран из H и $-CH_2-C_{3-6}$ циклоалкила ;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H and C_{1-4} alkyl необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_e независимо выбран из F, Cl, Br, $-CN$, $-NO_2$, $=O$, OH, OC_{1-4} алкила, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

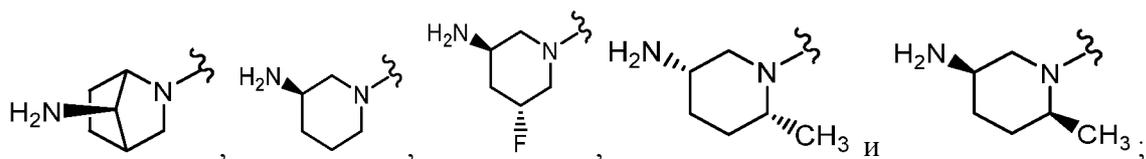
R_f независимо выбран из F, Cl, Br, $-CN$ и $-OH$;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В третьем аспекте изобретение обеспечивает соединение в пределах объема второго аспекта или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R_1 независимо выбран из

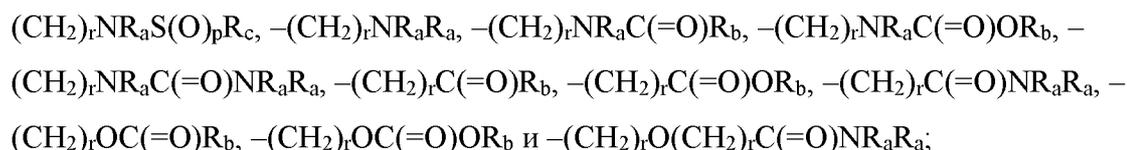


R_2 независимо выбран из H, F, $-CH_3$ и $-OCH_3$;

R_3 независимо выбран из H, Cl, $-CH_3$ и $-CH_2OH$;

R_4 независимо выбран из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и $-OH$, фенила, замещенного одним или несколькими R_5 , C_{3-6} циклоалкила и 4-10-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 , при каждом появлении, независимо выбран из H, F, Cl, $-CN$, $=O$, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, -



R_6 независимо выбран из H и C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_8 представляет собой $-\text{CH}_2$ -циклопропил;

R_a независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c представляет собой C_{1-6} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R_e ;

R_e независимо выбран из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, OH, OC_{1-3} алкила, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(\text{CH}_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(\text{CH}_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

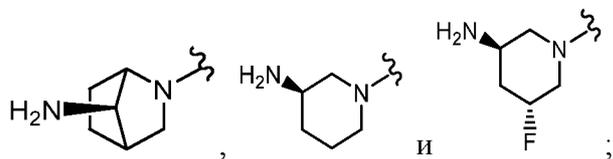
R_f независимо выбран из F, Cl, Br, $-\text{CN}$ и $-\text{OH}$;

r , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В четвертом аспекте изобретение обеспечивает соединение в пределах объема третьего аспекта или его фармацевтически приемлемую соль, где:

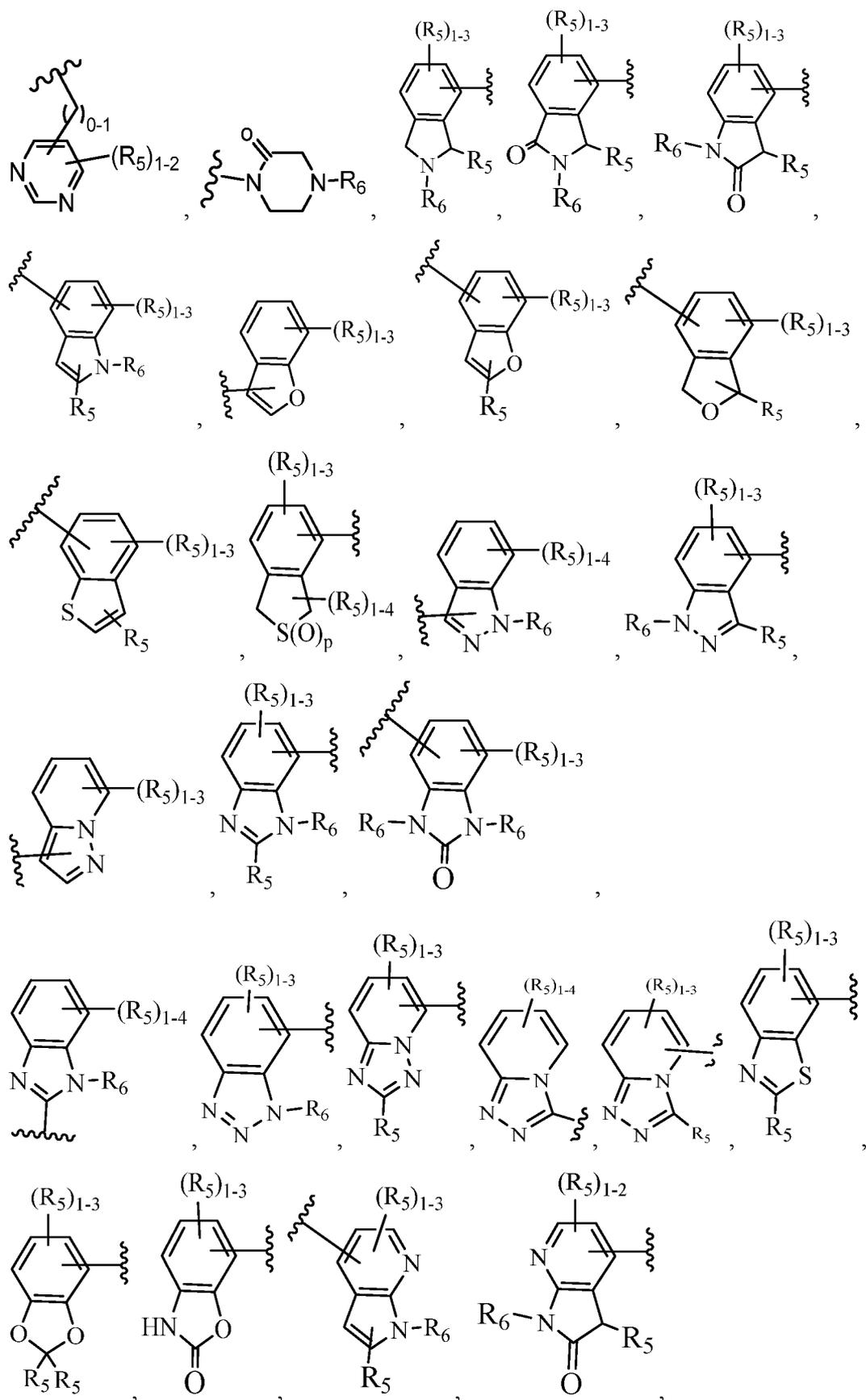
R_1 независимо выбран из

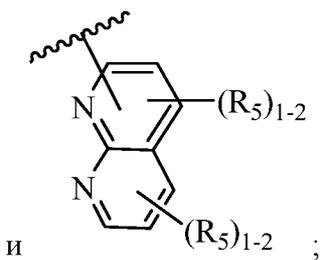
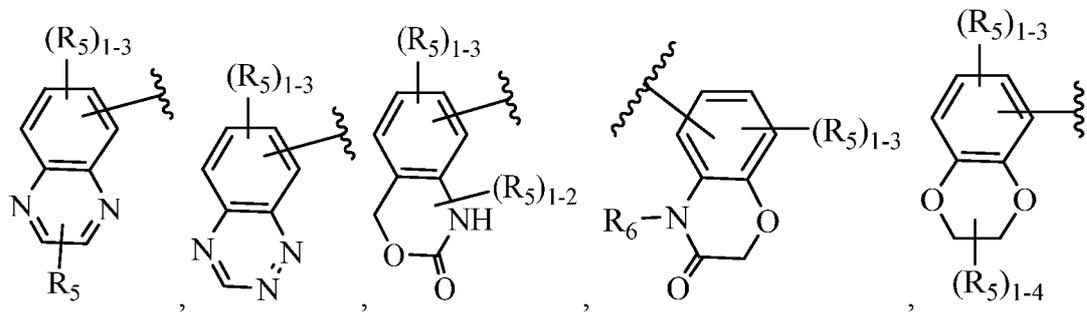
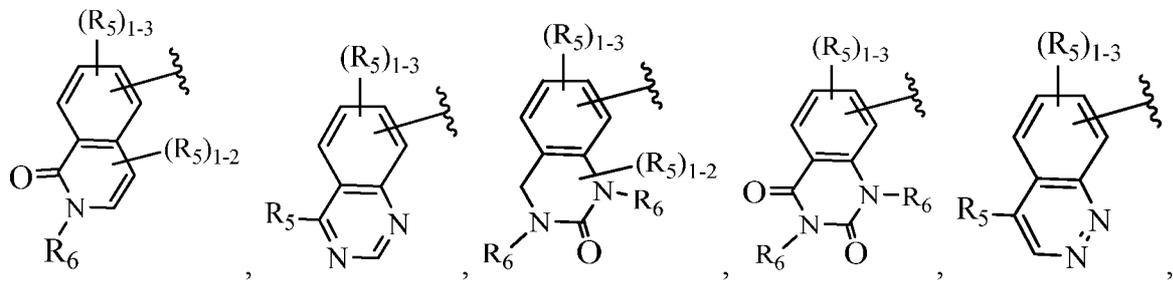
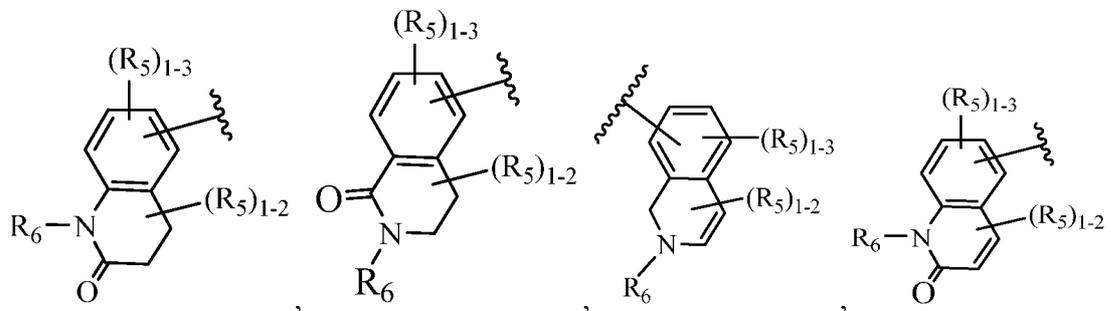
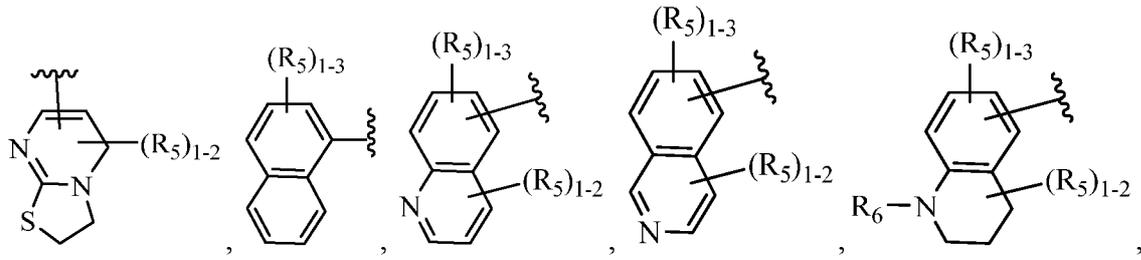
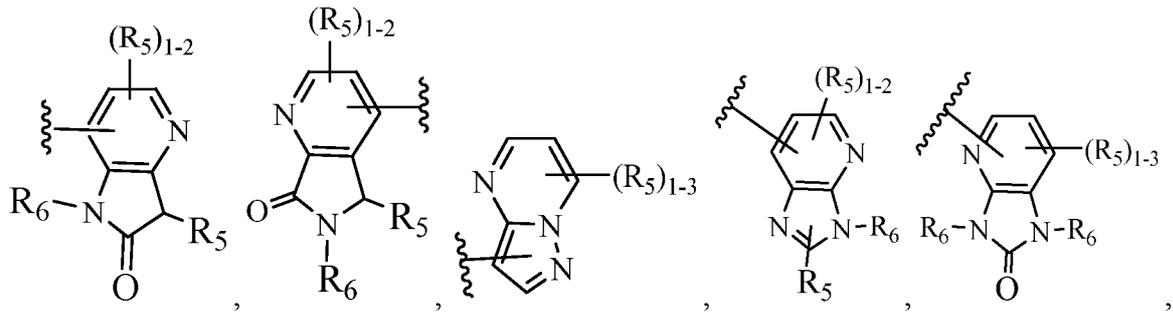


R_2 независимо выбран из H, F и $-\text{OCH}_3$;

R_3 представляет собой CH_3 ;

R_4 выбран из F, Cl, C_{1-3} алкила,





и

R_5 , при каждом появлении, независимо выбран из H, F, Cl, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_2\text{R}_c$, $-\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$ и $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_b$;

R_6 независимо выбран из H и C_{1-3} алкила;

R_a независимо выбран из H и C_{1-5} алкила; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

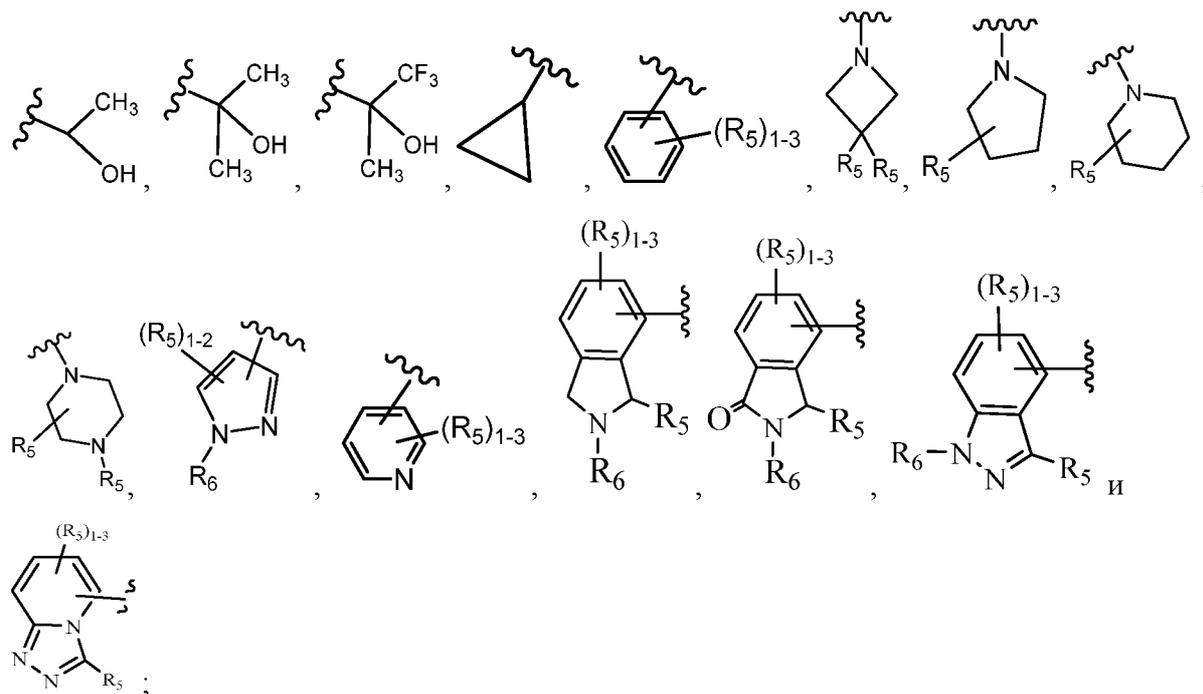
R_c представляет собой C_{1-5} алкил, необязательно замещенный одним или несколькими R_e ;

R_e независимо выбран из F, Cl, Br, $-\text{CN}$, $=\text{O}$, OH, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ; и

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, $-\text{CN}$ и $-\text{OH}$.

В пятом аспекте изобретение обеспечивает соединение в пределах объема четвертого аспекта или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R_4 выбран из C_{1-2} алкила,



R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-OR_b$, $-NR_aS(O)_2R_c$, $-NR_aR_a$, $-NR_aC(=O)R_b$ и $C(=O)NR_aR_a$;

R_6 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

R_a независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

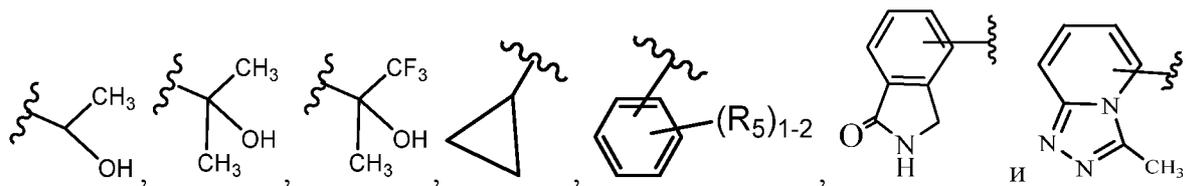
R_b независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; и

R_e независимо выбран из F, Cl, Br, $-CN$, =O, OH и C_{1-6} алкила.

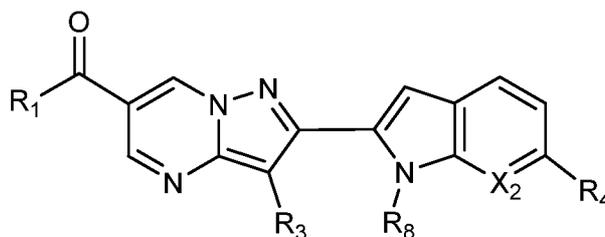
В шестом аспекте изобретение обеспечивает соединение в пределах объема пятого аспекта или его фармацевтически приемлемую соль, где:

R_4 независимо выбран из CH_3 ,



R_5 независимо выбран из F, Cl, -OH и $C(=O)NH_2$.

В седьмом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (III):

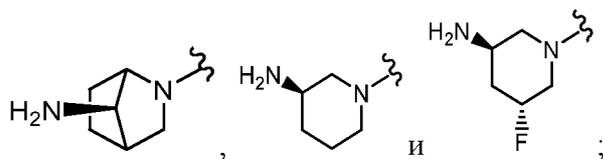


(III)

или его фармацевтически приемлемую соль, в пределах объема пятого аспекта, где:

X_2 независимо выбран из CH и N;

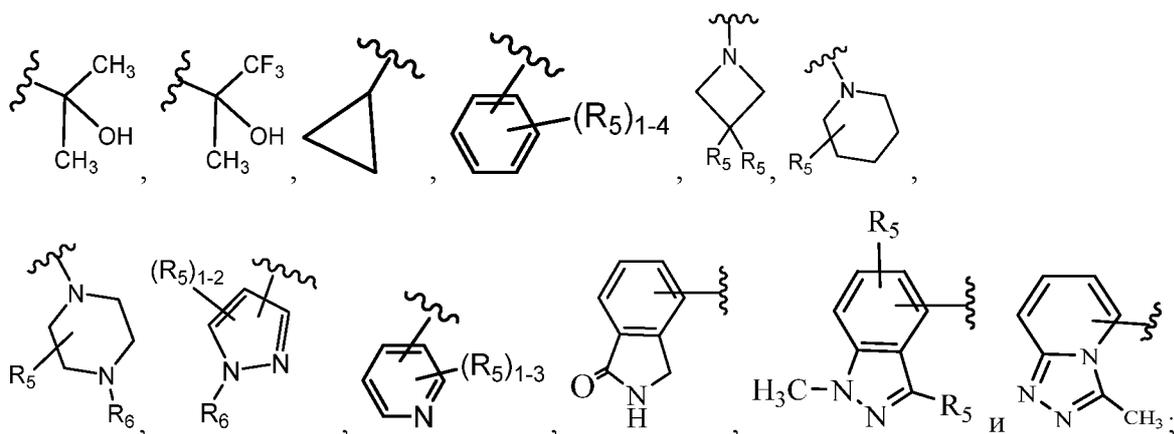
R_1 независимо выбран из



R_2 независимо выбран из H, F, Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, $-CN$, $-CH_3$ и $-CH_2OH$;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-3} алкила,



R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, -OH, -OCHF₂, C(=O)NH₂ и -NHS(O)₂C₁₋₄алкила;

R_6 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

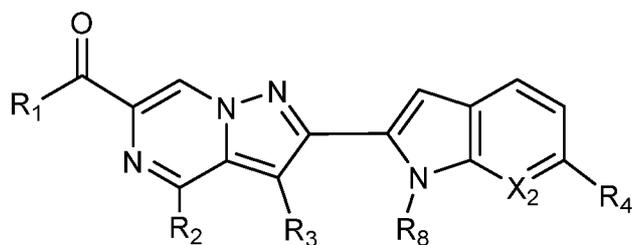
R_8 представляет собой -CH₂-циклопропил;

R_a независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ;

R_b независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ; и

R_c независимо выбран из F, Cl, Br, -CN, =O, OH и C_{1-6} алкила.

В восьмом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IV):

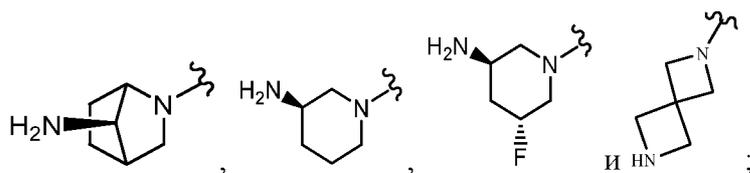


(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль, в пределах объема первого аспекта, где:

X_2 независимо выбран из CH и N;

R_1 независимо выбран из -NHCH₂CHFCH₂NH₂,



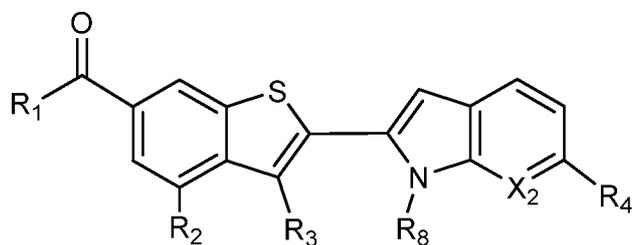
R_2 независимо выбран из H, F, Cl, -CH₃ и -OCH₃;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, -CN, -CH₃ и -CH₂OH;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl и C_{1-3} алкила; и

R_8 представляет собой $-CH_2-$ циклопропил.

В девятом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (V):

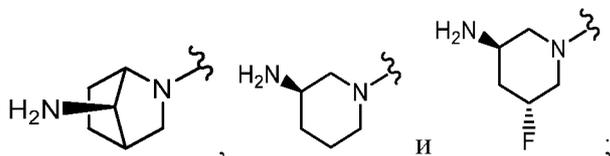


(V)

или его фармацевтически приемлемую соль, в пределах объема первого аспекта, где:

X_2 независимо выбран из CH и N;

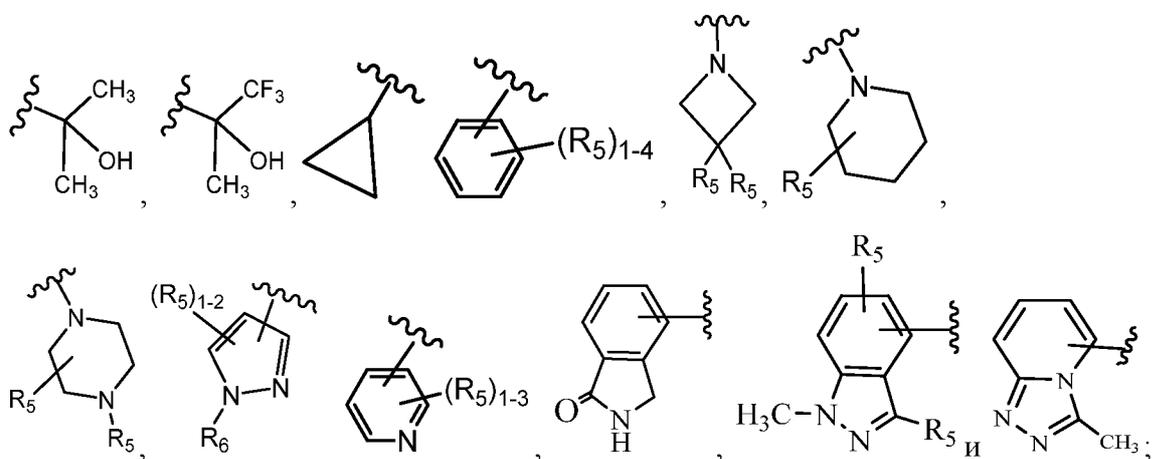
R_1 независимо выбран из



R_2 независимо выбран из H, F, Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, $-CN$, $-CH_3$ и $-CH_2OH$;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, C_{1-3} алкила,



R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, -OH, $-OCHF_2$, NH_2 и $C(=O)NH_2$;

R_6 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

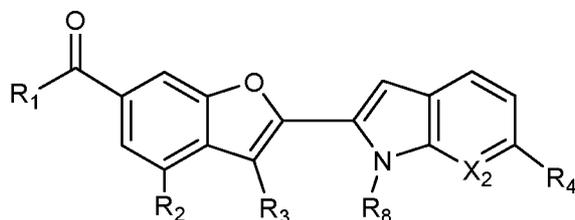
R_8 представляет собой $-CH_2-$ циклопропил;

R_a независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ; и

R_e независимо выбран из F, Cl, Br, $-CN$, $=O$, OH и C_{1-6} алкила.

В десятом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (VI):

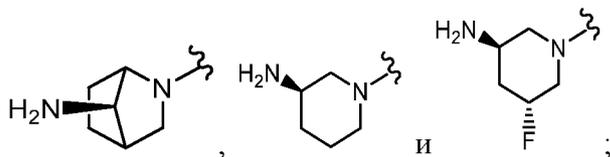


(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль, в пределах объема первого аспекта, где:

X_2 независимо выбран из CH и N;

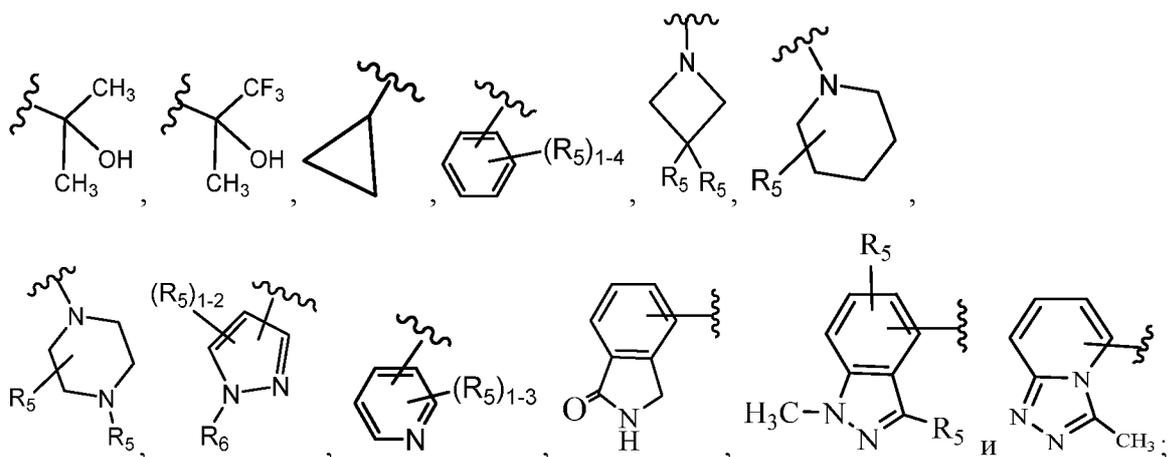
R_1 независимо выбран из



R_2 независимо выбран из H, F, Cl, $-CH_3$ и $-OCH_3$;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, $-CN$, $-CH_3$ и $-CH_2OH$;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-3} алкила,



R_5 независимо выбран из H, F, Cl, $=O$, $-OH$, $-OCHF_2$ и $-C(=O)NH_2$;

R_6 независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

R_8 представляет собой $-CH_2-$ циклопропил;

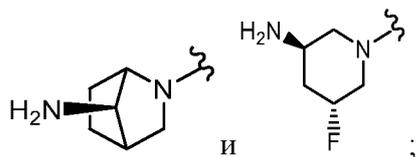
R_a независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H и C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ; и

R_c независимо выбран из F, Cl, Br, $-CN$, $=O$, OH и C_{1-6} алкила.

В одиннадцатом аспекте изобретение обеспечивает соединение в пределах объема десятого аспекта, или его фармацевтически приемлемую соль, где:

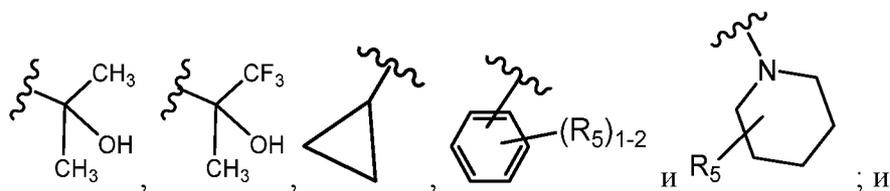
R_1 независимо выбран из



R_2 независимо выбран из H, F и $-OCH_3$;

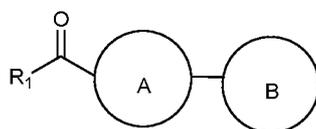
R_3 представляет собой $-CH_3$;

R_4 независимо выбран из



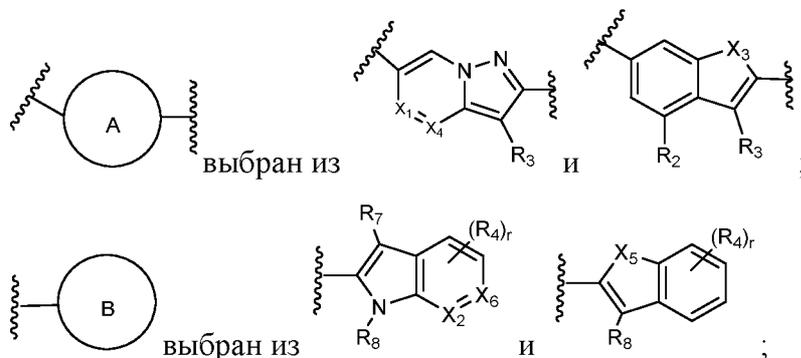
R_5 независимо выбран из F, Cl, $-OH$, $-NH_2$, $-OC_{1-4}$ алкила и $C(=O)NH_2$.

В одном аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (Ia):



(Ia)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



X_1 независимо выбран из CR_2 и N;

X_2 независимо выбран из CR_4 и N;

X_3 независимо выбран из O и S;

X_4 независимо выбран из CR_2 и N ; при условии, что X_1 и X_4 оба не представляют собой N ;

X_5 независимо выбран из O и S ;

X_6 независимо выбран из CR_4 и N ; при условии, что 1) X_2 и X_6 оба не представляют собой N ; 2) когда X_2 и X_6 оба представляют собой CR_4 , один из R_4 представляет собой H ;

R_1 независимо выбран из $-NH-C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F , Cl и NH_2 , 4-10-членного гетероциклила и $-NH-4-10$ -членного гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F , Cl , CN , C_{1-3} алкила, $=N-OR_b$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-NR_aC(=NH)C_{1-3}$ алкила, $-NR_aC(=O)OR_b$, карбоциклила и гетероциклила;

R_2 независимо выбран из H , F , Cl , C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F , Cl и OH , и $-OC_{1-4}$ алкила;

R_3 независимо выбран из H , F , Cl , CN , $-C(=O)OR_b$ и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F , Cl , OH , NH_2 и N_3 ;

R_4 независимо выбран из H , F , Cl , Br , $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F , Cl , OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F , Cl , OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N , NR_6 , O и S , и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H , F , Cl , Br , CN , $=O$, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила,

необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

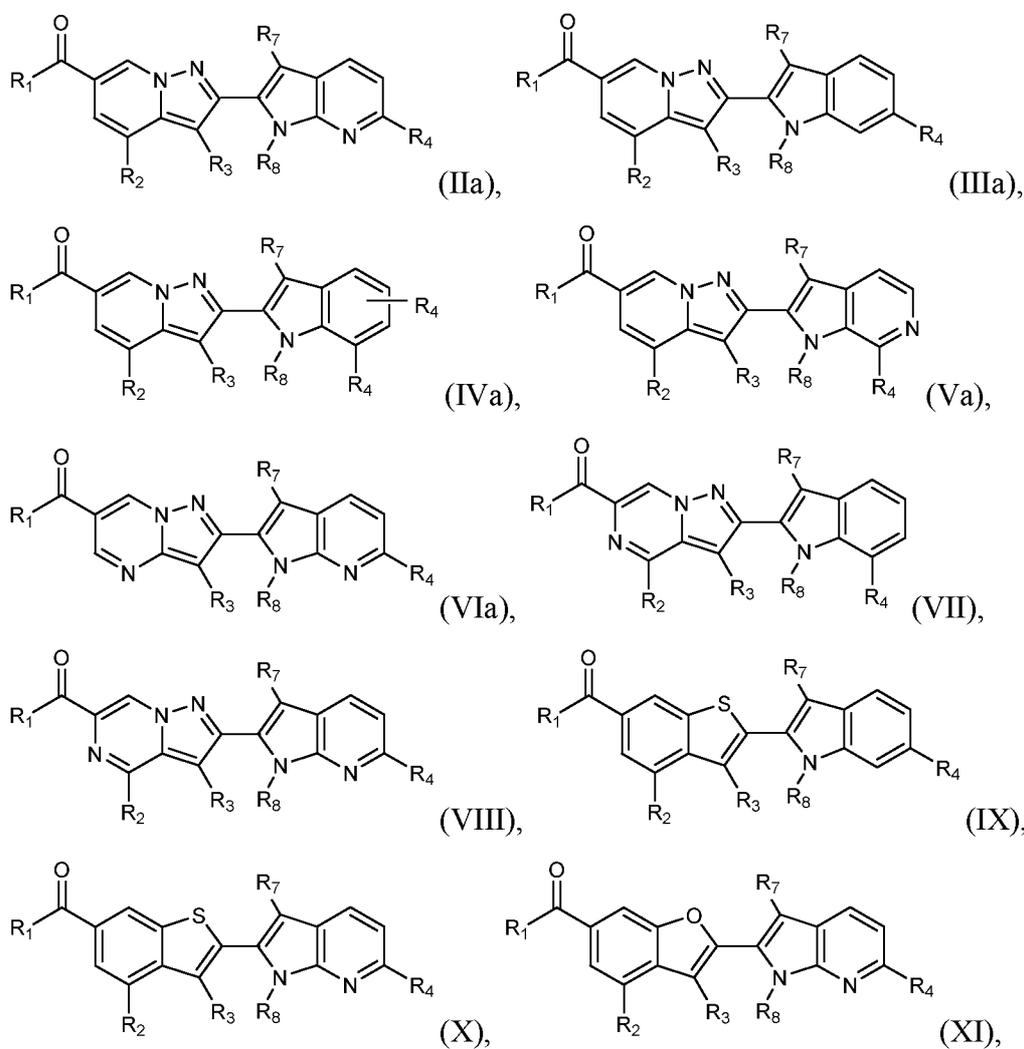
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, -
 OC_{1-6} алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или
несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила,
необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила,
необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила,
необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

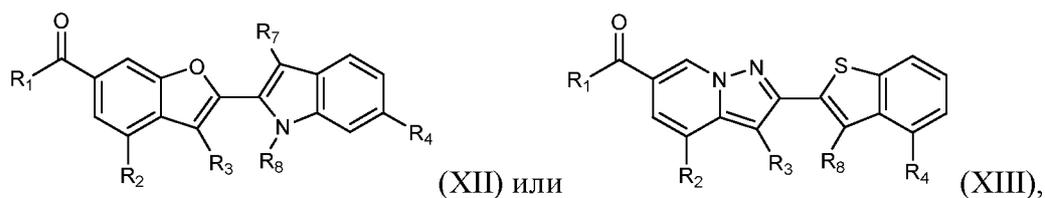
R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, OC_{1-5} алкила, C_{1-5} алкила, необязательно
замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

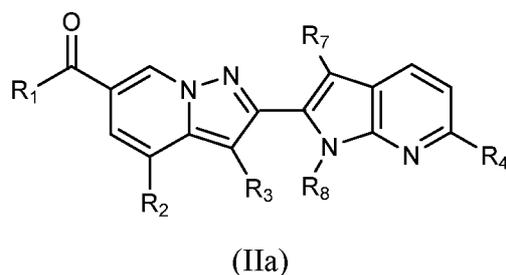
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение формулы (IIa)-(XIII):



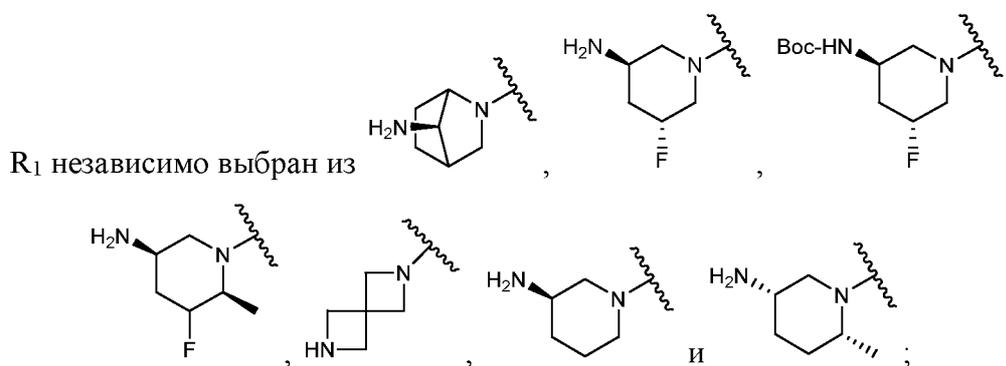


или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. R_1, R_2, R_3, R_4, R_7 и R_8 являются такими, как определено в формуле (Ia).

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IIa):



или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_2 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, и OC_{1-3} алкила;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и CH_2OH ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r$ -4–10-членного

гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C(=O)R_b, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e;

R_b независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R_c независимо выбран из C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

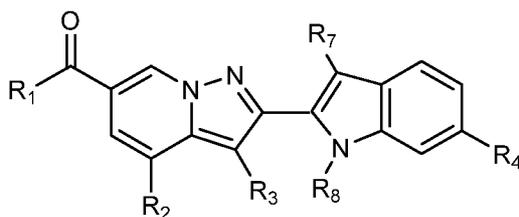
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, NH₂, -NH-C₁₋₄ алкила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, =O, OH, -OC₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими

R_f , $-(CH_2)_l$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_l$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ; R_f независимо выбран из F, Cl, OH, OC_{1-5} алкила, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

p, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

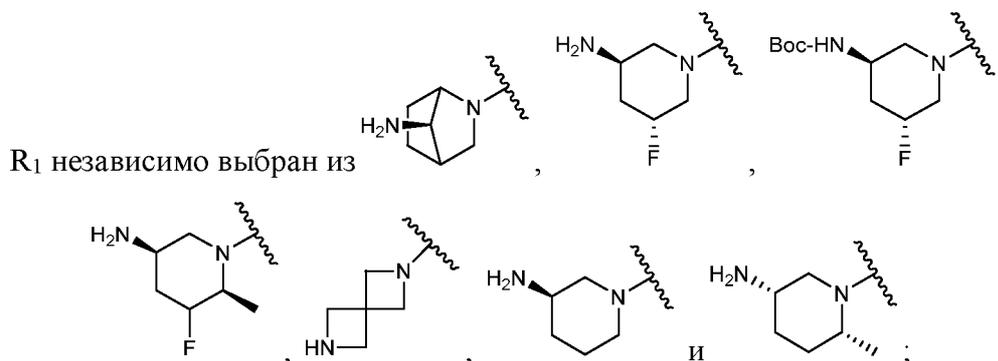
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IIIa):



(IIIa)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_2 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, и OC_{1-3} алкила;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_l$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_l-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_l$ -4-10-членного

гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –(CH₂)_rOR_b, –(CH₂)_rS(O)_pR_c, –(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, –(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, –(CH₂)_rNR_aR_a, –(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, –(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, –(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, –(CH₂)_rC(=O)R_b, –(CH₂)_rC(=O)OR_b, –(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, –(CH₂)_rOC(=O)R_b, –(CH₂)_rOC(=O)OR_b, –(CH₂)_rO(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –C(=O)R_b, –C(=O)OR_b, –C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e;

R_b независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –(CH₂)_r–C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и –(CH₂)_r гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R_c независимо выбран из C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –(CH₂)_r–C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и –(CH₂)_r–гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

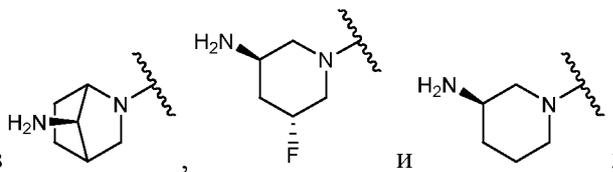
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH₂, –NH–C₁₋₄ алкила, –N(C₁₋₄ алкил)₂, =O, OH, –OC₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f, –(CH₂)_r–C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими

R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , R_f независимо выбран из F, Cl, OH, OC_{1-5} алкила, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

p , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IIa)-(IIc), или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и CH_2OH ;

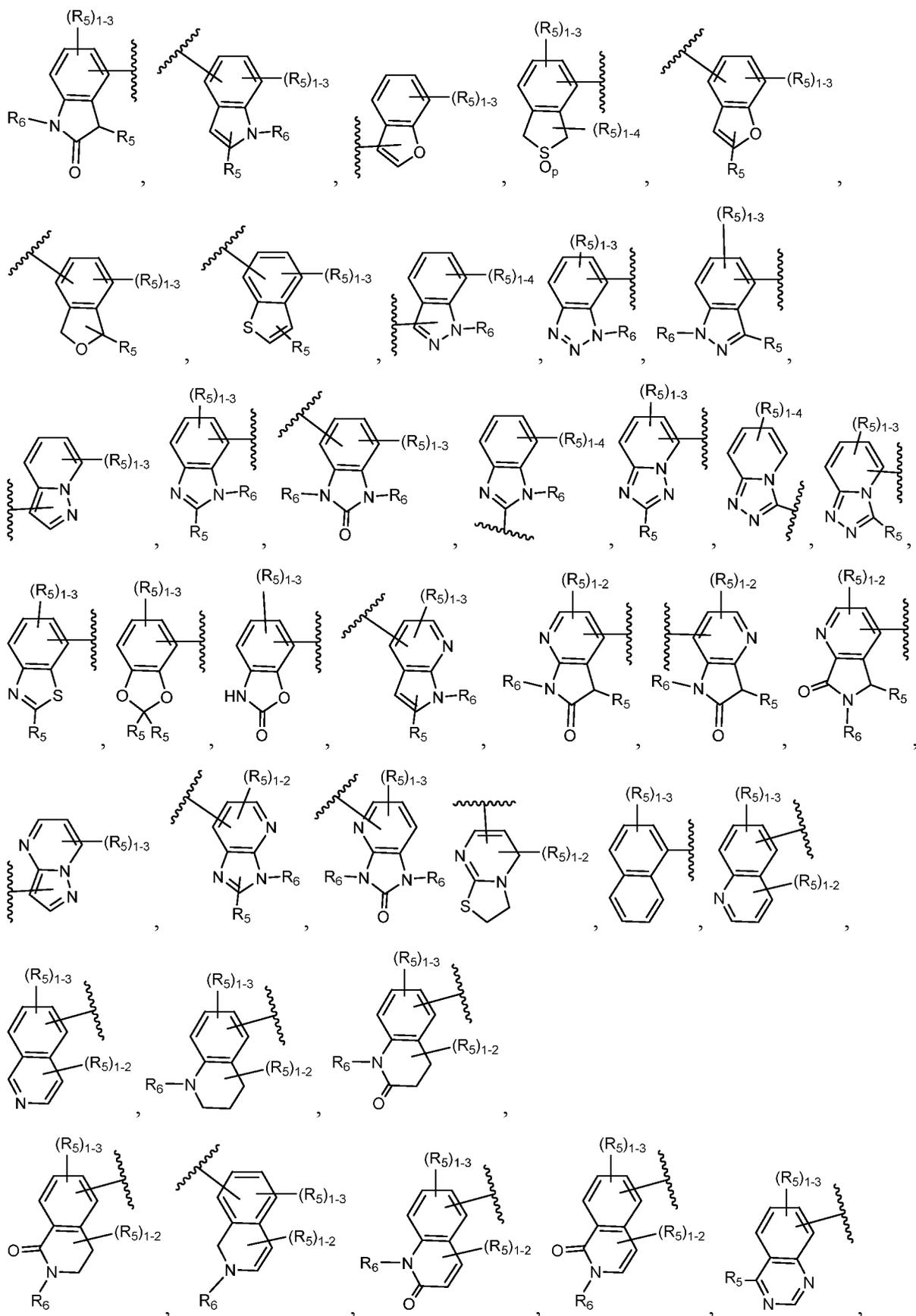
R_4 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

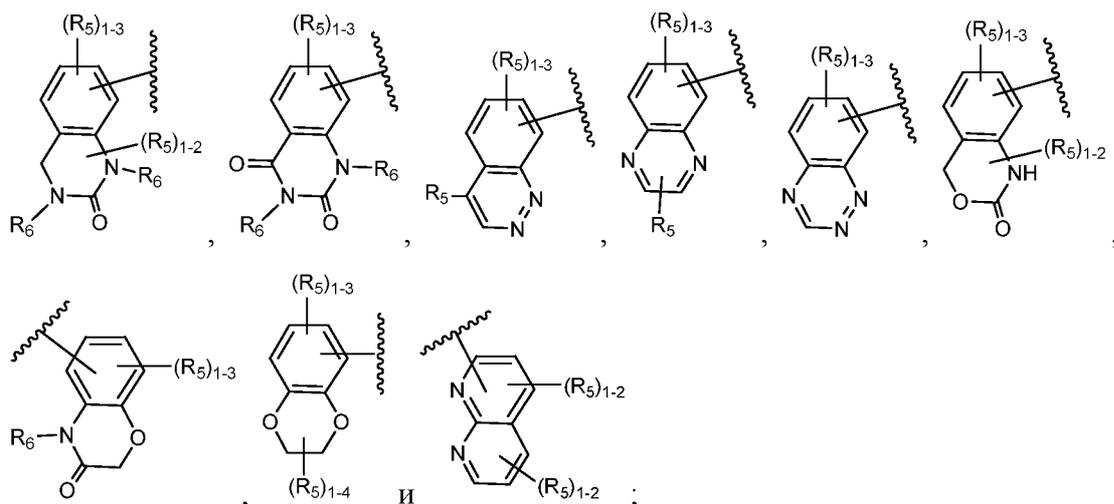
R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H и C_{1-65} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 представляет собой H;

R_8 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный одним C_{3-6} циклоалкилом;



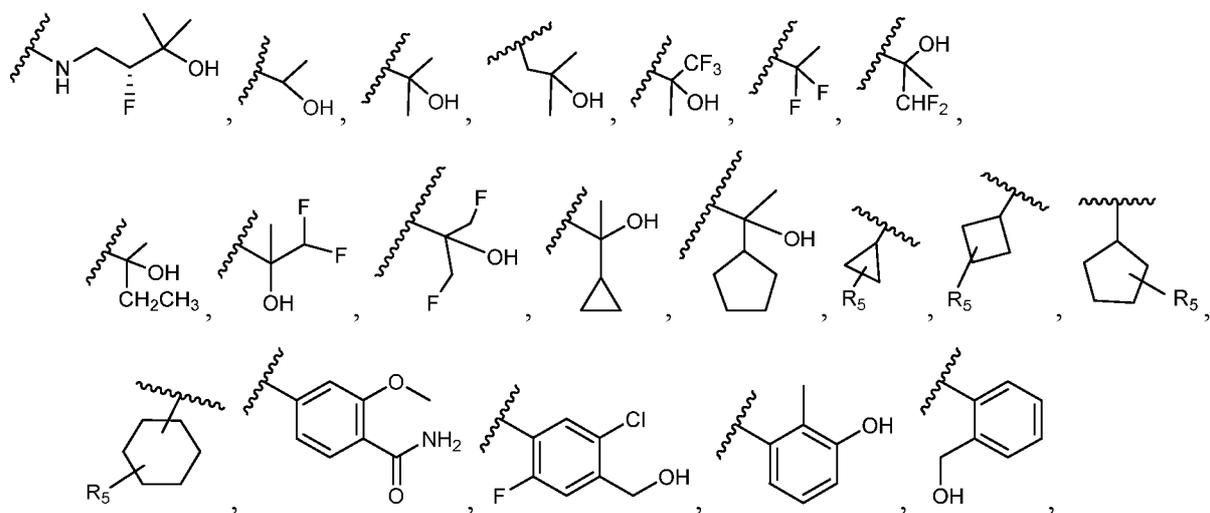


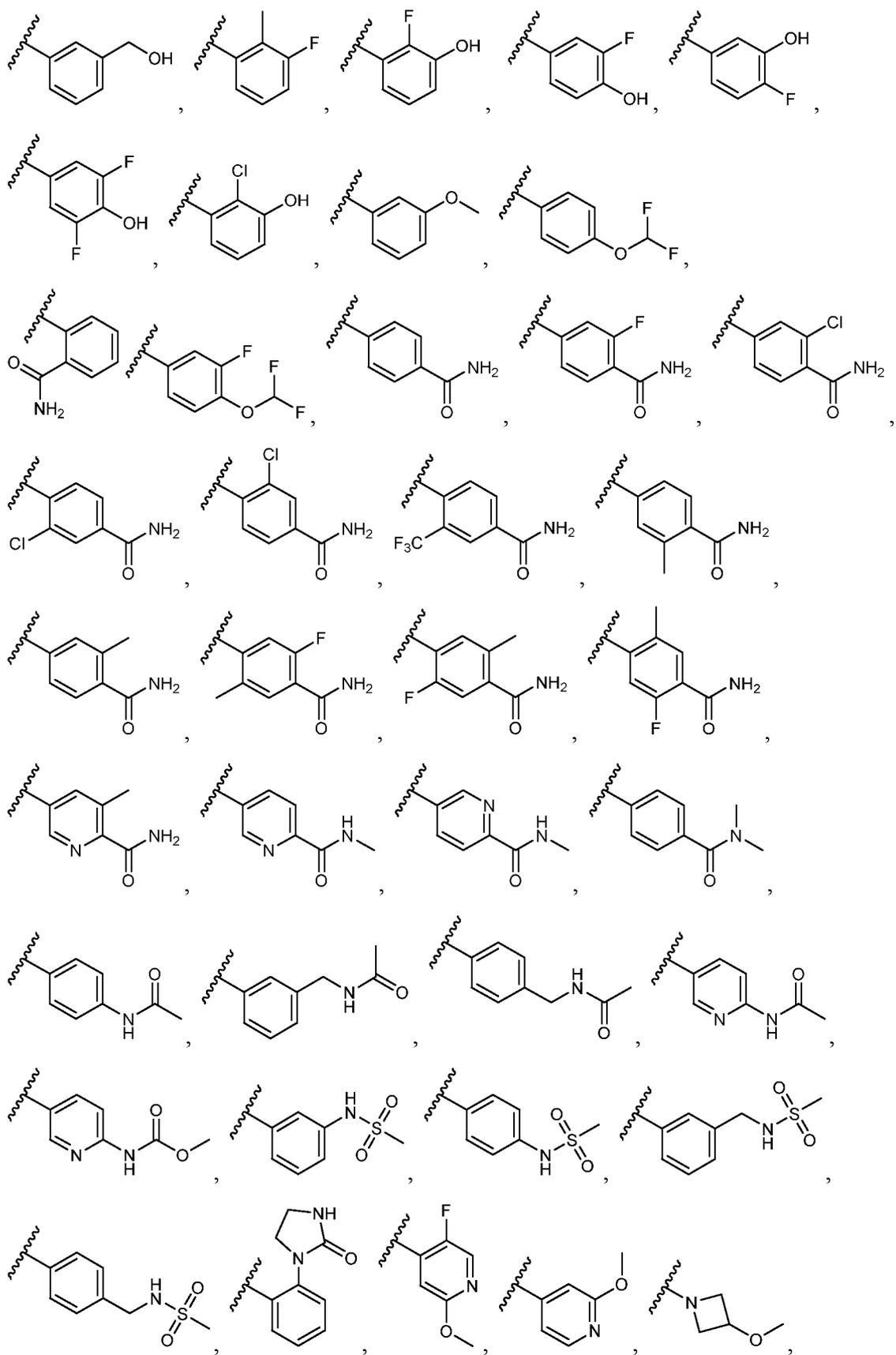
R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; и

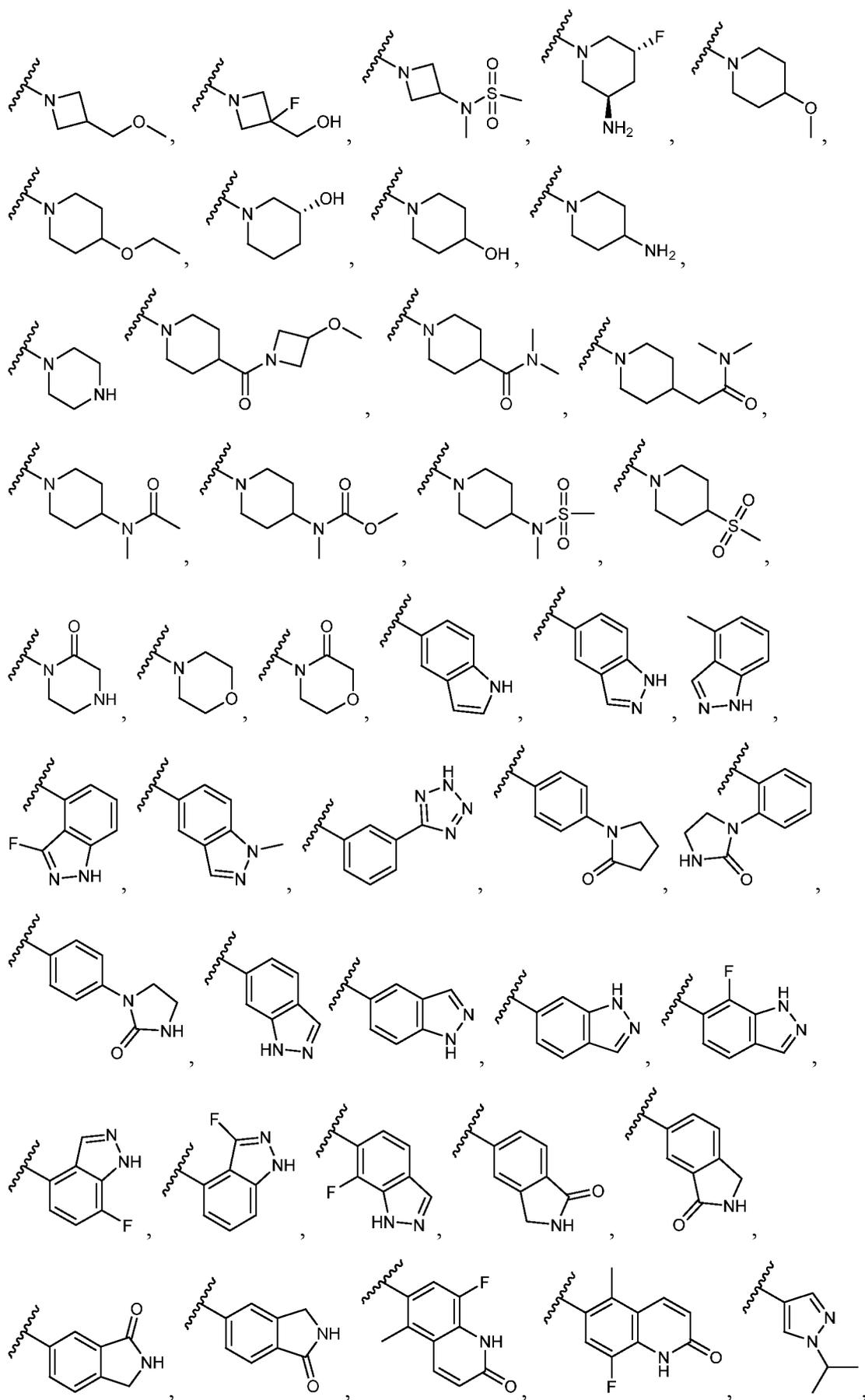
R_6 независимо выбран из H и C_{1-5} алкила; а другие переменные являются такими, как определено в формуле (IIa)-(IIIa).

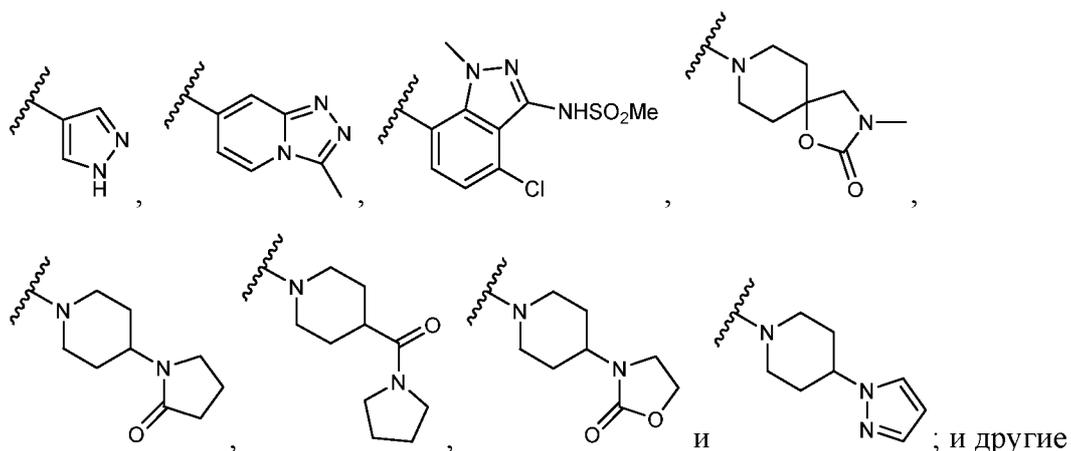
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IIa)-(IIIa), или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

R_4 независимо выбран из



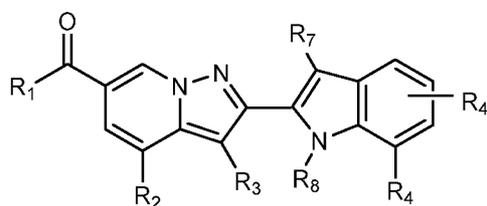






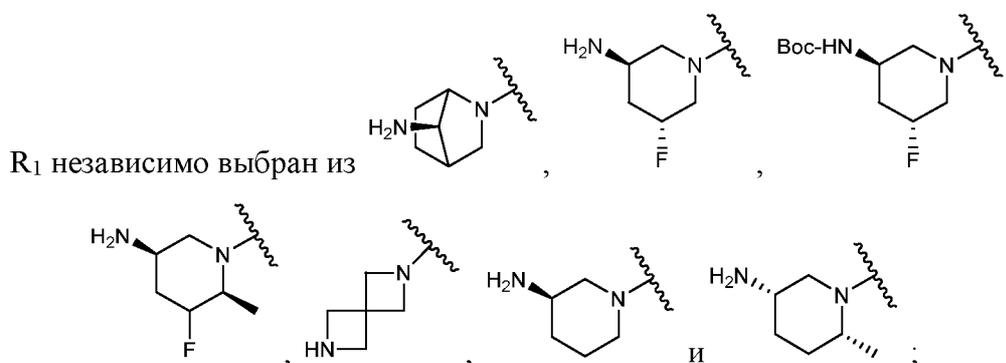
переменные являются такими, как определено в формулах (IIa)-(IIIa).

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IVa):



(IVa)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R₂ независимо выбран из H, F, Cl, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, и OC₁₋₃ алкила;

R₃ независимо выбран из H, F, Cl и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

R₄ независимо выбран из H, F, Cl, -C(=O)R_b, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -NH-C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -

$(\text{CH}_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(\text{CH}_2)_r-4-10$ -членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним

или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

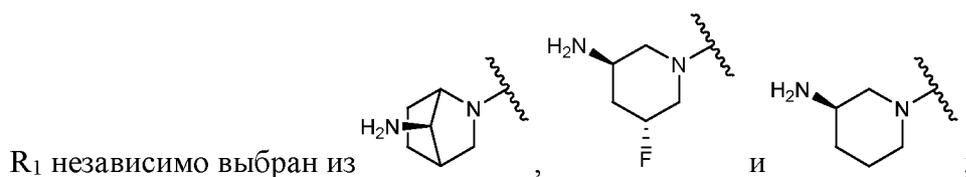
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, -
 OC_{1-6} алкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ,
 $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими
 R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и -
 $(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, OH, OC_{1-5} алкила, C_{1-5} алкила, необязательно
замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

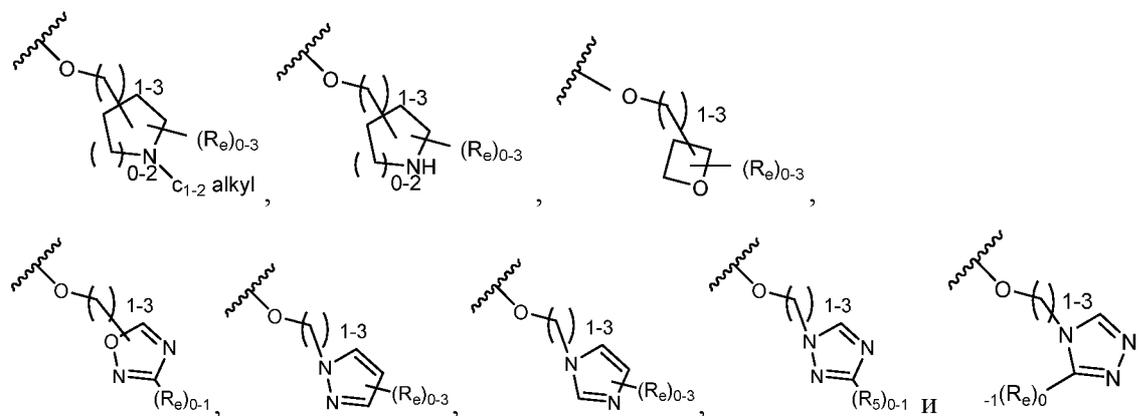
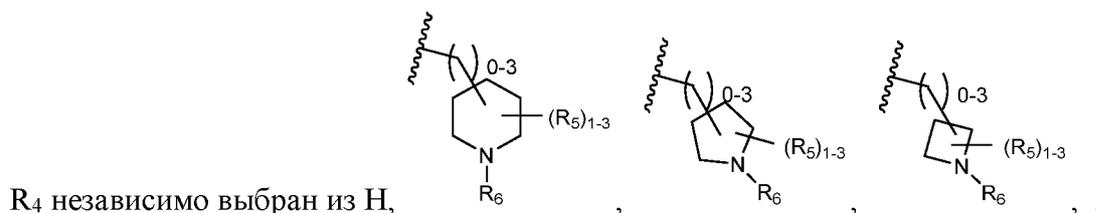
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IVa), или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_2 независимо выбран из H, F, Cl и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из F, Cl и CH_3 ;



R_5 независимо выбран из H, =O, C_{1-4} алкила, OH и NH_2 ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-C(=O)R_b$;

R_7 представляет собой H;

R_8 представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно замещенный циклопропилом;

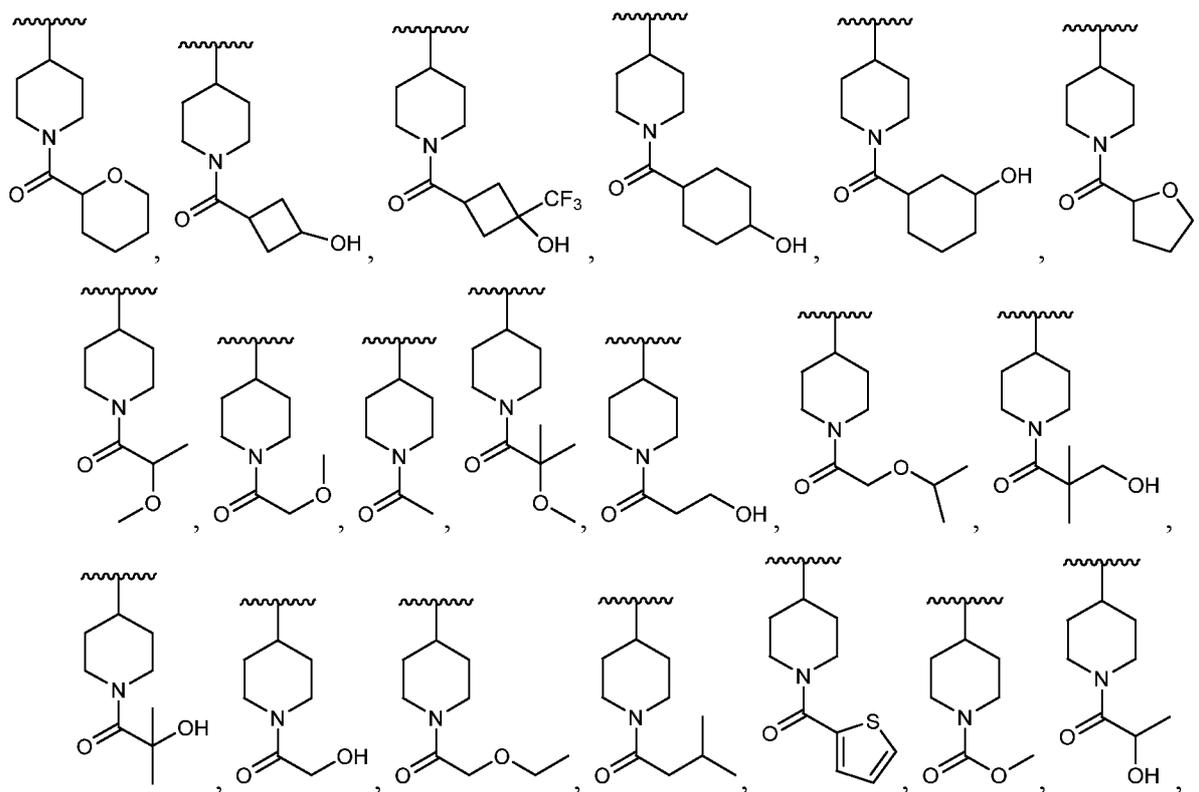
R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_f-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_f$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

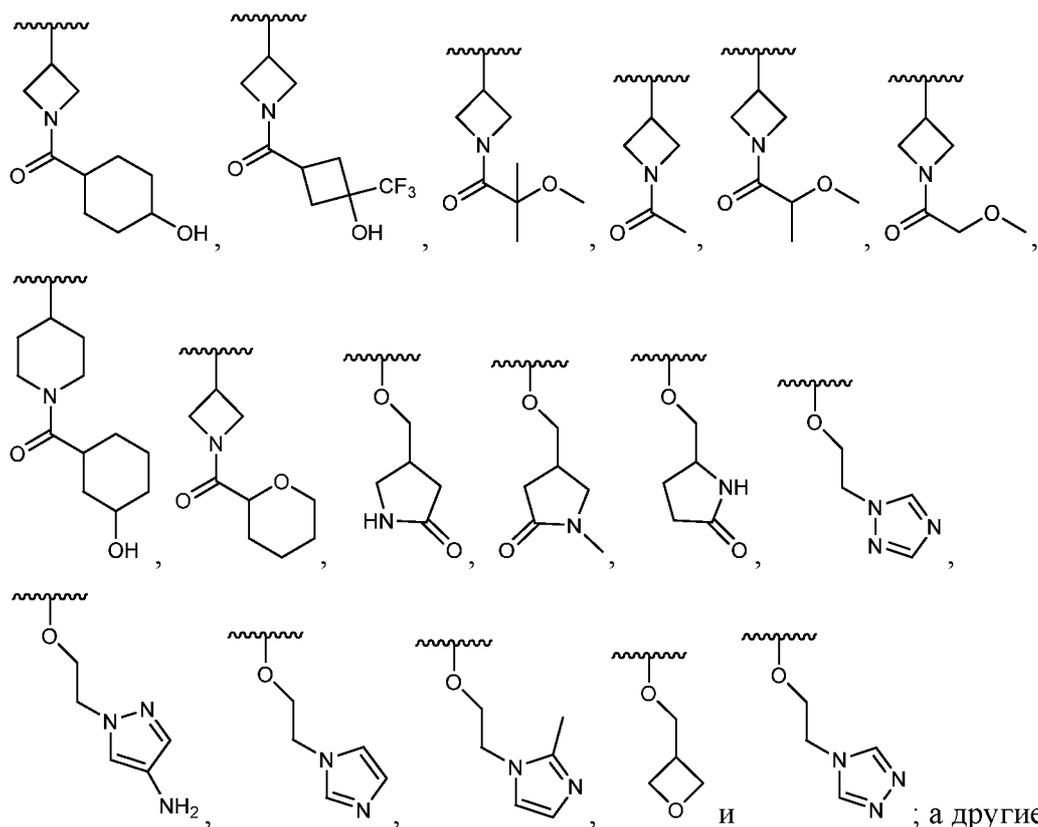
R_e независимо выбран из NH_2 и C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и

R_f независимо выбран из F, Cl, OH и OC_{1-5} алкила.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IIa)-(IIIa), или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

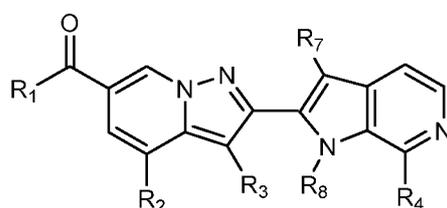
R_4 независимо выбран из





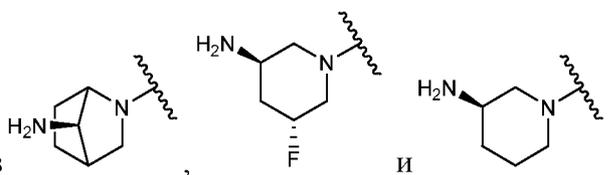
переменные являются такими, как определено в формулах (IIa)-(IIIa).

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (Va):



(Va)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CN, CH_3 и CH_2OH ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, – (CH₂)_r–арила, замещенного одним или несколькими R₅, –O–C₁₋₆ алкила, замещенного одним или несколькими R₅, –(CH₂)_r–C₃₋₁₂ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R₅, и –(CH₂)_r–4–10-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –(CH₂)_rOR_b, –(CH₂)_rS(O)_pR_c, –(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, –(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, –(CH₂)_rNR_aR_a, –(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, –(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, –(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, –(CH₂)_rC(=O)R_b, –(CH₂)_rC(=O)OR_b, –(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, –(CH₂)_rOC(=O)R_b, –(CH₂)_rOC(=O)OR_b, –(CH₂)_rO(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –C(=O)R_b, –C(=O)OR_b, –C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –(CH₂)_r–C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и –(CH₂)_r–гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e;

R_b независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –(CH₂)_r–C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и –(CH₂)_r гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R_c независимо выбран из C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, –(CH₂)_r–C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним

или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_e независимо выбран из F, Cl, Br, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, -

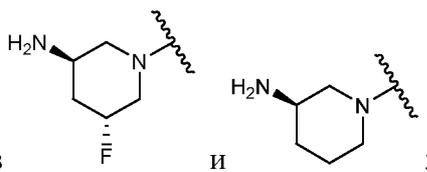
OC_{1-6} алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

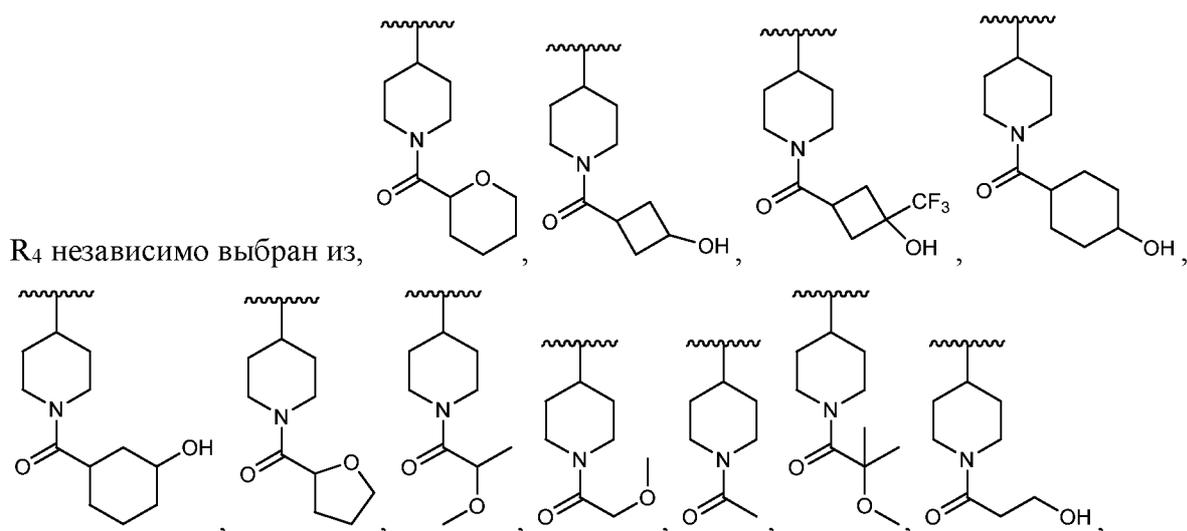
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (Va), или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



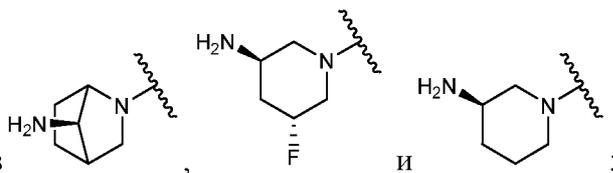
R_1 независимо выбран из

R_2 представляет собой CH_3 ;

R_3 представляет собой CH_3 ; и



или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_3 независимо выбран из H, F и CH_3 ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

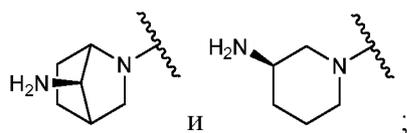
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

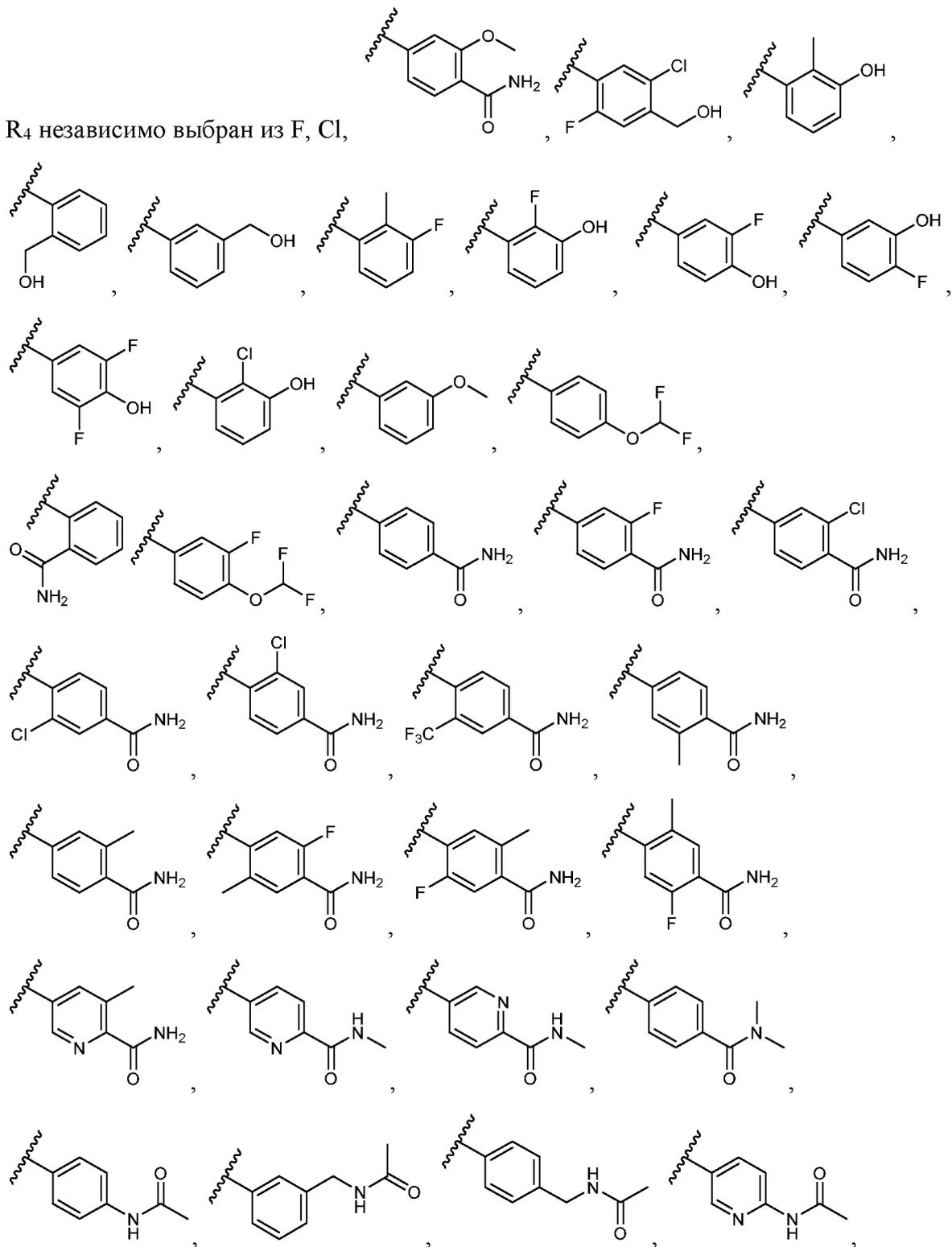
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (VIa), или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

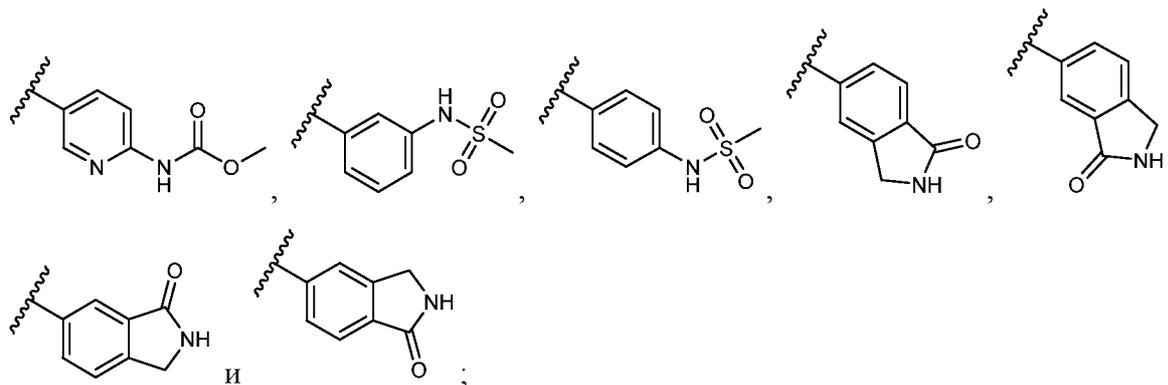


R₁ независимо выбран из

R₃ представляет собой CH₃;

R₄ независимо выбран из F, Cl,

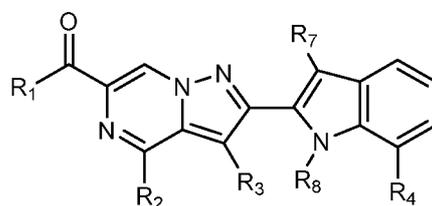




R_7 представляет собой H; и

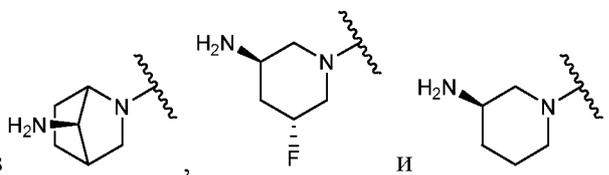
R_8 представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно замещенный циклопропилом.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (VII):



(VII)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F и CH_3 ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или

несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним

или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

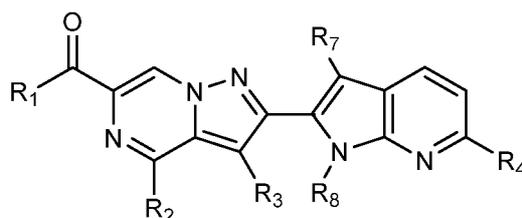
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

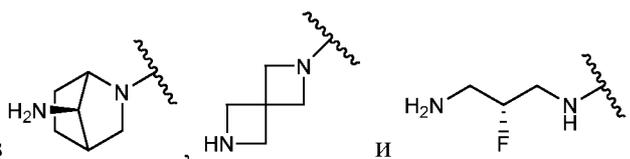
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (VIII):



(VIII)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F и CH_3 ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r$ -4-10-членного

гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₄ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₄ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_r$ -C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e;

R_b независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_r$ -C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

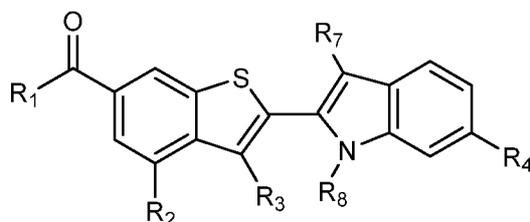
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

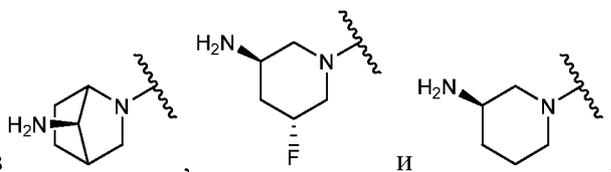
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IX):



(IX)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2NH_3 , $CH_2CH_2NH_2$ и $CH_2CH_2N_3$;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба

присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

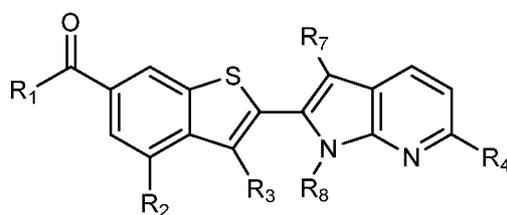
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

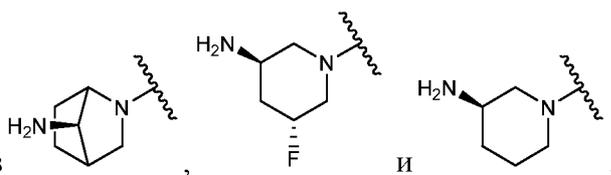
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (X):



(X)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R₁ независимо выбран из

R₂ независимо выбран из H, F, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH и OCH₃;

R₃ независимо выбран из H, F, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₃, CH₂CH₂NH₂ и CH₂CH₂N₃;

R₄ независимо выбран из H, F, Cl, Br, -C(=O)R_b, C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -NH-C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -(CH₂)_r-арила, замещенного одним или несколькими R₅, -O-C₁₋₆ алкила, замещенного одним или несколькими R₅, -(CH₂)_r-C₃₋₁₂ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R₅, и -(CH₂)_r-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C₁₋₄ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₄ алкенила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₄ алкинила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)OR_b, -(CH₂)_rO(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероцикла, обязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -C(=O)R_b, -C(=O)OR_b, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероцикла, обязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

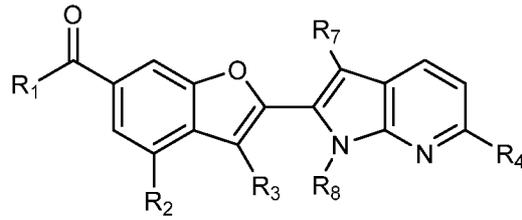
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

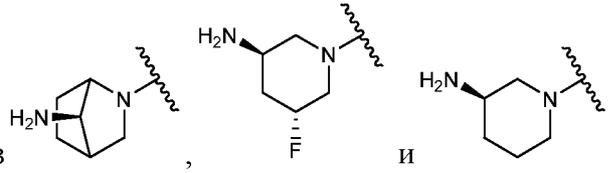
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (XI):



(XI)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $CH_2CH_2NH_2$ и $CH_2CH_2N_3$;

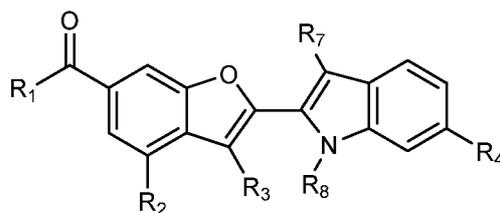
R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

- R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_7 независимо выбран из H, F и Cl;
- R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;
- R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила,

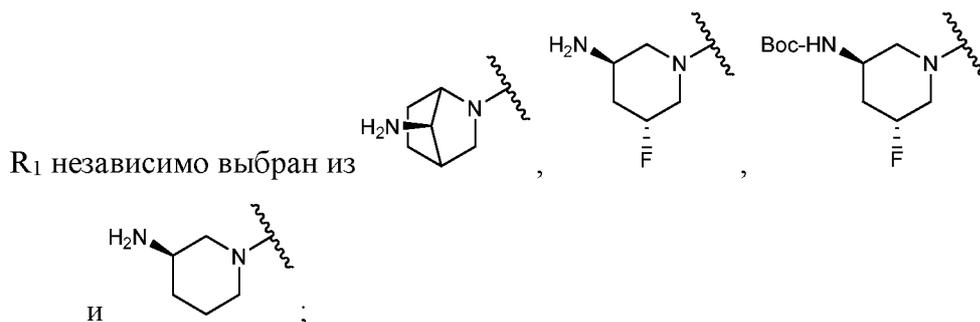
необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила; r , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (XII):



(XII)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_2 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2NH_3 , $CH_2CH_2NH_2$ и $CH_2CH_2N_3$;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r$ -4-10-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или

несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

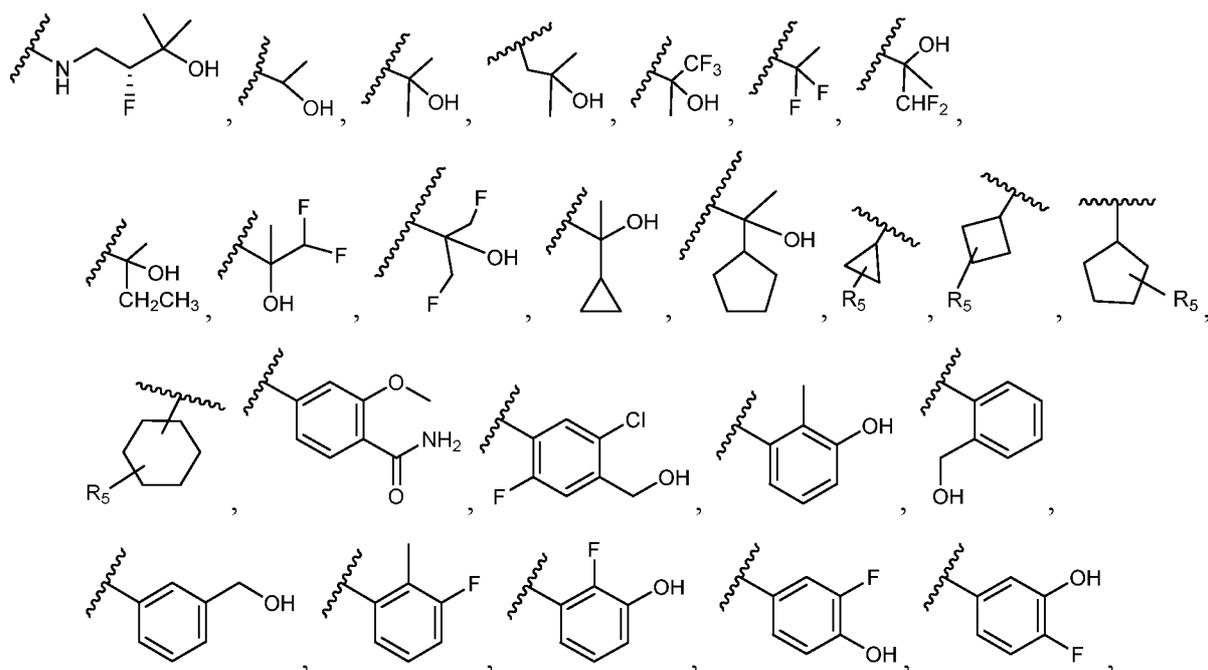
R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

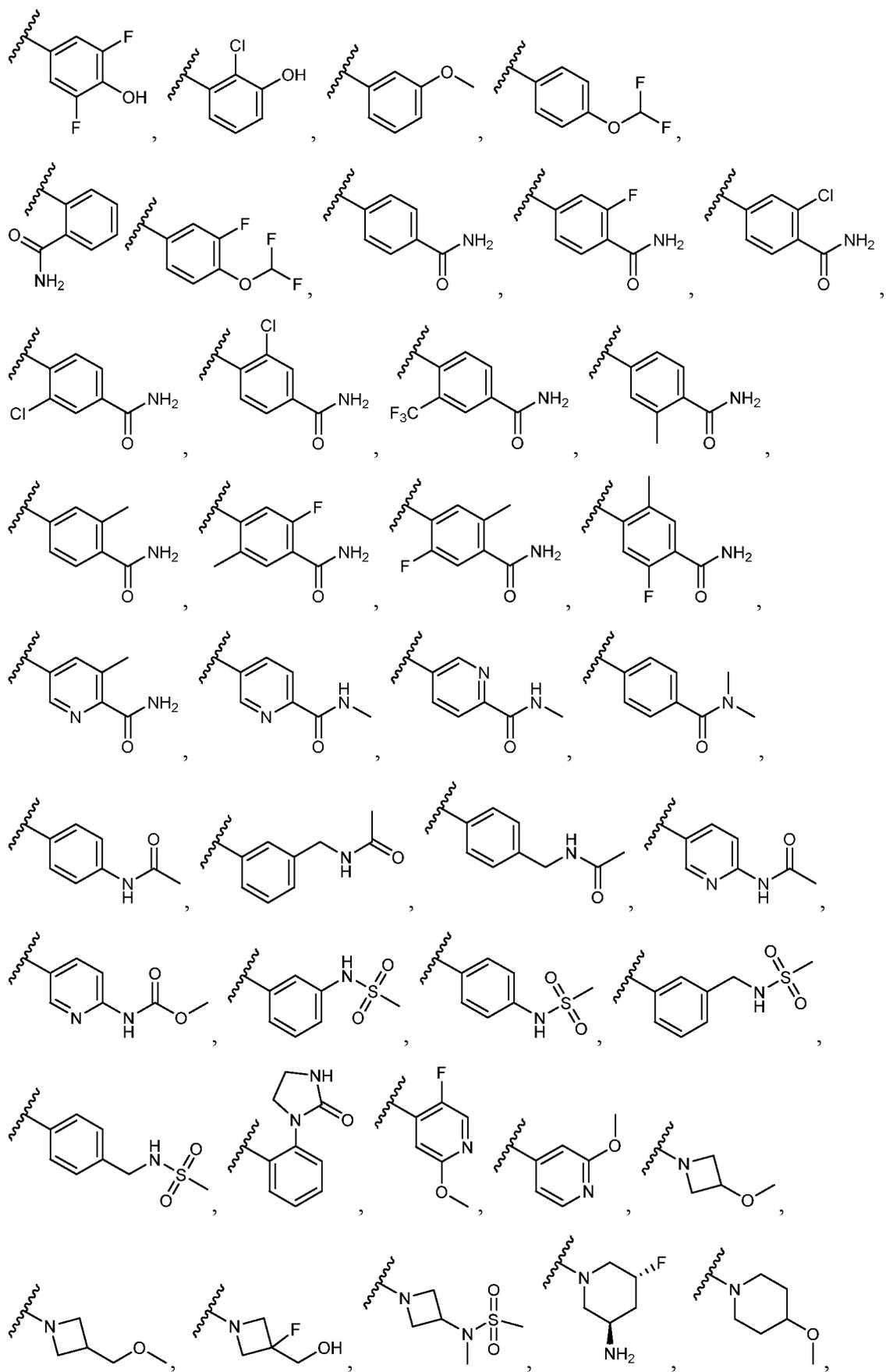
r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

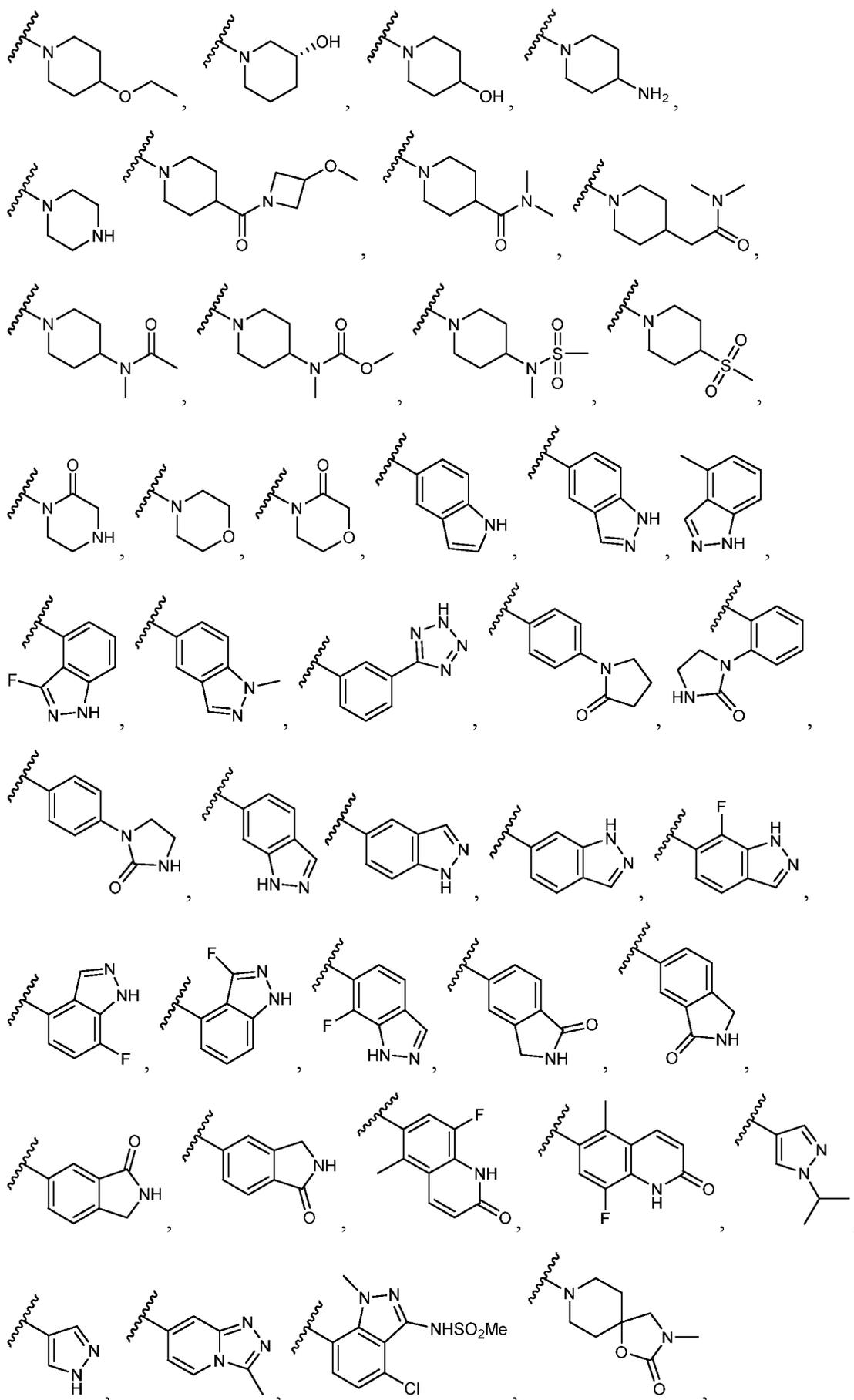
g, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

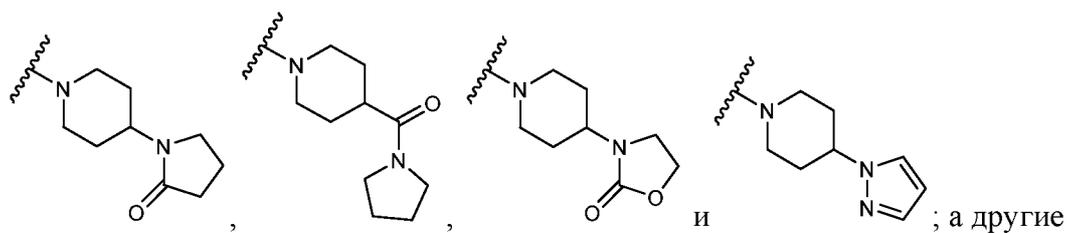
В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (IX)-(XII), или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br,



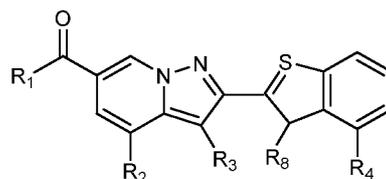






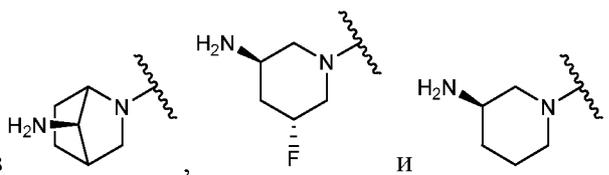
переменные являются такими, как определено в формуле (IX)-(XII).

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (XIII):



(XIII)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, CH_3 и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F и CH_3 ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(\text{CH}_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(\text{CH}_2)_r-4-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-($

$(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6}

циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{-C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

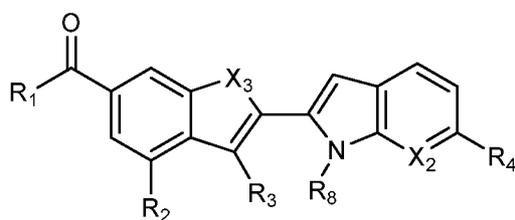
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

В другом аспекте изобретение обеспечивает соединение, имеющее формулу (XIV):



(XIV)

или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, где:

X_2 независимо выбран из CR_4 и N;

X_3 независимо выбран из O и S;

R_1 независимо выбран из , и ;

R_2 независимо выбран из CH_2OH , CH_2CH_2OH и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2NH_2 , $CH_2CH_2NH_2$ и $CH_2CH_2N_3$;

R_4 независимо выбран из H и $-O-C_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 ; при условии, что R_4 не представляет собой $-O-C_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из OH и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом; и

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (3);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (4);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]-гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (5);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (6);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-изопропил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (7);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (8);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (9);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (10);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (11);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (12);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (13);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (14);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (15);

6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (16);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (17);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (18);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (19);

5-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (20);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (21);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (22);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (23);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (24);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (25);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (26);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (27);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (28);

6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (29);

5-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (30);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (31);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (32);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-(метоксиметил)-азетидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (33);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (34);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (35);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (36);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (37);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (38);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (39);

3((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (40);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (41);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (42);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4],3-а]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (43);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (44);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (45);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (46);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (47);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (48);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (49);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (50);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (51);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (52);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (53);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (54);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (55);

4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид (56);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (57);

N-(7-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамид (58);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (59);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (60);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (61);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4],3-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (62);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (63);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (64);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (65);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (66);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (67);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (68);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид (69);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4],3-а]пиридин-7-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (70);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (71);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (72);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (73);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (74);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (75);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (76);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (77);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (78);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (79);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (80);

5-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (81);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (82);

6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (83);

4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид (84);

4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-хлорбензамид (85);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (86);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (87);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (88);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (89);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (90);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил))-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (91);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (92);

4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фторбензамид (93);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (94);

5-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (95);

6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (96);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (97);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (98);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (99);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (100);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (101);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (102);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (103);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (104);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (105);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (106, 107 в виде диастереомеров);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)метанон (108);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)метанон (109);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (110);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)метанон (111);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид (112);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиазин-6-ил)метанон (113);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиазин-6-ил)метанон (114);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиазин-6-ил)метанон (115);

(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиазин-6-ил)(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метанон (116);

(R)-N-(3-амино-2-фторпропил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиазин-6-карбоксамид (117);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (118);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (119);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (120);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (121);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (122);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (123);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фторбензамид (124);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид (125);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (126);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (127);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-2-метилфенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (128);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (129);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (130);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (131);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо-[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (132);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид (133);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (134);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (135);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (136);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (137);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (138);

5-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (139);

6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (140);

4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид (141);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон (142);

6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (143);

5-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (144);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (145);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (146);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (147);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (148);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (149);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (150);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (151);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фторбензамид (152);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид (153);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (154);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (155);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (156);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (157);

3-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-этоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (158);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (159);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (160);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (161);

4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид (162);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (163);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (164);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (165);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (166);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанонциклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (167);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (168);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (169);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид (170);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (171);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (172);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (173);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (174);

6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он (175);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (176);

6-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (177);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (178);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (179);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (180);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (181);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (182);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид (183);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (184);

4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фторбензамид (185);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (186);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (187);

5-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-3-метилпиколинамид (188);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (189);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (190);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (191);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (192);

1-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперазин-2-он (193);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (194);

5-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он (195);

4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фторбензамид (196);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (197);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (198);

4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид (199);

- ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (200);
- ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (201);
- ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (202);
- ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (203);
- ((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон (204);
- 1-[2-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он (205);
- 4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-метилбензамид (206);
- 4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид (207);
- 4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид (208);
- [2-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол (209);
- [3-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол (210);
- N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид (211);
- (3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксифенил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил]-5-фторпиперидин-3-амин (212);

N-[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид (213);

N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]ацетамид (214);

N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид (215);

N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид (216);

4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-N,N-диметилбензамид (217);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (218);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (219);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (220);

N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид (221);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (222);

2-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид (223);

N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид (224);

6-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохиолин-2-он (225);

N-[5-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиридин-2-ил]ацетамид (226);

[3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол (227);

N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид (228);

4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид (229);

4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-N,N-диметилбензамид (230);

N-[4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид (231);

N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид (232);

[2-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол (233);

N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид (234);

N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид (235);

[3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол (236);

2-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид (237);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (238);

6-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он (239);

N-[5-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиридин-2-ил]ацетамид (240);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (241);

1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид (242);

N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид (243);

N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид (244);

метил N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат (245);

N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид (246);

N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)азетидин-3-ил]-N-метилметансульфонамид (247);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (248);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (249);

2-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N,N-диметилацетамид (250);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-[4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил} пиперидин-3-амин (251);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид (252);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид (253);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид (254);

метил N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат (255);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)азетидин-3-ил]-N-метилметансульфонамид (256);

1-[2-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он (257);

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)фенил]пирролидин-2-он (258);

3-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-метилфенол (259);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид (260);

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он (261);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-метилбензамид (262);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)бензамид (263);

5-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (264);

((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (265);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(морфолин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (266);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)морфолин-3-он (267);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (268);

8-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метил-1-окса-3,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-он (269);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (270);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид (271);

метил N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат (272);

1-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]пирролидин-2-он (273);

(5S)-5-[(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)окси]метил}пирролидин-2-он (274);

4-[(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)окси]метил}пирролидин-2-он (275);

(3R)-1-{4-хлор-2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (276);

4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид (277);

3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-хлорфенол (278);

4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид (279);

1-[4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он (280);

1-[2-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он (281);

3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-метилфенол (282);

3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторфенол (283);

5-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (284);

6-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (285);

4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-метилбензамид (286);

5-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (287);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-{3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил}-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (288);

(3R,5R)-1-{4-хлор-2-[6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (289);

(3R,5R)-1-{4-хлор-2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (290);

(3R)-1-{4-хлор-2-[6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (291);

(3R)-1-{4-хлор-2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (292);

5-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (293);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-3-хлорбензамид (294);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-{3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил}-1H-индол-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (295);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (296);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (297);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-6-ил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (298);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (299);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (300);

3-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-6-ил)-2-метилфенол (301);

1-[2-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он (302);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-6-ил)-2-метоксибензамид (303);

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-6-ил)фенил]пирролидин-2-он (304);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-в]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид (305);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(7-фтор-1H-индазол-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (306);

5-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (307);

метил N-[5-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил]карбамат (308);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (309);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (310);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (311);

6-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он (312);

3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-хлорфенол (313);

3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторфенол (314);

6-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (315);

4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-метилбензамид (316);

5-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он (317);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(морфолин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (318);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)морфолин-3-он (319);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (320);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1Н-индазол-6-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (321);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1Н-индазол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (322);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1Н-индазол-5-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (323);

6-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохиолин-2-он (324);

метил N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат (325);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(7-фтор-1Н-индазол-4-ил)-1Н-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (326);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-1Н-индазол-4-ил)-1Н-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (327);

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он (328);

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)фенил]пирролидин-2-он (329);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(7-фтор-1Н-индазол-6-ил)-1Н-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (330);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-5-фтор-2-метилбензамид (331);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1Н-индазол-6-ил)-1Н-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (332);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1Н-индазол-5-ил)-1Н-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (333);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-2-метилбензамид (334);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-3-(трифторметил)бензамид (335);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(7-фтор-1Н-индазол-6-ил)-1Н-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (336);

N-[7-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-4-хлор-1-метил-1Н-индазол-3-ил]метансульфонамид (337);

1-[2-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он (338);

4-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-2-хлорбензамид (339);

5-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид (340);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (341);

N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид (342);

N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид (343);

[3-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол (344);

(3R)-1-{2-[1'-(циклопропилметил)-1H,1'H-[5,6'-бииндол]-2'-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (345);

6-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он (346);

N-[4-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид (347);

N-[5-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиридин-2-ил]ацетамид (348);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил))-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (349);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(морфолин-4-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (350);

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин (351);

метил N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат (352);

N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид (353);

N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид (354);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (355);

1-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]пирролидин-2-он (356);

3-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-1,3-оксазолидин-2-он (357);

метил N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат (358);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид (359);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид (360);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (361);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид (362);

1-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]пирролидин-2-он (363);

3-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-1,3-оксазолидин-2-он (364);

(3R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-[4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин (365);

N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)азетидин-3-ил]-N-метилметансульфонамид (366);

N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид (367);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (368);

N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид (369);

N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид (370);

[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол (371);

2-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид (372);

4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид (373);

(3R,5R)-1-{2-[1'-(циклопропилметил)-1H,1'H-[5,6'-бииндол]-2'-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (374);

[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлор-5-фторфенил]метанол (375);

6-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он (376);

4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-3-хлорбензамид (377);

4-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-метилбензамид (378);

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-{3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил}-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин (379);

2-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)пропан-2-ол (гомохиральный) (380);

2-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомерная смесь) (381);

2-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (диастереомерная смесь) (382);

2-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (383);

1-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-1-циклопропилэтан-1-ол (384);

1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)этан-1-ол (диастереомерная смесь) (385);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (386);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (387);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (388);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (389);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (390);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1г,4г)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (391);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (392);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (393);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (394);

(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (395);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (396);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (397);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (398);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (399);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (400);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (401);

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (402);

(S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (403);

(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (404);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (405);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (406);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (407);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (408);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (409);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (410);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (411);

1-(4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (412);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (413);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (414);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (415);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (416);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он (417);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он (418);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (419);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (420);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил))пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (421);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (422);

(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (423);

(S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (424);

(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (425);

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (426);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (427);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (428);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (429);

Этил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат (430);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он (430);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-изопропоксиэтан-1-он (431);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-изопропоксиэтан-1-он (432);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он (433);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он (434);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он (435);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он (436);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он (437);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он (438);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он (439);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (440);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-этоксиэтан-1-он (441);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-этоксиэтан-1-он (442);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (443);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (444);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (445);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (446);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (447);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (448);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (449);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (450);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (451);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (452);

1-(4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (453);

(S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (454);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (455);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (456);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (457);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (458);

(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (459);

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (460);

(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (461);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (462);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (463);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тиофен-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (464);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (465);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (466);

(4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)(3-гидроксициклобутил)метанон (467);

метил-(R)-4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (468);

метил 4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (469);

метил 4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат (470);

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (471);

(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (472);

(2R)-1-(4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он (473);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тиофен-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (474);

(4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)(тиофен-2-ил)метанон (475);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (476);

1-(4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (477);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (478);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (479);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (480);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (481);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (482);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (483);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (484);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (485);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (486);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (487);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (488);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (489);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (490);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (491);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (492);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он (493);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (494);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он (495);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (496);

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (497);

(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (498);

(S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (499);

(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (500);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он (501);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (502);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (503);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (504);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (505);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (506);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (507);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (508);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (509);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (510);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (511);

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (512);

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (513);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (514);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (515);

(R)-1-(3-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он (516);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (517);

1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он (518);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (519);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (520);

(R)-1-(3-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он (521);

1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он (522);

(S)-1-(3-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (523);

(S)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (524);

(R)-1-(3-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (525);

(R)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (526);

1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (527);

(R)-1-(3-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (528);

(R)-1-(3-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (529);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (530);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (531);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (532);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (533);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (534);

(R)-((3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (535);

(R)-1-(3-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он (536);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (537);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (538);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин)-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (539);

(R)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (540);

(R)-1-(3-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (541);

(S)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (542);

(S)-1-(3-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он (543);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)азетидин-3-ил))-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (544);

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (545);

(R)-1-(3-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (546);

1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он (547);

1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он (548);

1-(3-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он (549);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (550);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (551);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (552);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (553);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (554);

(R)-(2-(7-(2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (555);

(2-(7-(2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (556);

(2-(7-(2-(4-амино-1Н-пиразол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (557);

(R)-(2-(7-(2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (558);

(S)-5-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (559);

(S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (560);

(R)-5-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (561);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (562);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (563);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (564);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (565);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (566);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (567);

(S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (568);

(S)-5-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (569);

(R)-5-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (570);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (571);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (572);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (573);

(2-(7-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (574);

(R)-(2-(7-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (575);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (576);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (577);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (578);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (579);

(R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (580);

(2-(7-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (581);

(R)-(2-(7-(2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (582);

(2-(7-(2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (583);

(S)-5-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (584);

(S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (585);

(R)-5-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (586);

(R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (587);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (588);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (589);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (590);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (591);

(2-(7-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (592);

(R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (593);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (594);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (595);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(оксетан-3-илметокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (596);

(2-(7-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (597);

(R)-(2-(7-(2-(1H-имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (598);

(R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (599);

(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (600);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (601);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (602);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (603);

(5R)-5-(((2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (604);

4-(((2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (605);

4-(((2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (606);

(5R)-5-(((2-(6-((7S)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (607);

4-(((2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (608);

(R)-(2-(7-(2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (609);

(2-(7-(2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (610);

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)этоксид)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (611);

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(2-метил-1Н-имидазол-1-ил)этоксид)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (612);

(2-(7-(2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (613);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (614);

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (615);

(2-(7-(2-(1Н-имидазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (616);

(R)-(2-(7-(2-(1Н-имидазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон (617);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (618);

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (619);

(2-(7-(2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)этоксид)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон (620); а также

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(3-(циклопропилметил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)бензо[б]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (621);

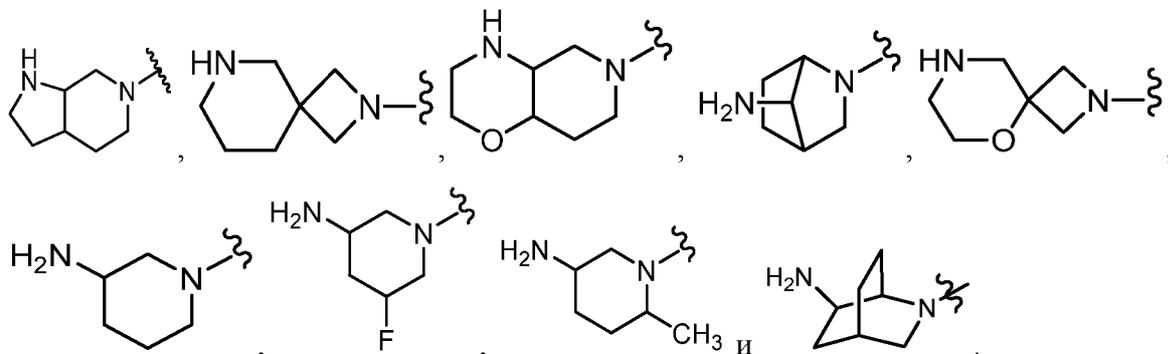
или их стереоизомеры, энантиомеры, диастереомеры, таутомеры или фармацевтически приемлемые соли.

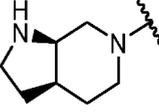
В одном варианте осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения со значениями $IC_{50} \leq 4,000$ мкМ, с использованием описанного в настоящем документе функционального анализа RFMS PAD4, предпочтительно со значениями $IC_{50} \leq 1,000$ мкМ, предпочтительно со значениями $IC_{50} \leq 0,500$ мкМ, предпочтительно со значениями $IC_{50} \leq 0,100$ мкМ, более предпочтительно со значениями $IC_{50} \leq 0,050$ мкМ, более предпочтительно со значениями $IC_{50} \leq 0,03$ мкМ, более предпочтительно со значениями $IC_{50} \leq 0,02$ мкМ, еще более предпочтительно со значениями $IC_{50} \leq 0,01$ мкМ.

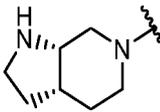
Как определено выше и описано в настоящем документе, X_2 выбран из N и CR₄. В некоторых вариантах осуществления X_2 представляет собой N. В некоторых вариантах

осуществления X_2 представляет собой CR_4 . В некоторых вариантах осуществления X_2 выбран из тех функциональных групп, которые изображены в приведенных ниже примерах.

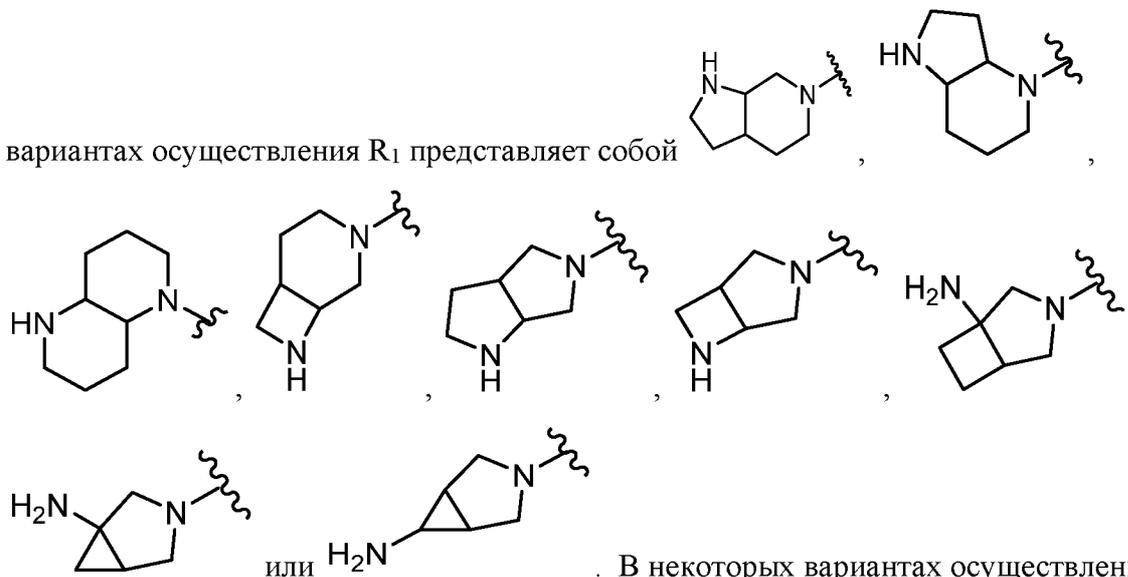
Как определено выше, R_1 выбран из

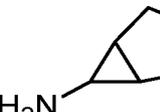


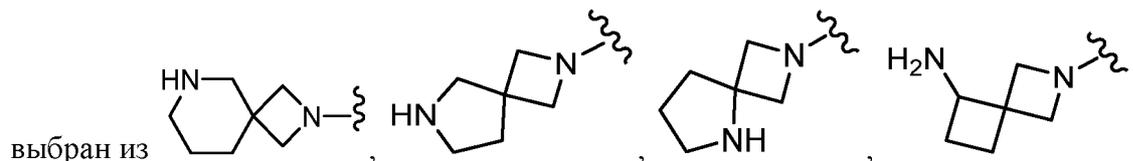
В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой  . В

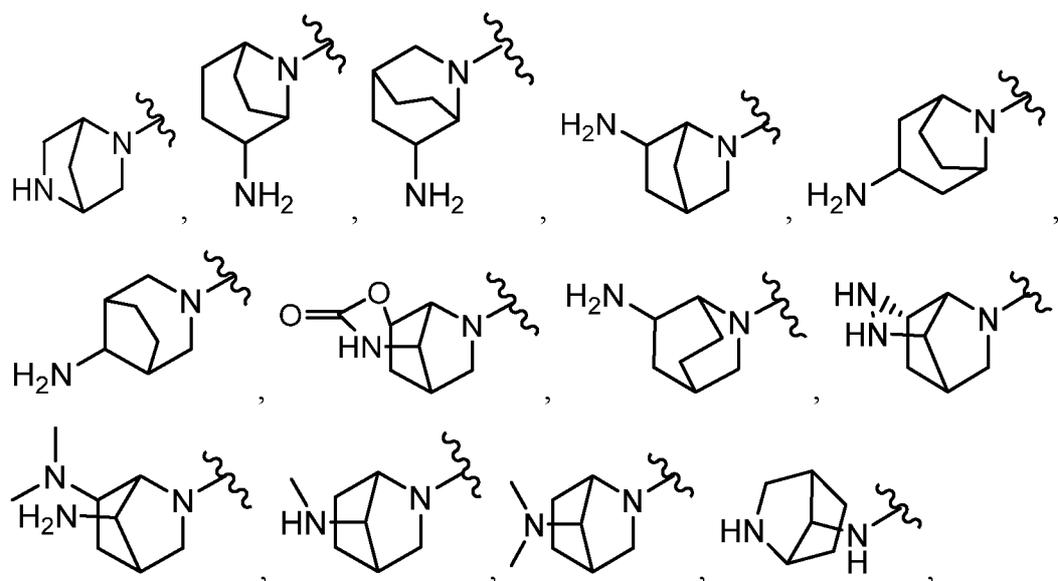
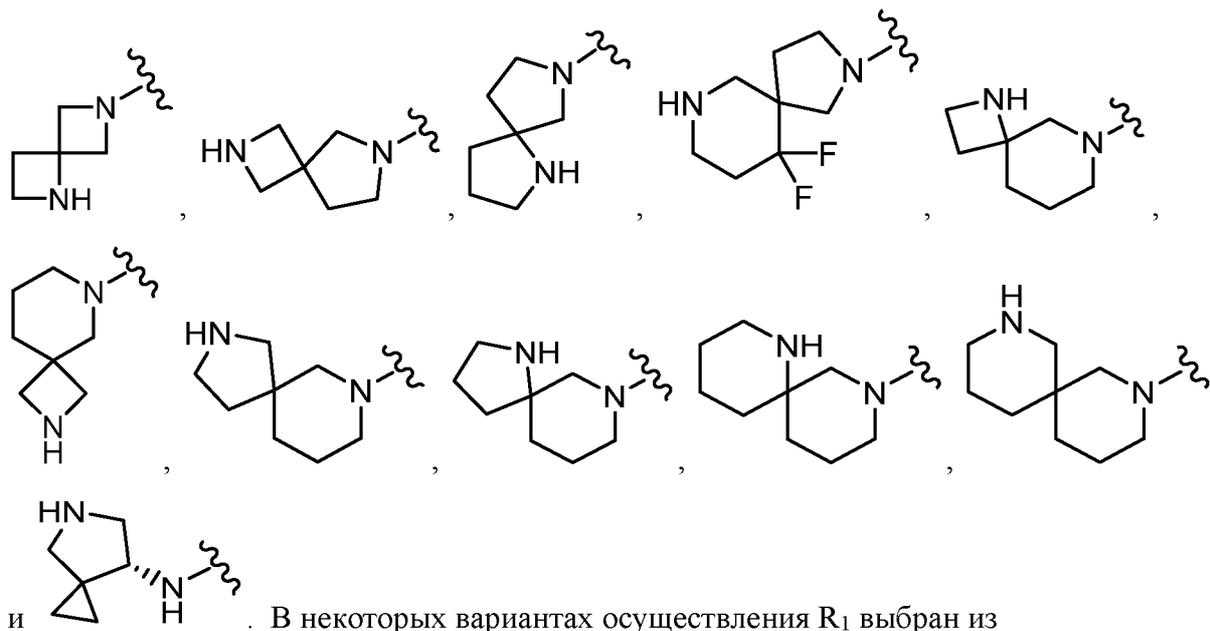
некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой  . В некоторых

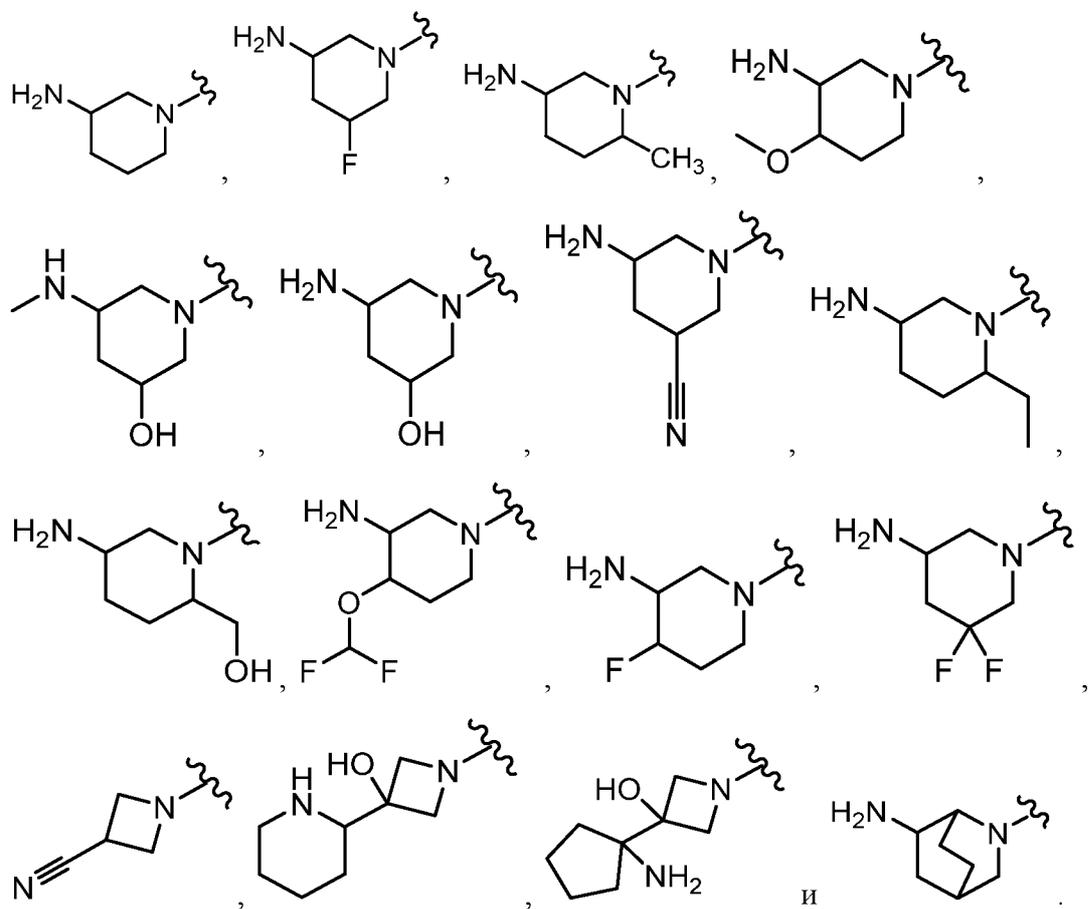
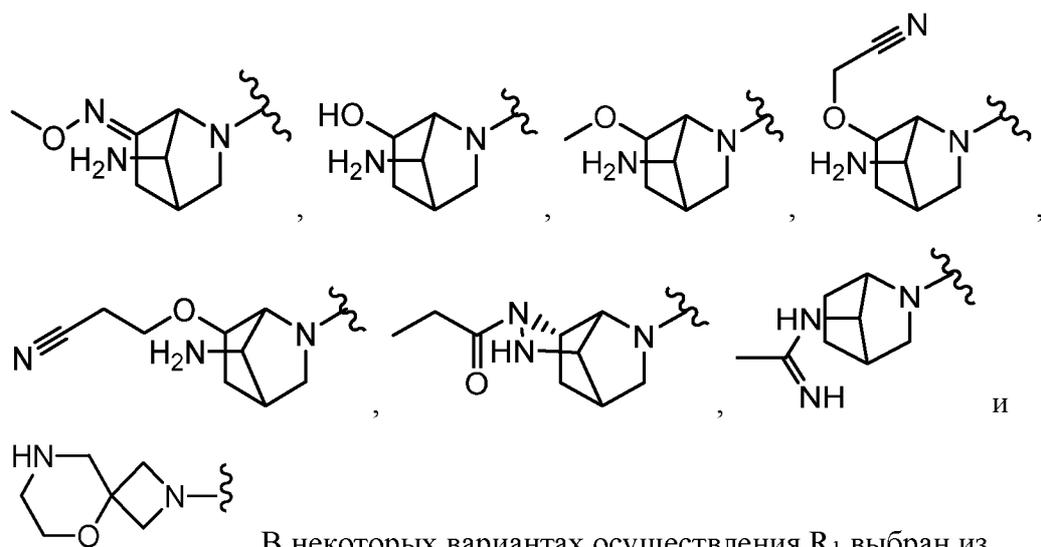
вариантах осуществления R_1 представляет собой



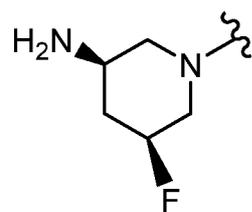
или  . В некоторых вариантах осуществления R_1



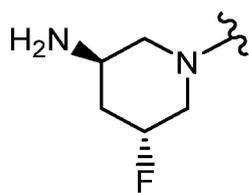




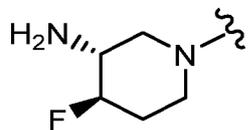
В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



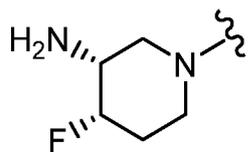
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



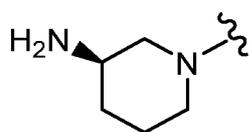
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



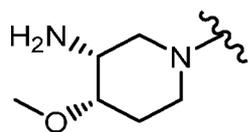
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



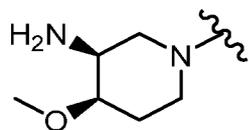
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



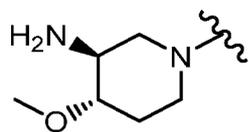
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



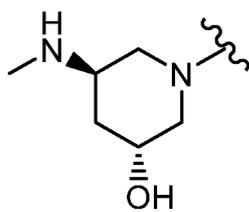
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



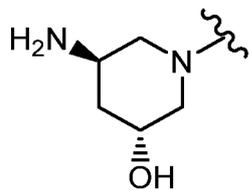
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



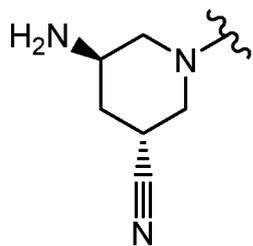
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



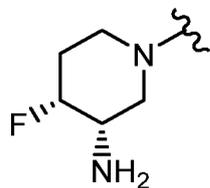
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



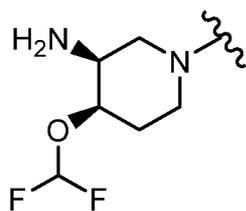
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



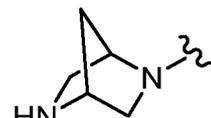
В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



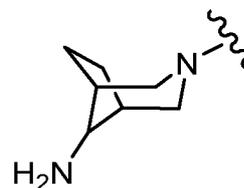
В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



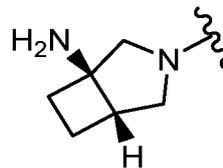
В

некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



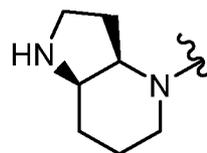
В

некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



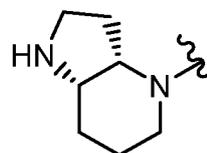
В

некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



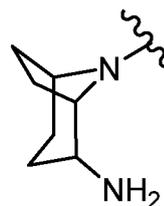
В

некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



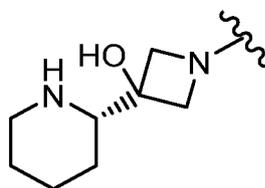
В

некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



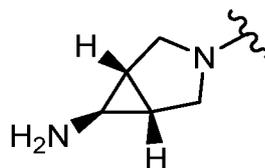
. В некоторых

вариантах осуществления R_1 представляет собой



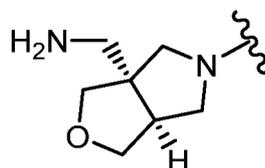
. В некоторых

вариантах осуществления R_1 представляет собой



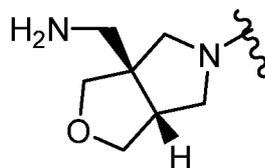
. В некоторых

вариантах осуществления R_1 представляет собой

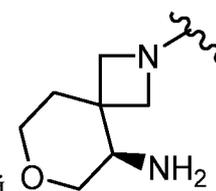


. В некоторых

вариантах осуществления R_1 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



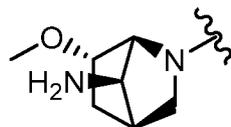
. В

некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



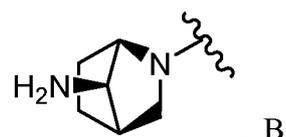
. В

некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой

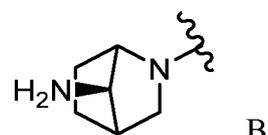


. В

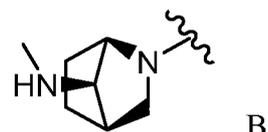
некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



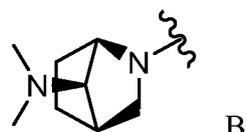
некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



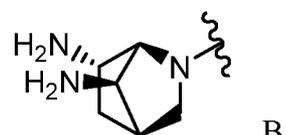
некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



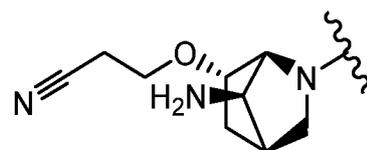
некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



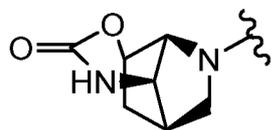
некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



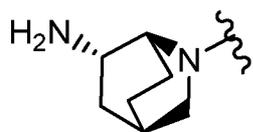
некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



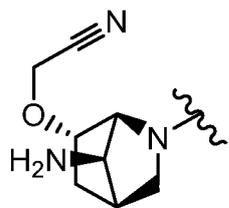
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



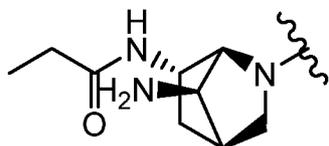
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



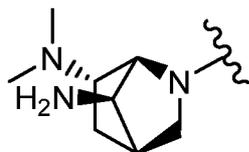
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



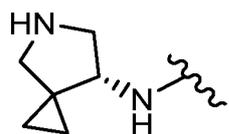
. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



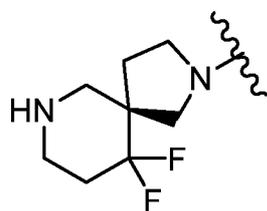
. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



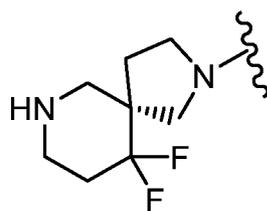
. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



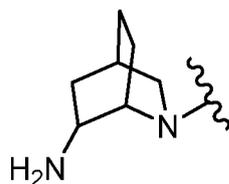
В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



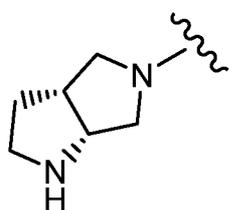
. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



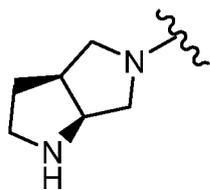
. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



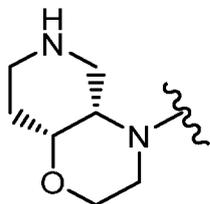
. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



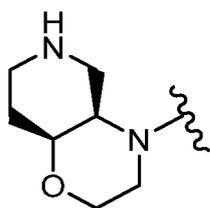
. В некоторых вариантах осуществления R₁ представляет собой



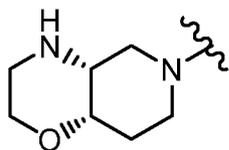
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



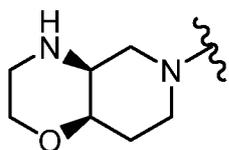
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



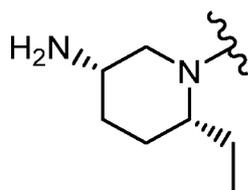
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



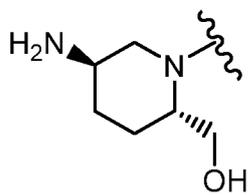
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



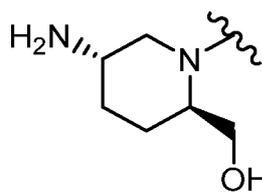
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



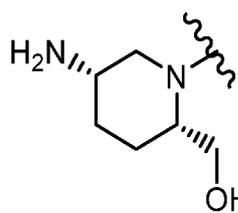
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



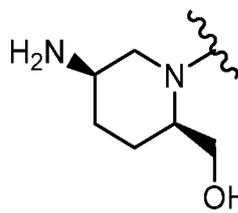
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



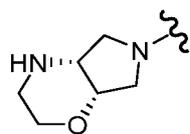
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



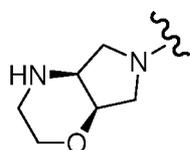
. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой

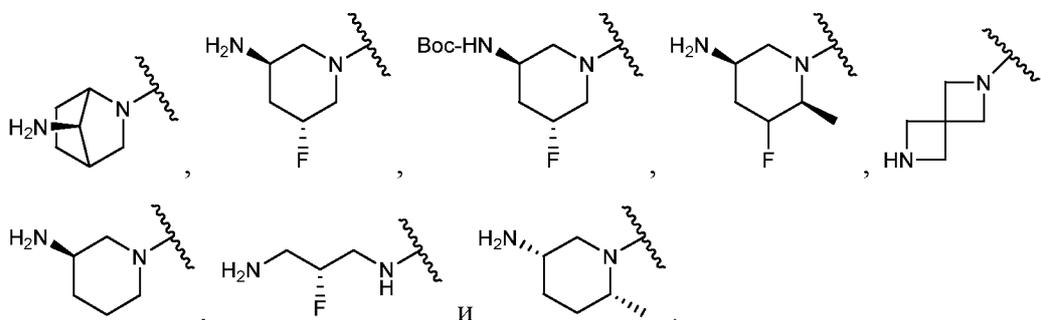


. В некоторых вариантах осуществления R_1 представляет собой



. В некоторых вариантах осуществления R_1 выбран из тех

функциональных групп, которые изображены в примерах ниже. R_1 предпочтительно выбран из

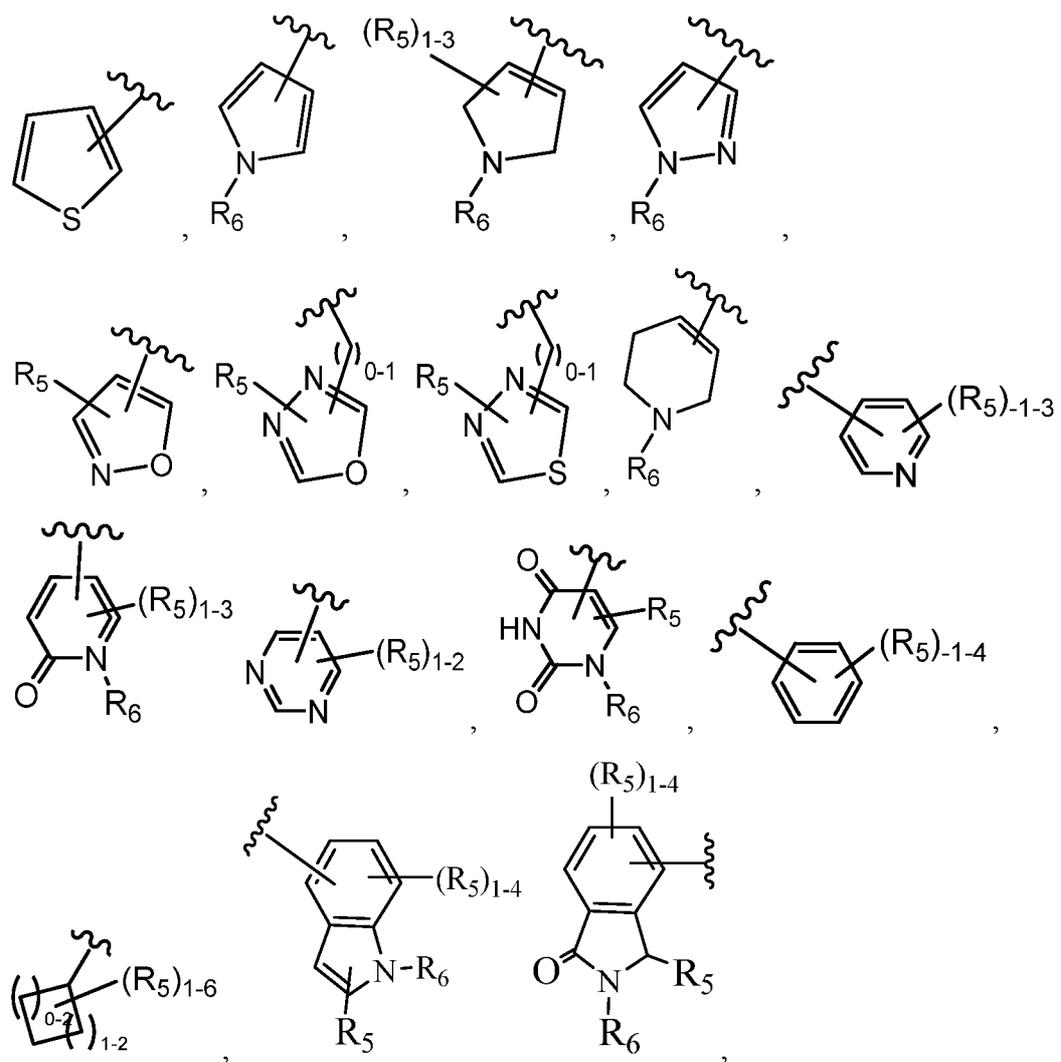


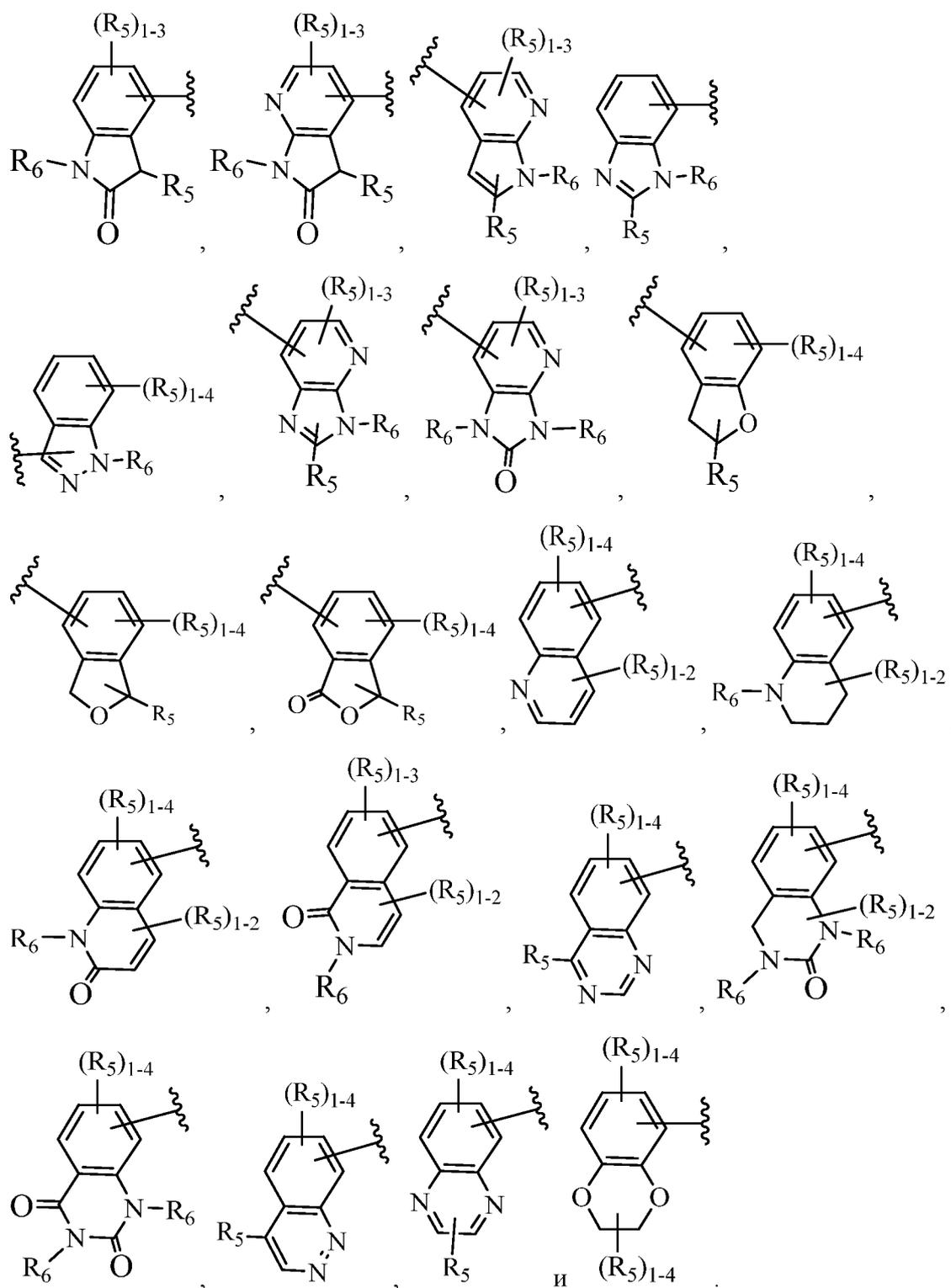
Как определено выше и описано в настоящем документе, R_2 выбран из H, F, Cl, Br, $-OR_b$ и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой F, Cl, Br. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой пропил. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой OR_b . В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $-OCH_3$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет

собой $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$. В некоторых вариантах осуществления R_2 представляет собой $\text{OCH}(\text{F})_2$. В некоторых вариантах осуществления R_2 выбран из тех функциональных групп, которые изображены в приведенных ниже примерах. R_2 предпочтительно выбирают из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 .

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_3 выбирают из CH_3 и CD_3 . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой CH_3 . В некоторых вариантах осуществления R_3 представляет собой CD_3 . В некоторых вариантах осуществления R_3 выбирают из тех функциональных групп, которые изображены в приведенных ниже примерах. R_3 предпочтительно выбирают из H, F, Cl, CH_3 и CH_2OH .

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_4 выбирают из H, F, Cl, Br, C_{1-4} алкила, OC_{1-4} алкила, замещенного одним или несколькими R_5 ,

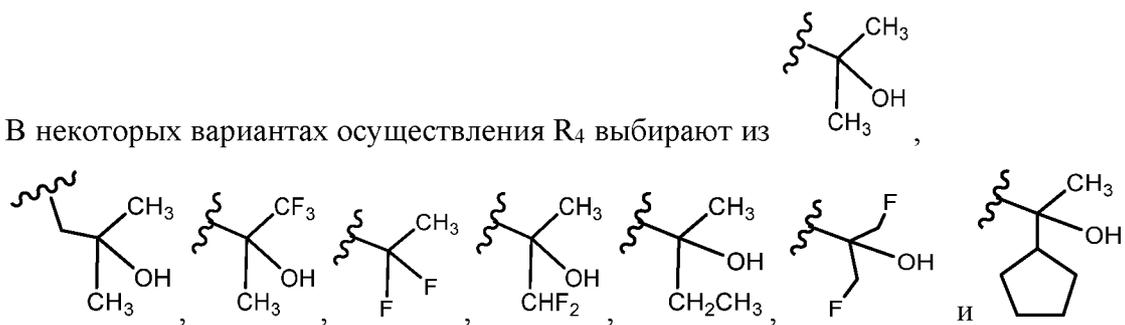




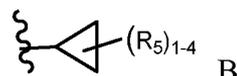
В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_4 выбирают из F, Cl и Br.

В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой CH_3 .

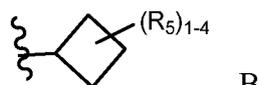
В некоторых вариантах осуществления R_4 выбирают из



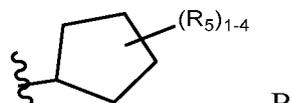
В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой



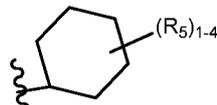
в некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой



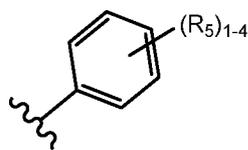
в некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой



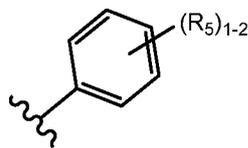
в некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой



В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой

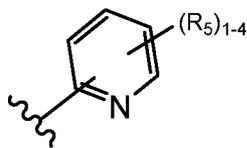


. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой



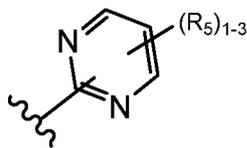
, где R_5 выбирают из F, Cl, -OH, -C(=O)NH₂. В некоторых вариантах

осуществления R_4 представляет собой

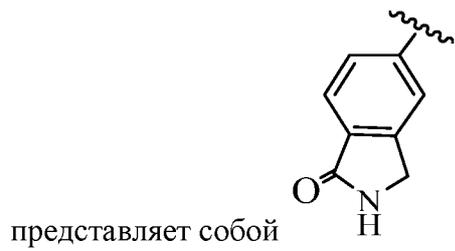
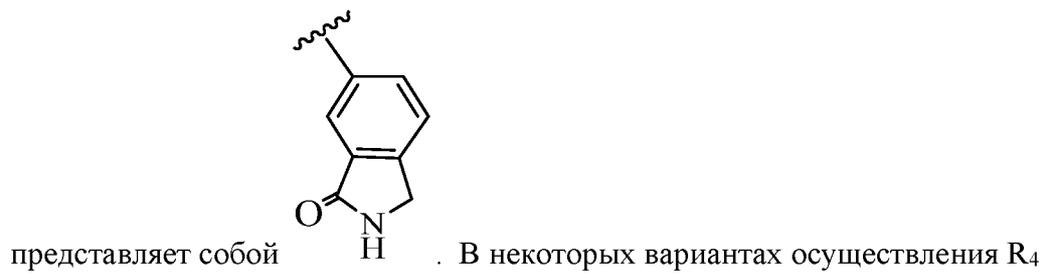
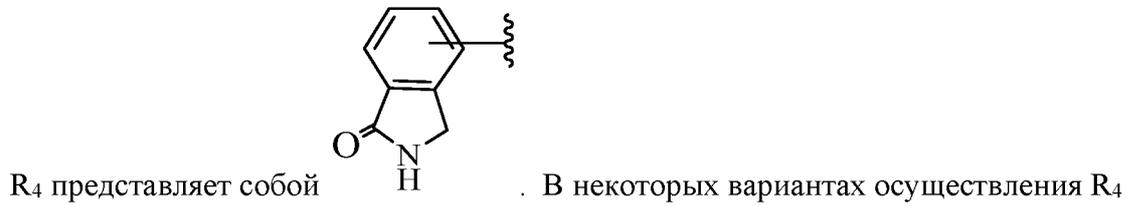
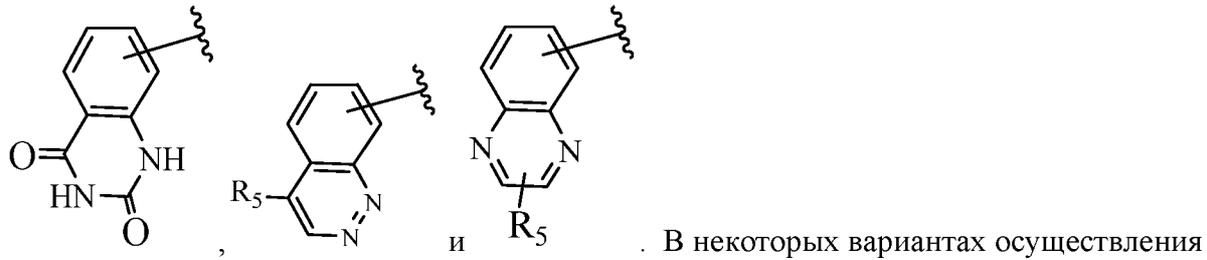
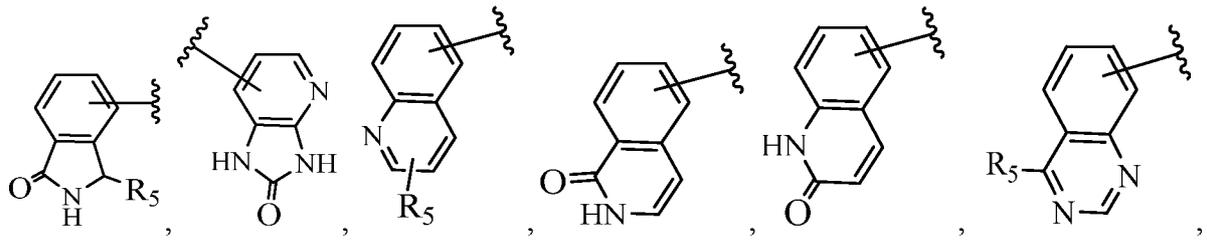


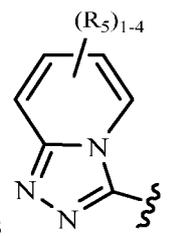
. В некоторых вариантах

осуществления R_4 представляет собой

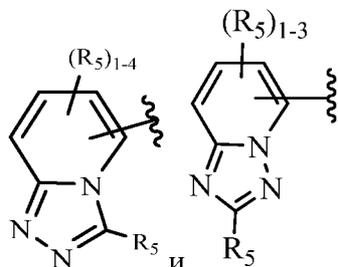


В некоторых вариантах осуществления R_4 выбирают из

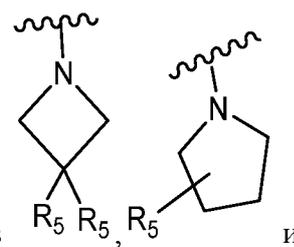
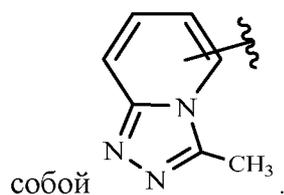




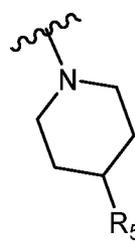
В некоторых вариантах осуществления R_4 выбирают из



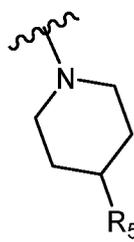
. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет



В некоторых вариантах осуществления R_4 выбирают из

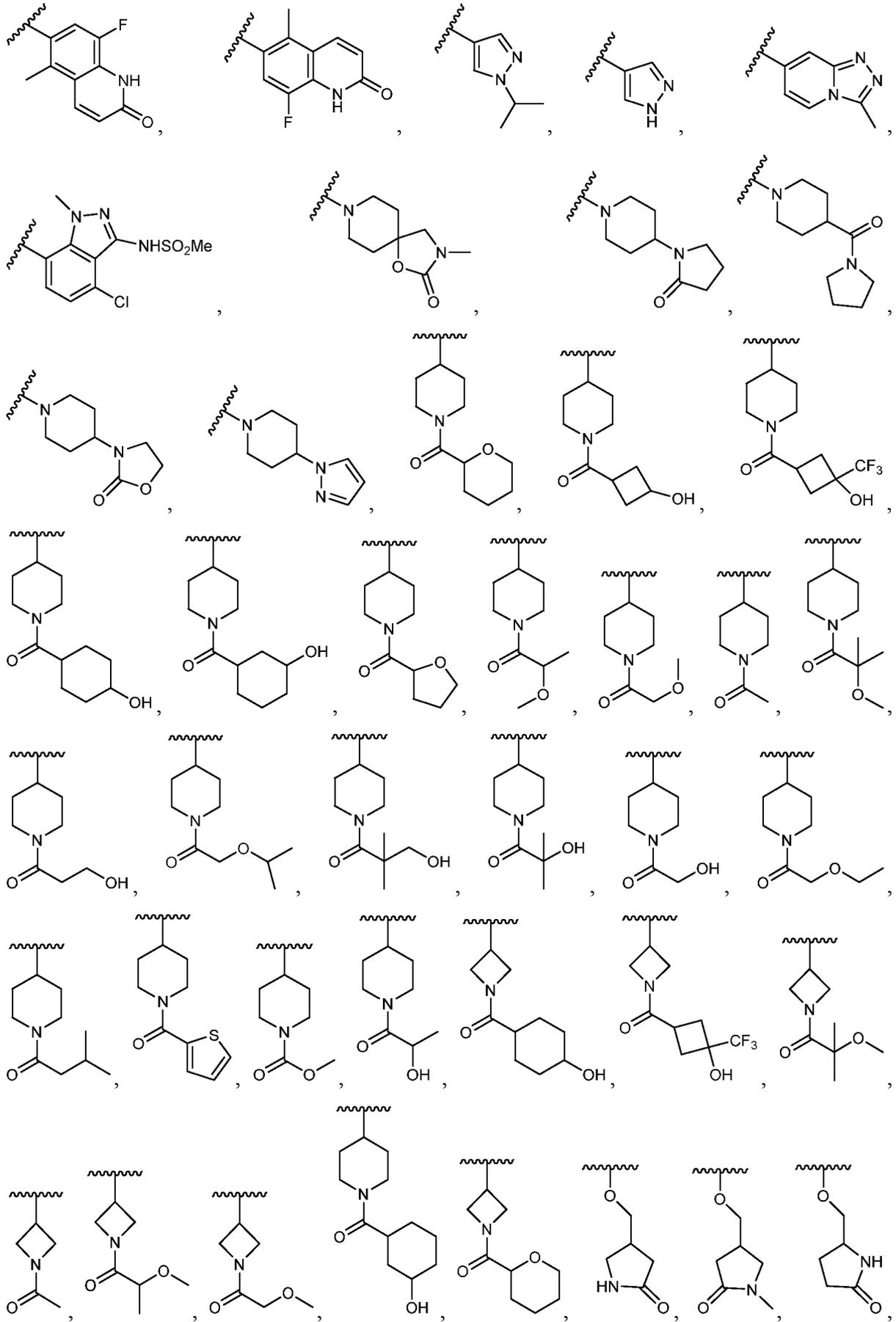


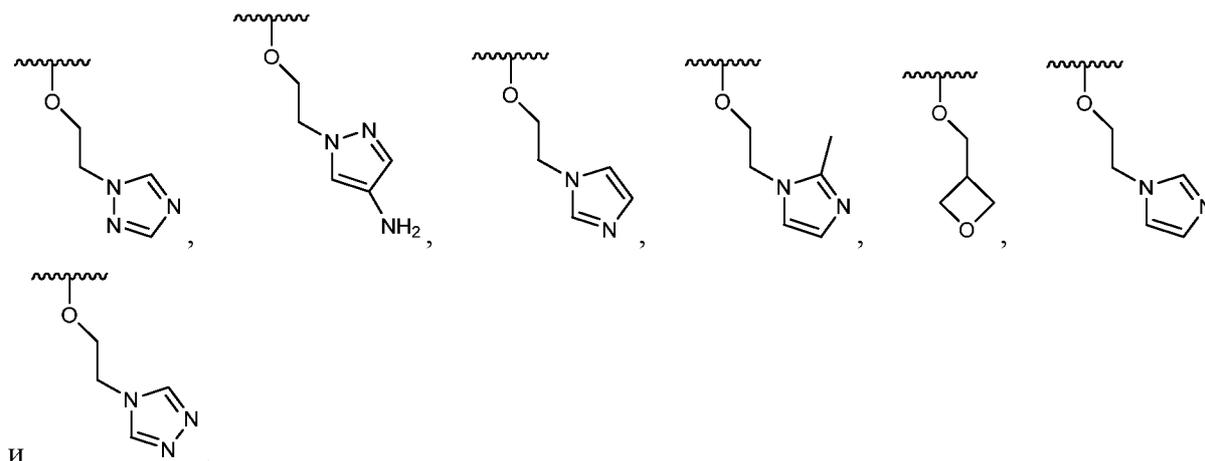
. В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой R_5 , где R_5 выбирают из F, Cl и CH_2OH . В некоторых вариантах осуществления R_4



представляет собой R_5 , где R_5 выбирают из F, Cl, -OH, -OCH₃ -OCH₂CH₃ и NH₂. В определенных вариантах осуществления R_4 выбирают из тех функциональных групп, которые изображены в приведенных ниже примерах.

R_4 , отдельно или вместе с R_5 и R_6 , предпочтительно выбирают из H, F, Cl, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями,





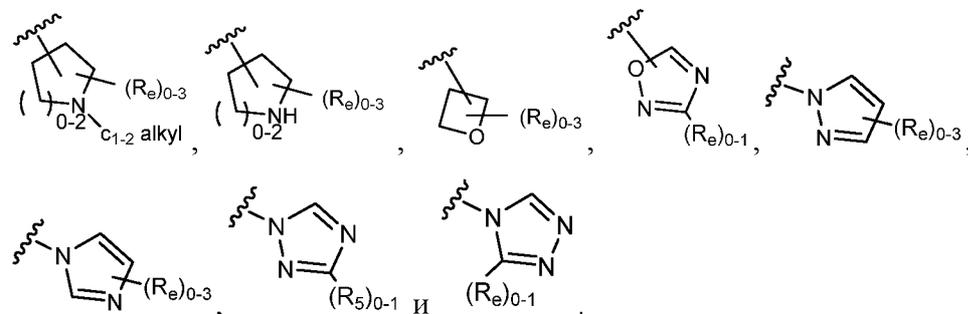
Как определено выше и описано в настоящем документе, R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e .

В некоторых вариантах осуществления R_5 выбран из H, F, Cl, CN, C_{1-4} алкила (необязательно замещенного OH, NH_2 и COOH), SC_{1-4} алкила, $S(O)_2C_{1-4}$ алкила, $S(O)_2NH$ -циклопропила, $-(CH_2)_{0-1}NHS(O)_2C_{1-4}$ алкила, $-NR_aS(O)_2C_{2-4}$ алкенила, $-(CH_2)_{0-1}OH$, OC_{1-4} алкила, $-(CH_2)_{0-1}NH_2$, $-(CH_2)_{0-1}NHC(=O)C_{1-4}$ алкила, $-NR_aC(=O)C_{2-4}$ алкенила, $-NHC(=O)C_{2-4}$ алкинила, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)OH$, $-C(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-NHC(=O)OC_{1-4}$ алкила, $-NHC(=O)O(CH_2)_2OC_{1-4}$ алкила, $-NHC(=O)OCH_2$ -циклопропила, $-NHC(=O)NH_2$, $C(=O)NHC_{1-4}$ алкила, $CONH(CH_2)_{1-2}C(=O)OH$, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NH_2$, $-(CH_2)_{0-1}C(=O)NHC_{1-4}$ алкила, $C(=O)NH$ -пиридина, $-C(=O)NH(CH_2)_2N(C_{1-4}алкил)_2$, $-C(=O)NH(CH_2)_2OH$, $-C(=O)NH(CH_2)_2S(O)_2C_{1-4}$ алкила и $-OC(=O)C_{1-4}$ алкила.

В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой F. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой C_{1-4} алкил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой $-OH$ или $-OC_{1-3}$ алкил. В некоторых вариантах осуществления R_5 представляет собой $-NHS(O)_2C_{1-4}$ алкил. В некоторых вариантах

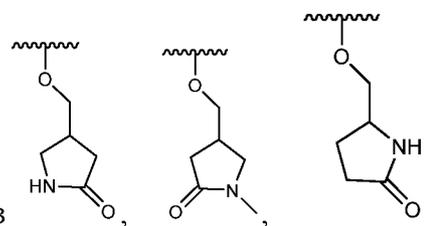
осуществления R_5 выбирают из функциональных групп, изображенных в приведенных ниже примерах.

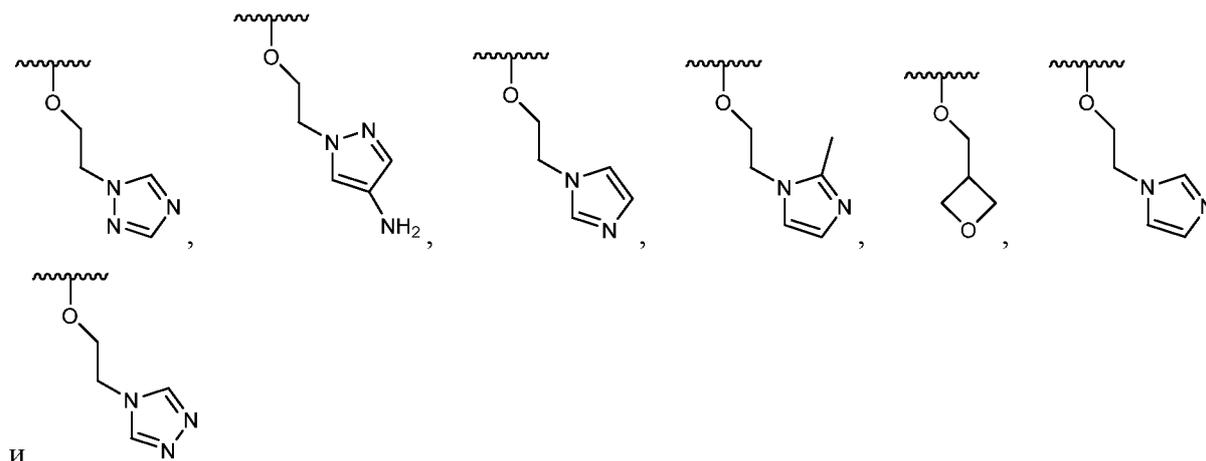
В некоторых вариантах осуществления R_4 представляет собой OC_{1-3} алкил, замещенным одним или несколькими R_5 ; R_5 представляет собой



Как определено выше и описано в настоящем документе, R_6 выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-C(=O)R_b$, $-(CH_2)_r-C(=O)NR_aR_a$, $-C(=O)(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-S(O)_pNR_aR_a$, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , или гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e . В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой метил или изопропил. В некоторых вариантах осуществления R_6 представляет собой $-(CH_2)_2OH$. В некоторых вариантах осуществления R_6 выбирают из функциональных групп, изображенных в приведенных ниже примерах. Предпочтительно R_6 выбирают из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e . В некоторых вариантах

осуществления R_4 , R_5 и R_6 вместе выбирают из





Как определено выше и описано в настоящем документе, R_7 выбирают из H, F, Cl, Br и C_{1-4} алкила. В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой H. В некоторых вариантах осуществления R_7 представляет собой C_{1-3} алкил. В некоторых вариантах осуществления R_7 выбирают из тех функциональных групп, которые изображены в приведенных ниже примерах. Предпочтительно R_7 выбирают из H, F и Cl.

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_8 выбирают из H и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления R_8 представляет собой водород. В некоторых вариантах осуществления R_8 представляет собой C_{1-2} алкил, замещенный C_{3-6} циклоалкилом. В некоторых вариантах осуществления R_8 представляет собой метил. В некоторых вариантах осуществления R_8 представляет собой этил. В некоторых вариантах осуществления R_8 представляет собой циклопропил. Предпочтительно R_8 представляет собой $-CH_2$ -циклопропил или $-CH_2$ -циклобутил. В некоторых вариантах осуществления R_8 представляет собой $-CH_2$ -циклобутил, необязательно замещенный метилом и $-OH$. В некоторых вариантах осуществления R_8 выбирают из тех функциональных групп, которые представлены в приведенных ниже примерах.

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_a независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_l-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_l$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом

азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e .

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_b независимо выбирают из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e .

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_c независимо выбирают из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e .

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_d независимо выбирают из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e .

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_e независимо выбирают из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f .

Как определено выше и описано в настоящем документе, R_f независимо выбирают из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила.

Как определено выше и описано в настоящем документе, r в каждом случае независимо выбирают из нуля, 1 и 2.

Как определено выше и описано в настоящем документе, g равно 0-4. В некоторых вариантах осуществления g равно 0. В некоторых вариантах осуществления g равно 1. В некоторых вариантах осуществления g равно 2. В некоторых вариантах осуществления g равно 3. В некоторых вариантах осуществления g равно 4.

В некоторых вариантах осуществления соединение формулы (Ia) выбирают из примеров, представленных ниже. В некоторых вариантах осуществления настоящее

изобретение обеспечивает любое соединение, описанное выше и в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемую соль, или композицию для применения в терапии. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает любое соединение, описанное выше и в настоящем документе, в выделенной форме. В некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение обеспечивает соединения по любому из пунктов формулы изобретения, представленных ниже.

3. Фармацевтические композиции

В другом аспекте изобретение обеспечивает композицию, содержащую соединение по настоящему изобретению, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель. Количество соединения в композициях по настоящему изобретению представляет собой такое количество, которое является эффективным для измеряемого ингибирования PAD4 в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления количество соединения в композициях по настоящему изобретению представляет собой такое количество, которое является эффективным для измеряемого ингибирования PAD4 в биологическом образце или у пациента. В некоторых вариантах осуществления композиция по данному изобретению составлена для введения пациенту, нуждающемуся в такой композиции. В некоторых вариантах осуществления композиция по данному изобретению составлена для перорального введения пациенту.

Используемый в настоящем документе термин «субъект» используется взаимозаменяемо с термином «пациент» и означает животное, предпочтительно млекопитающее. В некоторых вариантах осуществления субъект или пациент представляет собой человека. В других вариантах осуществления субъект (или пациент) представляет собой ветеринарного субъекта (или пациента). В некоторых вариантах осуществления ветеринарный субъект (или пациент) представляет собой собаку, кошку или лошадь.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель» относится к нетоксичному носителю, адъюванту или наполнителю, который не разрушает фармакологическую активность соединения, с которым он составлен. Фармацевтически приемлемые носители, адъюванты или наполнители, которые можно использовать в композициях по данному изобретению, включают, но без ограничения,

ионообменные вещества, оксид алюминия, стеарат алюминия, лецитин, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновая кислота, сорбат калия, смеси насыщенных растительных жирных кислот с неполным глицеридом, вода, соли или электролиты, такие как протаминасульфат, двузамещенный фосфорнокислый натрий, гидрофосфат калия, хлорид натрия, соли цинка, коллоидный диоксид кремния, трисиликат магния, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, карбоксиметилцеллюлозу натрия, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена-полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и ланолин.

Композиции по настоящему изобретению можно вводить перорально, парентерально, посредством ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, трансбуккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин «парентеральный», используемый в настоящем документе, включает методы подкожных, внутривенных, внутримышечных, внутрисуставных, внутрисиновиальных, интрастернальных, интратекальных, внутripеченочных, внутриочаговых и внутричерепных инъекций или инфузий. Предпочтительно композиции вводят перорально, внутрибрюшинно или внутривенно. Стерильные формы для инъекций композиций по данному изобретению могут представлять собой водную или масляную суспензию. Эти суспензии могут быть получены в соответствии со способами, известными в данной области техники, с применением подходящих диспергирующих или смачивающих агентов и суспендирующих агентов. Стерильный препарат для инъекций может также представлять собой стерильный раствор или суспензию для инъекций в нетоксичном приемлемом для парентерального введения разбавителе или растворителе, например, может представлять собой раствор в 1,3-бутандиоле. К приемлемым носителям и растворителям, которые могут быть использованы, относятся вода, раствор Рингера и изотонический раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла.

Для этой цели может быть использовано любое мягкое нелетучее масло, включая синтетические моно- или диглицериды. Жирные кислоты, такие как олеиновая кислота и ее глицеридные производные, подходят для получения инъекционных препаратов, также подходят и природные фармацевтически приемлемые масла, такие как оливковое масло или касторовое масло, в частности, в их полиоксиэтилированных вариантах. Такие масляные растворы или суспензии могут также содержать

длинноцепочечный спиртовой разбавитель или диспергатор, такие как карбоксиметилцеллюлоза или подобные диспергирующие агенты, которые обычно используются для приготовления фармацевтически приемлемых лекарственных форм, включая эмульсии и суспензии. Для получения лекарственных форм также могут быть использованы и другие обычно используемые поверхностно-активные вещества, такие как Твины, Спаны и другие эмульгаторы или усилители биодоступности, которые обычно используются при изготовлении фармацевтически приемлемых твердых, жидких или других лекарственных форм.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению могут быть введены перорально в любой лекарственной форме, приемлемой для перорального применения, включая, но без ограничения, капсулы, таблетки, водные суспензии или растворы. В случае таблеток для перорального применения, обычно используемые носители включают лактозу и кукурузный крахмал. Также обычно добавляют смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Для перорального введения в форме капсул подходящие разбавители включают лактозу и высушенный кукурузный крахмал. Когда для перорального применения требуются водные суспензии, активный ингредиент комбинируют с эмульгирующими и суспендирующими агентами. При желании, также могут быть добавлены определенные подсластители, ароматизаторы или красители.

В качестве альтернативы, фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению могут быть введены в виде суппозитория для ректального введения. Они могут быть получены путем смешивания агента с подходящим, не вызывающим раздражения вспомогательным веществом, которое является твердым при комнатной температуре, но жидким при ректальной температуре и, следовательно, будет плавиться в прямой кишке с высвобождением лекарственного средства. К таким материалам относятся масло какао, пчелиный воск и полиэтиленгликоли.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению также можно вводить местно, в частности, когда целью лечения являются области или органы, легко доступные для местного применения, включая заболевания глаз, кожи или нижних отделов кишечного тракта. Подходящие составы для местного применения могут быть легко получены для каждой из этих областей или органов.

Местное применение для нижних отделов кишечного тракта может быть осуществлено в форме ректальных суппозитория (см. выше) или в виде подходящего

состава для клизмы. Также могут быть использованы трансдермальные пластыри для местного применения.

Для местного применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящей мази, содержащей активный компонент, суспендированный или растворенный в одном или нескольких носителях. Носители для местного введения соединений по данному изобретению включают, но без ограничения, минеральное масло, жидкий вазелин, белый вазелин, пропиленгликоль, полиоксиэтилен, полиоксипропиленовое соединение, эмульгирующий воск и воду. В качестве альтернативы, предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть составлены в виде подходящего лосьона или крема, содержащего активные компоненты, суспендированные или растворенные в одном или нескольких фармацевтически приемлемых носителях. Подходящие носители включают, но без ограничения, минеральное масло, моностеарат сорбитана, полисорбат 60, воск из цетиловых сложных эфиров, цетеариловый спирт, 2-октилдодеканол, бензиловый спирт и воду.

Для офтальмологического применения предложенные фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде микронизированных суспензий в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН или предпочтительно в виде растворов в изотоническом стерильном физиологическом растворе с отрегулированным рН с консервантом, таким как хлорид бензилалкония, или без него. В качестве альтернативы, для офтальмологического применения фармацевтически приемлемые композиции могут быть приготовлены в виде мази, такой как вазелин.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно также вводить в виде назального аэрозоля или путем ингаляции. Такие композиции получают в соответствии с методиками, хорошо известными в области изготовления фармацевтических составов, и могут быть приготовлены в виде растворов в физиологическом растворе с использованием бензилового спирта или других подходящих консервантов, усилителей всасывания для повышения биодоступности, фторуглеродов и/или других обычных солюбилизующих или диспергирующих агентов.

Предпочтительно фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению составляют для перорального введения. Такие составы можно вводить с пищей или без нее. В некоторых вариантах осуществления фармацевтически

приемлемые композиции по данному изобретению вводят без пищи. В других вариантах осуществления фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению вводят с пищей.

Фармацевтически приемлемые композиции по данному изобретению можно вводить людям и другим животным перорально, ректально, парентерально, интрацестернально, интравагинально, внутривнутрибрюшинно, местно (в виде порошков, мазей или капель), буккально, в виде перорального или назального спрея и т.п., по необходимости. В некоторых вариантах осуществления соединения по изобретению можно вводить перорально или парентерально в дозах от примерно 0,01 мг/кг до примерно 50 мг/кг и предпочтительно от примерно 1 мг/кг до примерно 25 мг/кг массы тела субъекта в день, один или несколько раз в сутки, для получения желаемого терапевтического эффекта.

Жидкие дозированные формы для перорального введения включают, но без ограничения, фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. В дополнение к активным соединениям жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, вода или другие растворители, солюбилизаторы и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензилбензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутандиол, диметилформамид, масла (в частности, хлопковое, арахисовое, кукурузное, масло зародышей пшеницы, оливковое, касторовое и кунжутное масло), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот и сорбита, и их смеси. Помимо инертных разбавителей, пероральные композиции могут также включать адъюванты, такие как смачивающие агенты, эмульгирующие и суспендирующие агенты, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Препараты для инъекций, например, стерильные водные или масляные суспензии для инъекций, могут быть составлены в соответствии с известным уровнем техники, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный инъекционный препарат может также представлять собой стерильный инъекционный раствор, суспензию или эмульсию в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Среди приемлемых носителей и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, в качестве растворителя или суспендирующей

среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое мягкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, жирные кислоты, такие как олеиновая кислота, также могут быть использованы при приготовлении препаратов для инъекций.

Вводимые посредством инъекции препараты можно стерилизовать, например, фильтрацией через фильтр, задерживающий бактерии, или включая стерилизующие агенты в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворять или диспергировать перед применением в стерильной воде или другой стерильной среде для инъекций.

Для продления эффекта соединения по настоящему изобретению часто желательно замедлить абсорбцию соединения после подкожной или внутримышечной инъекции. Этого можно добиться, используя жидкую суспензию кристаллического или аморфного материала с низкой растворимостью в воде. К тому же, скорость абсорбции соединения зависит от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, абсорбция парентерально вводимой формы соединения происходит с задержкой при растворении или суспендировании соединения в масляном наполнителе. Депо-формы для инъекций изготавливают путем формирования микрокапсулированные матрицы соединения в биологически разлагаемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения соединения к полимеру и природы конкретного используемого полимера, можно регулировать скорость высвобождения соединения. Примеры других биологически разлагаемых полимеров включают поли(сложные ортоэферы) и поли(ангидриды). Депо-препараты для инъекций получают также путем включения соединения в липосомы или микроэмульсии, совместимые с тканями организма.

Композиции для ректального или вагинального введения предпочтительно представляют собой суппозитории, которые можно получить путем смешивания соединений по настоящему изобретению с подходящими не вызывающими раздражения вспомогательными веществами или носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозитория, которые являются твердыми при температуре окружающей среды, но жидкими при температуре тела, и поэтому плавятся в прямой кишке или вагинальной полости и высвобождают активное соединение.

Твердые дозированные формы для перорального введения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах активное соединение смешивают по меньшей мере с одним инертным, фармацевтически приемлемым наполнителем или носителем, таким как цитрат натрия или дикальцийфосфат, и/или (a) филлерами или наполнителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и кремниевая кислота, (b) связующими вещества, такими как, например, карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидинон, сахароза и аравийская камедь, (c) увлажнителями, такими как глицерин, (d) разрыхлителями, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или тапиоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия, (e) агентами, замедляющими растворение, такими как парафин, (f) ускорителями абсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения, (g) смачивающими агентами, такими как, например, цетиловый спирт и глицеринмоноостеарат, (h) абсорбентами, такими как каолин и бентонитовая глина, и (i) смазывающими веществами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма может также содержать буферные агенты.

Твердые композиции аналогичного типа можно также применять в качестве филлеров в заполняемых мягких и твердых желатиновых капсулах, используя такие наполнители, как лактоза или молочный сахар, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и т.п. Можно приготовить твердые дозированные формы - таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолубильные покрытия и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. Они могут необязательно содержать агенты, придающие мутность, а также могут иметь такую композицию, которая высвобождает активный(е) ингредиент(ы) только или предпочтительно в определенной части кишечного тракта, необязательно с задержкой. Примеры инкапсулирующих композиций, которые можно использовать, включают полимерные вещества и воски. Твердые композиции аналогичного типа можно также использовать в качестве филлеров в заполняемых мягких и жестких желатиновых капсулах, используя такие наполнители, как лактоза или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной массой и т.п.

Активные соединения также могут быть в микрокапсулированном виде с одним или несколькими вспомогательными веществами, которые упоминаются выше. Можно

получить твердые дозированные формы - таблетки, драже, капсулы, пилюли и гранулы с покрытиями и оболочками, такими как энтеросолюбильные покрытия, покрытия с регулируемым высвобождением, и другие покрытия, хорошо известные в области составления фармацевтических препаратов. В таких твердых лекарственных формах активное соединение может быть смешано по меньшей мере с одним инертным разбавителем, таким как сахароза, лактоза или крахмал. Такие дозированные формы могут также содержать, что является обычной практикой, дополнительные вещества, отличные от инертных разбавителей, например, смазывающие вещества для таблетирования и другие вспомогательные вещества для таблетирования, такие как стеарат магния и микрокристаллическая целлюлоза. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированные формы могут также содержать буферные агенты.

Дозированные формы для местного или трансдермального введения соединения по данному изобретению включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или пластыри. Активный компонент смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. В объем настоящего изобретения также входят глазные препараты, ушные капли и глазные капли. Кроме того, в настоящем изобретении рассматривается применение трансдермальных пластырей, которые имеют дополнительное преимущество, заключающееся в обеспечении регулируемой доставки соединения в организм. Такие дозированные формы могут быть получены путем растворения или диспергирования соединения в подходящей среде. Можно также использовать усилители абсорбции для увеличения потока соединения через кожу. Скорость можно регулировать, либо с помощью мембраны, регулирующей скорость, либо путем диспергирования соединения в полимерной матрице или геле.

Количество соединений по настоящему изобретению, которые можно комбинировать с материалами-носителями для получения композиции в виде единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно предлагаемые композиции должны быть составлены таким образом, чтобы пациенту, получающему эти композиции, могла быть введена дозировка ингибитора в пределах 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или в комбинации с одним или несколькими другими терапевтическими соединениями, при

этом возможную комбинированную терапию осуществляют при введении фиксированных комбинаций или при введении соединения по изобретению и одного или нескольких других терапевтических соединений поочередно или при введении независимо друг от друга, или при совместном введении фиксированных комбинаций и одного или нескольких других терапевтических соединений. Примеры таких других терапевтических агентов включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессивные противовоспалительные препараты (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммунодепрессанты; ингибиторы транслокации ядер клеток, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные препараты (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизолон или дексаметазон; противовирусные агенты, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, програф); цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенитап, антитела против TNF или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или рапамун) или их производные. Соединение по настоящему изобретению можно кроме этого или дополнительно вводить специально для терапии опухолей в сочетании с химиотерапией, лучевой терапией, иммунотерапией, фототерапией, хирургическим вмешательством или их комбинацией. Длительная терапия в равной мере возможна, как и адьювантная терапия, в контексте других стратегий лечения, как описано выше. Другими возможными видами лечения являются терапия для поддержания состояния пациента после регрессии опухоли или даже химиопрофилактическая терапия, например, у пациентов из группы риска.

Такие дополнительные агенты можно вводить отдельно от композиции, содержащей соединение по изобретению, как часть режима многократного дозирования. Альтернативно, такие агенты могут быть частью единичной дозированной формы, смешанной вместе с соединением по настоящему изобретению в единичной композиции. При введении как части режима многократной дозировки два активных агента могут быть введены одновременно, последовательно или в пределах периода времени относительно друг от друга, обычно в течение пяти часов относительно друг друга.

Используемый в настоящем документе термин «комбинация», «комбинированный» и родственные термины относятся к одновременному или последовательному введению терапевтических агентов в соответствии с данным

изобретением. Например, соединение по настоящему изобретению можно вводить с другим терапевтическим агентом одновременно или последовательно в виде отдельных единичных дозированных форм или вместе в виде единой единичной дозированной формы. Соответственно, настоящее изобретение обеспечивает единичную дозированную форму, содержащую соединение по настоящему изобретению, дополнительный терапевтический агент и фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или наполнитель.

Количество обоих, соединения по изобретению и дополнительного терапевтического агента (в таких композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, как описано выше), которое можно объединить с материалами носителя для получения единичной дозированной формы, будет варьироваться в зависимости от подвергаемого лечению хозяина и конкретного способа введения. Предпочтительно композиции по настоящему изобретению должны быть составлены так, чтобы можно было вводить дозировку соединения по настоящему изобретению между 0,01-100 мг/кг массы тела/сутки.

В таких композициях, которые содержат дополнительный терапевтический агент, такой дополнительный терапевтический агент и соединение по настоящему изобретению могут действовать синергетически. Следовательно, количество дополнительного терапевтического агента в таких композициях будет меньше, чем требуемое в монотерапии при использовании только такого терапевтического агента.

Количество дополнительного терапевтического агента, присутствующего в композициях по настоящему изобретению, не должно превышать количество, которое обычно вводят в композицию, содержащую такой терапевтический агент в качестве единственного активного агента. Предпочтительно количество дополнительного терапевтического агента в раскрытых в настоящем документе композициях будет находиться в диапазоне примерно от 50% до 100% количества, обычно присутствующего в композиции, содержащей такой агент в качестве единственного терапевтически активного агента.

Следует также понимать, что конкретная доза и схема лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, диету, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, мнение лечащего врача и тяжесть конкретного заболевания или нарушения,

подлежащего лечению. Количество соединения по настоящему изобретению в композиции также будет зависеть от конкретного соединения в композиции.

4. Применение соединений

Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, как правило, применимы для ингибирования PAD4.

Активность соединения, используемого в данном изобретении в качестве ингибитора PAD4, можно анализировать *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, определяющие ингибирование PAD4. Подробные условия анализа соединения, используемого в данном изобретении в качестве ингибитора PAD4, представлены в приведенных ниже примерах. В некоторых вариантах осуществления предлагаемое соединение селективно ингибирует PAD4 по сравнению с PAD2.

Используемые в настоящем документе термины «терапия», «лечить» и «лечение» относятся к обращению вспять, облегчению, отсрочке начала или ингибированию прогрессирования заболевания или нарушения, или одного или нескольких его симптомов, как описано в настоящем документе. В некоторых вариантах осуществления лечение можно проводить после развития одного или нескольких симптомов. В других вариантах осуществления лечение можно проводить при отсутствии симптомов. Например, лечение может быть назначено восприимчивому индивидууму до появления симптомов (например, с учетом наличия симптомов в анамнезе и/или с учетом генетических или других факторов восприимчивости). Лечение также можно продолжать после исчезновения симптомов, например, чтобы предотвратить или отсрочить их рецидив.

Обеспеченные соединения являются ингибиторами PAD4 и, следовательно, применимы для лечения одного или нескольких заболеваний или нарушений, связанных с активностью фермента PAD4. Таким образом, в некоторых вариантах осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью фермента PAD4, включающему стадию введения пациенту, нуждающемуся в этом, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой композиции.

В одном варианте осуществления заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, представляет собой заболевание, состояние или нарушение, опосредованное ненуждающей активностью PAD4. В некоторых вариантах

осуществления заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, выбирают из группы, состоящей из ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, кистозного фиброза, астмы, кожной красной волчанки и псориаза. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, представляет собой ревматоидный артрит. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, представляет собой системную волчанку. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, представляет собой васкулит. В еще одном варианте осуществления заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, представляет собой кожную красную волчанку. В другом варианте осуществления заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, представляет собой псориаз.

В одном варианте осуществления обеспечен способ лечения ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, кистозного фиброза, астмы, кожной красной волчанки или псориаза, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обеспеченного соединения, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления обеспечен способ лечения ревматоидного артрита, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обеспеченного соединения, его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления обеспечен способ лечения системной красной волчанки, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обеспеченного соединения, его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления обеспечен способ лечения васкулита, который включает введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обеспеченного соединения, его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления обеспечен способ лечения кожной красной волчанки, который включает введение нуждающемуся в этом субъекту-человеку терапевтически эффективного количества обеспеченного соединения, его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или

фармацевтически приемлемой соли. В одном варианте осуществления обеспечен способ лечения псориаза, включающий введение субъекту-человеку, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества обеспеченного соединения, его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

В некоторых вариантах осуществления заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, выбрано из группы, состоящей из индуцированного кислотой повреждения легких, акне (PAPA), острого лимфолейкоза, острого респираторного дистресс-синдрома, болезни Аддисона, гиперплазии надпочечников, надпочечниковой недостаточности, старения, СПИДа, алкогольного гепатита, алкогольной болезни печени, аллерген-индуцированной астмы, аллергического бронхолегочного аспергиллеза, аллергического конъюнктивита, алопеции, болезни Альцгеймера, амилоидоза, амиотропного бокового склероза, потери веса, стенокардии, ангионевротического отека, ангидротической экодермальной дисплазии-ID, анкилозирующего спондилита, переднего сегмента, воспаления, антифосфолипидного синдрома, афтозного стоматита, аппендицита, артрита, астмы, атеросклероза, атопического дерматита, аутоиммунных заболеваний, аутоиммунного гепатита, воспаления, вызванного пчелиным укусом, болезни Беше, синдрома Беше, паралича Белла, бериллиоза, синдрома Блау, боли в кости, бронхоолита, ожогов, бурсита, рака, гипертрофии сердца, синдрома капрального канала, катаболических нарушений, катаракты, аневризмы головного мозга, воспаления, вызванного химическими раздражителями, хориоретинита, хронической сердечной недостаточности, хронического заболевания легких недоношенных, хронического лимфолейкоза, хронической обструктивной болезни легких, колита, комплексного регионарного болевого синдрома, заболевания соединительной ткани, язвы роговицы, болезни Крона, криопирин-ассоциированных периодических синдромов, цирптококкоза, муковисцидоза, дефицита антагониста рецептора интерлейкина-1 (DIRA), дерматита, эндотоксемии, дерматомиозита, диффузной внутренней глиомы моста, эндометриоза, эндотоксемии, эпикондилита, эритробластопении, семейной амилоидотической полиневропатии, семейной холодовой крапивницы, семейной средиземноморской лихорадки, задержки роста плода, глаукомы, гломерулярной болезни, гломерулярного нефрита, подагры, подагрического артрита, реакции «трансплантат против хозяина», заболеваний кишечника, черепно-мозговой травмы, головной боли, потери слуха, болезни сердца, гемолитической анемии, пурпуры Шолеина-Геноха, гепатита,

наследственного синдрома периодической лихорадки, опоясывающего и простого герпеса, ВИЧ-1, болезни Ходжкина, болезни Хантингтона, болезни гиалиновых мембран, гипераммониемии, гиперкальциемии, гиперхолестеринемии, гипериммуноглобулинемии D с возвратной лихорадкой (HIDS), гипопластической и другой анемии, гипопластической анемии, идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, пигментного дерматоза, инфекционного мононуклеоза, воспалительного заболевания кишечника, воспалительного заболевания легких, воспалительной невропатии, воспалительной боли, воспаления, вызванного укусом насекомого, ирита, воспаления, вызванного раздражителем, ишемии/реперфузии, ювенильного ревматоидного артрита, кератита, заболевания почек, поражения почек, вызванного паразитарными инфекциями, поражения почек, вызванного паразитарными инфекциями, профилактики отторжения почечного трансплантата, лептоспириоза, лейкемии, синдрома Леффлера, поражения легких, волчанки, волчаночного нефрита, лимфомы, менингита, мезотелиомы, смешанного заболевания соединительной ткани, синдрома Макла-Уэллса (крапивница, глухота, амилоидоз), рассеянного склероза, атрофии мышц, мышечной дистрофии, миастении, миокардита, грибовидного микоза, миелодиспластического синдрома, миозита, назального синусита, некротизирующего энтероколита, мультисистемного воспалительного заболевания новорожденных (NOMID), нефротического синдрома, неврита, невропатологических заболеваний, неаллерген-индуцированной астмы, ожирения, глазной аллергии, неврита зрительного нерва, трансплантации органов, остеоартрита, среднего отита, болезни Педжета, боли, панкреатита, болезни Паркинсона, пузырчатки, перикардита, периодической лихорадки, периодонтита, перитонеального эндометриоза, коклюша, фарингита и аденита (синдром PFAPA), воспаления, вызванного растительными раздражителями, пневмонии, пневмонита, пневмоцистной инфекции, воспаления, вызванного маслом ядовитого плюща/урушиола, узелкового полиартериита, полихондрита, поликистоза почек, полимиозита, псориаза, психосоциальных стрессовых заболеваний, заболевания легких, легочной гипертензии, легочного фиброза, гангренозной пиодермии, стерильного пиогенного артрита, заболевания почек, заболевания сетчатки, ревмокардита, ревматических заболеваний, ревматоидного артрита, саркоидоза, себореи, сепсиса, сильной боли, серповидного эритроцита, серповидно-клеточной анемии, кремний-индуцированной болезни, синдрома Шегрена, кожных заболеваний, апноэ во сне, солидных опухолей, травмы спинного мозга, синдрома Стивенса-Джонсона, инсульта, субарахноидального кровоизлияния, солнечного ожога, височного

артериита, тендосиновита, тромбоцитопении, тиреоидита, трансплантации тканей, периодического синдрома, ассоциированного с рецептором TNF (TRAPS), токсоплазмоза, трансплантата, черепно-мозговой травмы, туберкулеза, диабета 1 типа, диабета 2 типа, язвенного колита, крапивницы, увеита, гранулематоза Вегенера, интерстициального заболевания легких, псориазического артрита, ювенильного идиопатического артрита, синдрома Шегрена, АНЦА-ассоциированного васкулита (антинейтрофильные цитоплазматические антитела), синдрома антифосфолипидных антител, сепсиса, тромбоза глубоких вен, фиброза, болезни Альцгеймера, склеродермии и CREST-синдрома.

В одном варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение или его фармацевтически приемлемую соль для применения в терапии. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение или его фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении заболевания или нарушения, опосредованного ненормальной активностью PAD4. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, муковисцидоза, астмы, кожной красной волчанки или псориаза. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении ревматоидного артрита. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении системной волчанки. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении васкулита. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении кожной красной волчанки. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль для применения в лечении псориаза. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединения, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении

лекарственного средства для применения в лечении нарушения, опосредованного ненадлежащей активностью PAD4. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединения, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, муковисцидоза, астмы, кожной красной волчанки или псориаза. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединения, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении ревматоидного артрита. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединения, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении системной волчанки. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединения, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении васкулита. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединения, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении кожной красной волчанки. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает применение соединения, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для применения в лечении псориаза. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики заболевания или нарушения, опосредованного ненадлежащей активностью PAD4, содержащую обеспеченное соединение или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики ревматоидного артрита, васкулита, системной красной волчанки, язвенного колита, рака, кистозного фиброза, астмы, кожной красной волчанки или псориаза, содержащую обеспеченное соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения

или профилактики ревматоидного артрита, содержащую обеспеченное соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики системной волчанки, содержащую обеспеченное соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики васкулита, содержащую обеспеченное соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики кожной красной волчанки, содержащую обеспеченное соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль. В другом варианте осуществления изобретение обеспечивает фармацевтическую композицию для лечения или профилактики псориаза, содержащую обеспеченное соединение, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль.

Все признаки каждого из аспектов изобретения применимы ко всем другим аспектам с соответствующими изменениями. Следующие далее примеры приведены для более полного понимания изобретения, описанного в настоящем документе. Следует понимать, что эти примеры предназначены только для иллюстративных целей и не должны рассматриваться как ограничивающие каким-либо образом данное изобретение.

5. Примеры

Соединения по следующим примерам были получены, выделены и охарактеризованы с использованием способов, описанных в настоящем документе. Следующие примеры демонстрируют частичный объем изобретения и не предназначены для ограничения объема изобретения.

Подробная информация о различных методах HPLC/LC-MS, используемых при анализе соединений и промежуточных соединений, представлена ниже.

Метод А: колонка SUNFIRE C18 (4,6×150) мм, 3,5 мкм; скорость потока 1 мл/мин; время градиента 15 мин; 10-100% растворителя В; мониторинг при 254 нм и 220 нм (растворитель А: 5% ацетонитрила (ACN), 95% воды, 0,05% трифторуксусной кислоты (TFA); растворитель В: 95% ACN, 5% воды, 0,05% TFA).

Метод В: колонка X-Bridge Phenyl (4,6×150) мм, 3,5 мкм; скорость потока 1 мл/мин; время градиента 15 мин; % 10-100% растворителя В; мониторинг при 254 нм и 220 нм (растворитель А: 5% ацетонитрила, 95% воды, 0,05% TFA; растворитель В: 95% ACN, 5% воды, 0,05% TFA).

Метод С: Kinetex EVO C18 (4,6×100) мм, 2,6 мкм, буфер: 0,05% TFA в воде, подвижная фаза С: буфер: ACN (95:5), подвижная фаза D: ACN: буфер (95:5).

Метод D: Kinetex Biphenyl (4,6×100) мм, 2,6 мкм, буфер: 0,05% TFA в воде, подвижная фаза С: буфер: ACN (95:5), подвижная фаза D: ACN: буфер (95:5).

Метод E: XBridge VEN XP C18 (50×2,1) мм, 2,5 мкм, время (мин): 0-3% В: 0-100 буфер А: 95% воды: 5% ACN; 10 мМ ацетат аммония (NH₄OAc) В: 5% воды: 95% ACN; 10 мМ NH₄OAc, скорость потока: 1,1 мл/мин, температура: 50°C.

Метод F: XBridge VEN XP C18 (50×2,1) мм, 2,5 мкм, время (мин): 0-3%, В: 0-100, А: 95% воды: 5% ACN; 0,1% TFA, В: 5% воды: 95% ACN; 0,1% TFA, скорость потока: 1,1 мл/мин, температура: 50°C.

Метод G: ACQUITY UPLC® VEN C18 (3×50) мм, 1,7 мкм, буфер: 10 мМ NH₄OAc, подвижная фаза А: буфер: ACN (95:5), подвижная фаза В: буфер: ACN (5:95), скорость потока: 0,7 мл/мин, метод: 0 мин-20% В, от 20% до 100% В в течение 2 мин, 2-2,3 мин-100%.

Метод H: Kinetex XB C18 (75×3) мм, 2,6 мкм, подвижная фаза А: 10 мМ NH₄OAc в воде, вода: ACN (98:02), подвижная фаза В: 10 мМ NH₄OAc в воде: ACN (02:98), градиент: 20-100% В в течение 4 мин, скорость потока: 1,0 мл/мин.

Метод I: ACQUITY UPLC® VEN C18 (3×50) мм, 1,7 мкм, буфер: 0,05% TFA в воде, подвижная фаза А: буфер: ACN (95:5), подвижная фаза В: ACN: буфер (95:5).

Метод J: Колонка: HALO C18, 3×30 мм, 2,7 мкм; подвижная фаза А: вода + 0,05% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил + 0,05% TFA; скорость потока: 1,5 мл/мин; градиент: от 5% В до 95% В за 2,5 мин, удерживание при 95% в течение 1 мин, от 95% В до 5% В за 0,05 мин; детекция: МС и УФ (254 нм).

Метод K: Колонка: Shim-pack XR-ODS, 3×50 мм, 2,2 мкм; подвижная фаза А: вода/0,05% TFA, подвижная фаза В: ацетонитрил/0,05% TFA; скорость потока: 1,2000 мл/мин; градиент: от 5% В до 95% В за 3,3 мин, удерживание при 95% в течение 0,7 мин, от 95% В до 5% В за 0,1 мин; детекция: МС и УФ (254 нм).

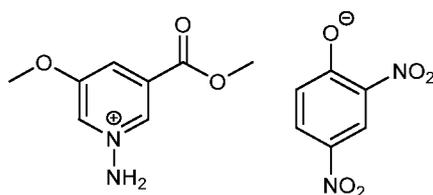
Общая методика очистки с использованием HPLC с обращенной фазой (RP-HPLC) состоит в следующем. Как правило, очищаемый образец растворяют в смеси

DCM:MeOH (2:1), к этому раствору добавляют 20% по массе поли(4-винилпиридина) (Aldrich # 226963) и контейнер с раствором помещают на шейкер на 2 часа. После этого содержимое фильтруют через шприцевой фильтр диаметром 25 мм, снабженный нейлоновой мембраной 0,45 мкм (VWR # 28145-489), в чистый флакон и сушат путем центрифужного выпаривания с получением очищенного образца.

Общие методы синтеза:

Промежуточное соединение 1

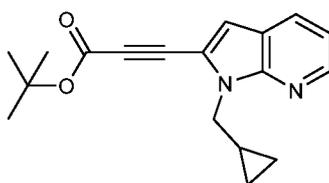
1-Амино-3-метокси-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий 2,4-динитрофенолят



O-(2,4-динитрофенил)гидроксиламин (10,01 г, 50,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 5-метоксиникотината (7 г, 41,9 ммоль) в тетрагидрофуране (THF, 50 мл) и воде (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C, перемешивали в течение 12 часов и фильтровали с получением 1-амино-3-метокси-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ия (10 г, 130%) в виде желтовато-коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Жидкостная хроматография-масс-спектрометрия (LC-MS) m/z : 183,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 2

трет-Бутил-3-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пропионат

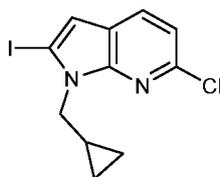


К перемешиваемому раствору 1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (1,3 г, 4,36 ммоль) в смеси триэтиламина (TEA, 5 мл) и THF (5 мл) добавляли трет-бутилпропионат (0,605 г, 4,80 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,153 г, 0,218 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 65°C, перемешивали в течение 1 часа и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (40 г, колонка

Redisep® SiO₂, элюируя 20% этилацетата (EtOAc) в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 93%) в виде коричневой жидкости. LC-MS *m/z*: 297,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm: 8.55-8.38 (m, 1H), 7.99-7.87 (m, 1H), 7.26-6.99 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.43-4.06 (m, 2H), 3.26-3.16 (m, 1H), 1.65-1.38 (m, 10H), 1.34-1.07 (m, 1H), 0.59-0.39 (m, 4H).

Промежуточное соединение 3

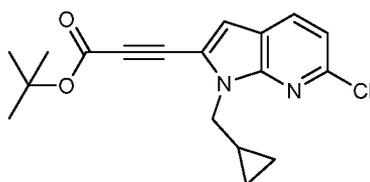
6-Хлор-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Гидрид натрия (2,87 г, 71,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-хлор-2-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10 г, 35,9 ммоль) в диметилформамиде (DMF, 200 мл) при 0°C и реакцию смесь перемешивали в течение 0,5 часов с последующим добавлением (бромметил)циклопропана (4,50 мл, 46,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, выливали в воду со льдом (200 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×200 мл). Объединенные органические фракции промывали водой (2×300 мл) и рассолом (2×200 мл), сушили над сульфатом натрия (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (80 г, колонка Redisep® Silica, 0-50% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (8 г, 67%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS *m/z*: 332.9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm: 7.75 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 1.46-1.26 (m, 1H), 0.61-0.44 (m, 4H).

Промежуточное соединение 4

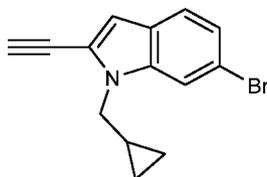
трет-Бутил-3-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пропионат



трет-Бутилпропионат (1,669 г, 13,23 ммоль) и бис(трифенилфосфин)палладия(II) дихлорид (0,422 г, 0,601 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-хлор-1-(циклопропил-метил)-2-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (Промежуточное соединение 3, 4 г, 12,03 ммоль) в смеси ТЕА (10 мл) и THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 часа и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали на колонке с силикагелем (40 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 20% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 63%) в виде желтой жидкости. LC-MS m/z: 331,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 5

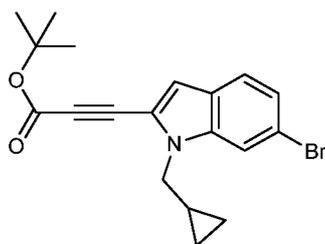
6-Бром-1-(циклопропилметил)-2-этинил-1H-индол



Карбонат калия (K₂CO₃, 11,18 г, 81 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору диметил(1-диазо-2-оксопропил)фосфоната (51,8 г, 27,0 ммоль, 10% раствор в ацетонитриле) в метаноле (MeOH, 50 мл) с последующим добавлением 6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбальдегида (7,5 г, 27,0 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 6 часов и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка, который разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (40 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 0-5% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (6,3 г, 85%) в виде коричневой жидкости. LC-MS m/z: 276,1 [M+2H]⁺.

Промежуточное соединение 6

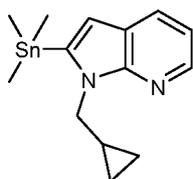
трет-Бутил-3-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)пропионат



Диизопропиламид лития (LDA, 17,23 мл, 34,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 6-бром-1-(циклопропилметил)-2-этинил-1H-индола (промежуточное соединение 5, 6,3 г, 22,98 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C, и реакцию смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим медленным добавлением Woc_2O (5,34 мл, 22,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, гасили водой и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2×300 мл) и рассолом (2×200 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем (80 г, колонка Redise[®] Silica, 0-5% EtOAc в гексане в качестве элюента) с получением указанного в заголовке соединения (6,2 г, 72%). LC-MS m/z: 318,0 [M-изобутен+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.94 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.26 (dd, J=1.5, 8.5 Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.17 (d, J=7.0 Гц, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.27-1.18 (m, 1H), 0.52-0.40 (m, 4H).

Промежуточное соединение 7

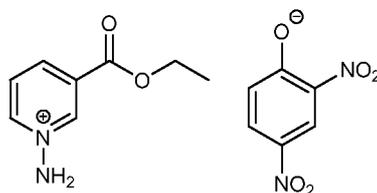
1-(Циклопропилметил)-2-(триметилстаннил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин



Гексаметилдитин (0,278 мл, 1,342 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,2 г, 0,671 ммоль) в 1,4-диоксане (1,5 мл) и реакцию смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин с последующим добавлением [1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)-ферроцен]-дихлорпалладия(II) (0,031 г, 0,047 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта (250 мг), который использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. LC-MS m/z: 337 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8

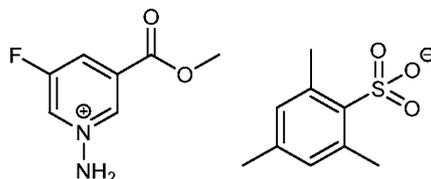
1-Амино-3-(этоксикарбонил)пиридин-1-ий 2,4-динитрофенолат



Промежуточное соединение 8 получали аналогично методике получения промежуточного соединения 1 (10 г, 28,5 ммоль, 100%). LC-MS m/z: 168 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 9

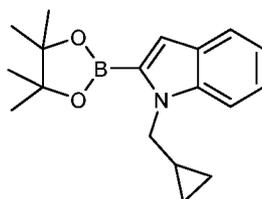
1-Амино-3-фтор-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий 2,4,6-триметилбензолсульфонат



O-(мезитилсульфонил)гидроксиламин (8,33 г, 38,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил-5-фторникотината (5 г, 32,2 ммоль) в дихлорметане (DCM, 20 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали с получением 1-амино-3-фтор-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ия (5 г, 91%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z: 171,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 10

1-(Циклопропилметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол

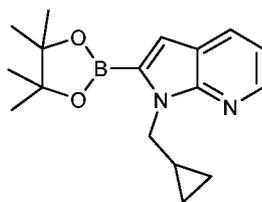


втор-Бутиллитий (16,68 мл, 23,36 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору 1-(циклопропилметил)-1H-индола (2 г, 11,68 ммоль) в THF (20 мл) в атмосфере аргона при -78°C. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 30 минут с последующим добавлением 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (2,173 г, 11,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 2 часов, гасили добавлением по каплям воды (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали, используя колонку с силикагелем (EtOAc в гексане), и очищенный продукт выделяли, используя 15%-ный EtOAc в гексане. Требуемые фракции собирали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 58%). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 0.32-0.44 (m, 4 H), 1.16-1.34 (m, 13 H), 4.32 (d, J=6.85 Гц, 2 H), 6.94-7.05 (m, 2 H), 7.16-7.25 (m, 1 H), 7.51-7.60 (m, 2 H).

Промежуточное соединение 11

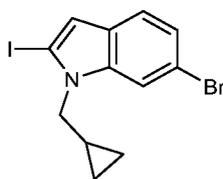
1-(Циклопропилметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)- 1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Промежуточное соединение 11 получали аналогично методике получения промежуточного соединения 10 (1,3 г, 31%). LC-MS (ESI) m/z: 300,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12

6-Бром-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-индол

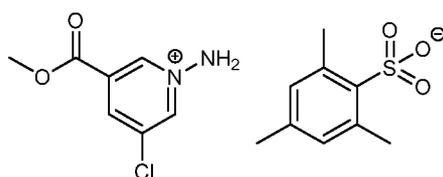


Гидрид натрия (NaH, 1,372 г, 34,3 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 6-бром-2-иод-1H-индола (5,52 г, 17,15 ммоль, ссылка: *Bioorg. Med. Chem.* 22(5), 2014, 1708) в DMF (20 мл) при 0°C, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут с последующим добавлением по каплям (бромметил)циклопропана (2,498 мл, 25,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли холодной водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 10% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (5 г, 78%). LC-MS m/z: 377 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7.83 (s, 1H), 7.43 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.14 (dd, J=1.8, 8.5 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.13 (d, J=6.8 Гц, 2H), 1.31-1.13 (m, 1H), 0.51-0.41 (m, 4H).

Промежуточное соединение 13

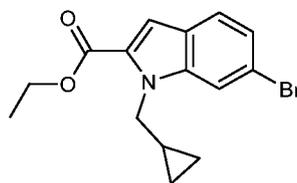
1-Амино-3-хлор-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий-2,4,6-триметилбензолсульфонат



O-(мезитилсульфонил)гидроксиламин (2,6 г, 11,66 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 5-хлорникотината (2 г, 11,66 ммоль) в DCM (40 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного 1-амино-3-хлор-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ия (2,1 г, 96%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z: 187,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14

Этил-6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоксилат

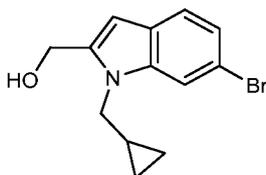


Карбонат калия (10,3 г, 74,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 6-бром-1H-индол-2-карбоксилата (10 г, 37,3 ммоль) в DMF (60 мл), после чего добавляли (бромметил)циклопропан (5,0 г, 37,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов и добавляли карбонат калия (5 г) и (бромметил)циклопропан (2,5 г). Полученную реакционную смесь нагревали до 50°C в

течение 2 часов, разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением этил 6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоксилата (10 г, 83%) в виде коричневого твердого вещества, которое использовали в дальнейшем без очистки. LC-MS m/z: 322,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15

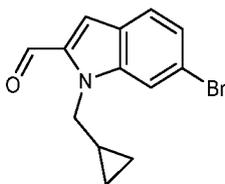
(6-Бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)метанол



LiBH₄ (15,52 мл, 62,1 ммоль, 4 М в THF) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 14 (10 г, 31 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 1 часа, перемешивали в течение 16 часов, охлаждали до 0°C и по каплям добавляли дополнительное количество LiBH₄ (15,52 мл, 62,1 ммоль, 4 М в THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре, охлаждали до 0°C, гасили медленным добавлением насыщенного раствора хлорида аммония (необходимо добавлять осторожно, было замечено внезапное выделение газа), перемешивали в течение ~ 45 минут и экстрагировали этилацетатом (4×100 мл). Органические слои разделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который дополнительно очищали с использованием колонки с силикагелем (0-30% этилацетат/петролейный эфир) с получением 6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)метанола (8,5 г, 98%). LC-MS m/z: 280,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16

6-Бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбальдегид

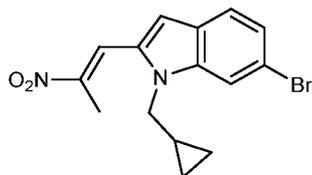


Диоксид марганца (10,3 г, 119 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 15 (8,3 г, 29,6 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь

перемешивали при 45°C в течение 2 часов и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбальдегида (7,6 г, 92%) в виде коричневого сиропа, который использовали в дальнейшем без очистки. LC-MS m/z : 278,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 17

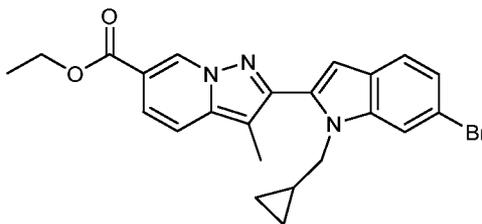
(E)-6-Бром-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индол



Ацетат аммония (122 мг, 1,582 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 16 (400 мг, 1,438 ммоль) в нитроэтаноле (2 мл, 28,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (E)-6-бром-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индола в виде желтой жидкости (420 мг), которую использовали на следующей стадии без очистки. Время удерживания LC-MS: 1,26 мин., $m/z = 335.1 [M+H]^+$

Промежуточное соединение 18

Этил-2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат

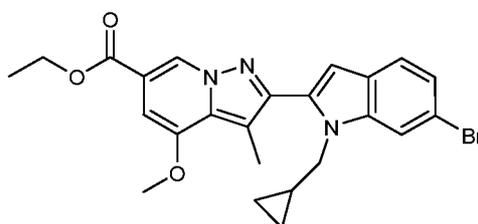


Промежуточное соединение 8 (75 мг, 0,447 ммоль) и йодид меди (I) (6 мг, 0,03 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 17 (50 мг, 0,149 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 часов, концентрировали для удаления DMF, добавляли воду (10 мл) и содержимое экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с

получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-5% метанола в дихлорметане) с получением этил 2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (20 мг, 30%). LC-MS (ES): $m/z = 452,1 [M+H]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 9.19 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, $J=9.5$ Гц, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.24-7.20 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.50 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.36 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7.0$ Гц, 3H), 1.11 (m, 1H), 0.32-0.26 (m, 2H), 0.18-0.13 (m, 2H).

Промежуточное соединение 19

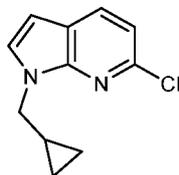
Этил 2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 19 получали аналогично методике получения промежуточного соединения 18, используя соответствующие реагенты. Время удерживания LC-MS: 1,76 мин, m/z : 468.2 $[M+H]$ (Метод G). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm: 8.91 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.80 (dd, $J=3.01, 1.51$ Гц, 1H), 7.43-7.60 (m, 1H), 6.85-6.91 (m, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 6.5$ Гц, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 2.56-2.62 (m, 3H), 1.15-1.34 (m, 1H), 0.33-0.46 (m, 2H), 0.13-0.18 (m, 2H).

Промежуточное соединение 20

6-Хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

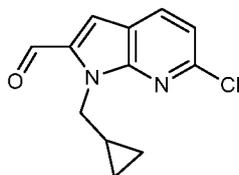


Гидрид натрия в минеральном масле (60% масс./масс., 1,31 г, 32,8 ммоль) порциями добавляли к перемешиваемому раствору 6-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (5 г, 32,8 ммоль) в DMF (25 мл) при 0°C, реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут с последующим медленным добавлением (бромметил)циклопропана (4,42 г, 32,8 ммоль) в течение 5 минут. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной

температуры, перемешивали в течение 16 часов, гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-5% этилацетат/петролейный эфир) с получением 6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (6,5 г, 96%). Время удерживания LC-MS: 1,85 мин, m/z: 207.0 [M+H] (Метод G).

Промежуточное соединение 21

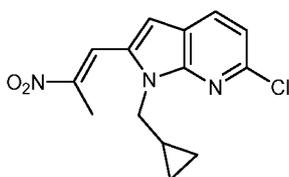
6-Хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегид



втор-Бутиллитий (10,37 мл, 14,52 ммоль, 1,4 М в циклогексане) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 20 (2 г, 9,68 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C , содержимое перемешивали в течение 30 минут с последующим добавлением DMF (2 мл, 25,8 ммоль). Реакционной смеси давали нагреться до -20°C , затем до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 часов, охлаждали до -10°C и гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием колонки с силикагелем (0-15% этилацетат/петролейный эфир) с получением 6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-карбальдегида (1,45 г, 64%) в виде грязно-белого кристаллического вещества. Время удерживания LC-MS: 1,85 мин., m/z: 235.0 [M+H] (Метод G).

Промежуточное соединение 22

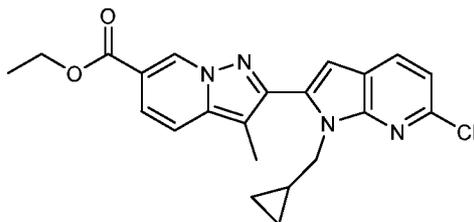
(E)-6-Хлор-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин



Промежуточное соединение 22 получали аналогично методике получения промежуточного соединения 17, используя промежуточное соединение 21. Время удерживания LC-MS: 1,17 мин, m/z: 292,2 [M+H] (Метод G).

Промежуточное соединение 23

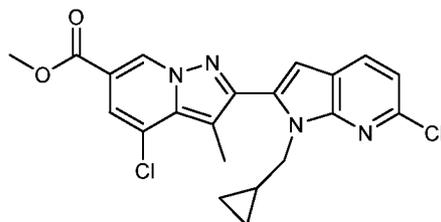
Этил 2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 23 получали аналогично методике получения промежуточного соединения 18, используя промежуточное соединение 22 и промежуточное соединение 8. Время удерживания LC-MS: 1,66 мин, m/z: 409,1 [M+H] (Метод G).

Промежуточное соединение 24

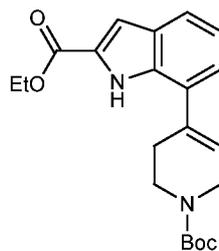
Метил 2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-хлор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 24 получали в виде смолистой жидкости аналогично методике получения промежуточного соединения 18, используя промежуточное соединение 13 и промежуточное соединение 22. LC-MS (ES): m/z: 429,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 25

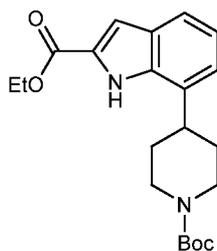
Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат



K_2CO_3 (15,46 г, 112 ммоль) и $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (3,05 г, 3,73 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилата (11,53 г, 37,3 ммоль) и этил 7-бром-1H-индол-2-карбоксилата (10 г, 37,3 ммоль) в диоксане (200 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 2 минут, после этого перемешивали при $100^\circ C$ в течение 3 часов, фильтровали через слой целита и слой целита тщательно промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-30% этилацетата в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (11,3 г, 82%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z : 369,4 $[M-H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 11.43 (s, 1H), 7.57 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.21 (d, $J=4.0$ Гц, 1H), 7.24-7.04 (m, 2H), 5.96 (br, s, 1H), 4.34 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 4.08-3.99 (m, 2H), 3.62 (t, $J=5.7$ Гц, 2H), 1.51-1.45 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.34 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 26

Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилат

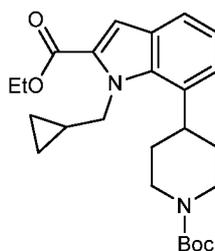


Pd/C (7,18 г, 6,75 ммоль, 50% влажный) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 25 (5,0 г, 13,50 ммоль) в метаноле (100 мл), продутому азотом, и реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-карбоксилата (4,95 г, 98%). LC-MS m/z : 371,4 $[M-H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 11.84 (s, 1H), 7.49 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.21-7.01 (m, 3H), 4.36 (q,

J=7.1 Гц, 2H), 4.16-4.04 (m, 4H), 3.61-3.42 (m, 1H), 1.90-1.74 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (t, J=7.2 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 27

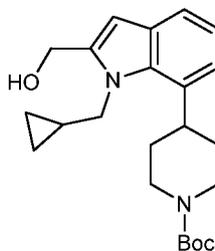
Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоксилат



K_2CO_3 (14,47 г, 105 ммоль) и (бромметил)циклопропан (14,14 г, 105 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 26 (13 г, 34,9 ммоль) в DMF (100 мл) Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 12 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в петролейном эфире) с получением этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоксилата (4,8 г, 32%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z: 427,5 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 28

трет-Бутил 4-(1-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

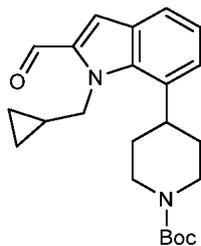


$LiBH_4$ в тетрагидрофуране (10,08 мл, 40,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 27 (4,3 г, 10,08 ммоль) в тетрагидрофуране (80 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 48 часов, гасили насыщенным раствором

хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом (4×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием колонки с силикагелем (0-70% этилацетата в петролейном эфире) с получением трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,7 г, 95%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z : 385.4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 7.33 (d, $J=6.8$ Гц, 1H), 7.03-6.90 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 5.24 (br, t, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.30 (d, $J=5.3$ Гц, 2H), 4.22-3.98 (m, 2H), 3.59-3.38 (m, 1H), 3.02-2.74 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.74-1.50 (m, 2H), 1.43 (s, 9 H), 1.19-1.01 (m, 1H), 0.55-0.37 (m, 2H), 0.36-0.19 (m, 2H).

Промежуточное соединение 29

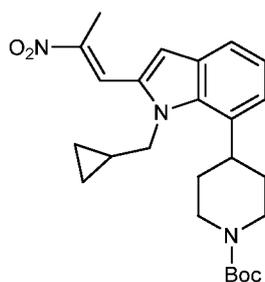
трет-Бутил 4-(1-(циклопропилметил)-2-формил-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Диоксид марганца (9,04 г, 104 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 28 (4 г, 10,40 ммоль) в тетрагидрофуране (60 мл). Реакционную смесь нагревали до 40°C, перемешивали в течение 2 часов, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-2-формил-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,8 г, 96%). LC-MS m/z : 383.4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm: 9.84 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=1.3, 7.8$ Гц, 1H), 7.42-7.33 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.83 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.47-4.23 (m, 2H), 3.81-3.72 (m, 1H), 3.64-3.48 (m, 1H), 2.93 (br, t, $J=12.3$ Гц, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.84-1.78 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.18-1.08 (m, 1H), 0.50-0.42 (m, 2H), 0.42-0.35 (m, 2H).

Промежуточное соединение 30

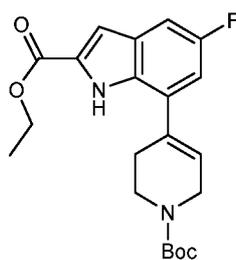
трет-Бутил-(E)-4-(1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Ацетат аммония (0,937 г, 12,16 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 29 (3,1 г, 8,10 ммоль) в нитроэтаноле (20 мл, 280 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C, перемешивали в течение 2 часов, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением трет-бутил (E)-4-(1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (3,5 г, 98%). LC-MS m/z : 440.4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm: 8.23 (s, 1H), 7.53 (d, $J=6.80$ Гц, 1H), 7.07-7.24 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.37 (br, s, 1H), 4.33 (br, d, $J=5.3$ Гц, 2H), 3.46-3.59 (m, 1H), 2.78-2.98 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.53-1.63 (m, 9H), 1.22-1.32 (m, 1H), 1.07-1.21 (m, 1H), 0.83 (br, d, $J=2.27$ Гц, 1H), 0.53-0.62 (m, 2H), 0.31 (q, $J=5.16$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 31

Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиперидин-4-ил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилат

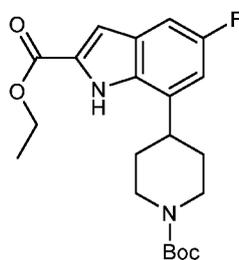


трет-Бутил 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат (5,40 г, 17,48 ммоль) и карбонат калия (6,04 г, 43,7 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 7-бром-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (5 г, 17,48 ммоль) в 1,4-диоксане (45 мл) и воде (5 мл). Реакционную смесь дегазировали азотом в течение 2 мин с последующим добавлением $PdCl_2(dppf)$ (1,279 г, 1,748 ммоль). Реакционную смесь дегазировали в течение дополнительных 2 мин, нагревали до 100°C в течение 3 ч, фильтровали через слой целита и слой целита

промывали этилацетатом (300 мл). Объединенные фильтраты концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-30% этилацетата в гексане) с получением этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (5,7 г, 84%). LC-MS m/z : 387,5 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm: 8.92 (br, s, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 7.18 (d, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.95 (dd, $J=2.3, 10.2$ Гц, 1H), 6.12 (br, s, 1H), 4.42 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.16 (br, d, $J=3.0$ Гц, 2H), 3.71 (t, $J=5.5$ Гц, 2H), 2.63-2.42 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.42 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 32

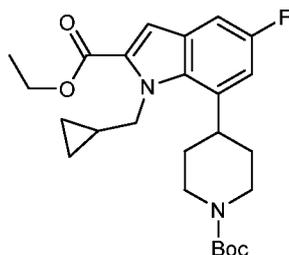
Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилат



Pd/C (3,29 г, 15,45 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 31 (6,0 г, 15,45 ммоль) в метаноле (60 мл), который продували азотом в течение 2 мин. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода при давлении 1 атмосфер в течение 3 часов, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (300 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (5,5 г, 91%). LC-MS m/z : 389.2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 12.00 (s, 1H), 7.25 (dd, $J=2.3, 9.1$ Гц, 1H), 7.15 (d, $J=1.9$ Гц, 1H), 7.00 (dd, $J=2.5, 10.8$ Гц, 1H), 4.36 (q, $J=7.2$ Гц, 2H), 4.11 (br d, $J=12.5$ Гц, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.34 (s, 1H), 3.07-2.74 (m, 2H), 1.81 (br d, $J=11.7$ Гц, 2H), 1.62-1.50 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.34 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 33

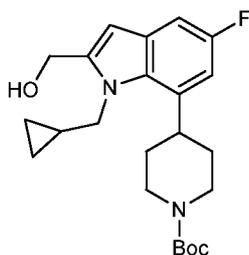
Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилат



Карбонат цезия (10,43 г, 32,0 ммоль), ТВАІ (4,73 г, 12,81 ммоль) и (бромметил)циклопропан (3,46 г, 25,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 32 (5 г, 12,81 ммоль) в DMF (50 мл). Реакционную смесь нагревали до 55°C в течение 16 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в гексане) с получением этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-карбоксилата (4,8 г, 84%). LC-MS m/z : 389,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm: 7.32 (s, 1H), 7.18 (dd, $J=2.5$, 8.5 Гц, 1H), 6.99 (dd, $J=2.8$, 10.8 Гц, 1H), 4.79 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.44-4.34 (m, 2H), 3.55 (br, s, 1H), 2.92 (br, s, 2H), 2.00 (br, d, $J=13.0$ Гц, 2H), 1.76 (br, dd, $J=4.0$, 12.5 Гц, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.45-1.40 (m, 3H), 1.05 (s, 1H), 0.48-0.39 (m, 2H), 0.38-0.30 (m, 2H).

Промежуточное соединение 34

трет-Бутил 4-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-2-(гидроксиметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат

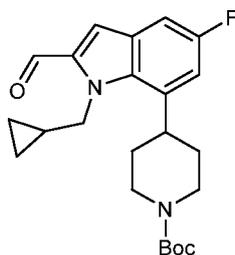


$LiBH_4$ (9,84 мл, 39,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 33 (3,5 г, 7,87 ммоль) в THF (35 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (70 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-2-(гидроксиметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,5 г, 79%). LC-MS m/z : 403,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР

(300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.10 (dd, J=9.07, 2.64 Гц, 1H), 6.74-6.92 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.29 (t, J=5.48 Гц, 1H), 4.59 (d, J=5.67 Гц, 1H), 4.28 (br d, J=5.29 Гц, 2H), 4.13 (br d, J=12.46 Гц, 1H), 3.51 (br t, J=10.58 Гц, 1H), 3.13-3.32 (m, 1H), 2.35 (s, 2H), 2.27 (d, J=5.29 Гц, 1H), 1.84 (br d, J=12.84 Гц, 2H), 1.51-1.74 (m, 2H), 1.35-1.51 (m, 9H), 0.74-1.04 (m, 1H), 0.21-0.51 (m, 4H).

Промежуточное соединение 35

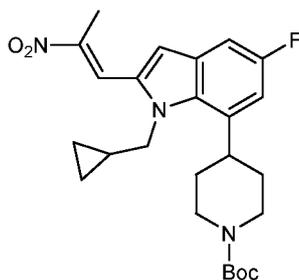
трет-Бутил 4-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-2-формил-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Диоксид марганца (0,691 г, 7,95 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 34 (3,2 г, 7,95 ммоль) в тетрагидрофуране (32 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом (70 мл). Органические слои концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-2-формил-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (2,7 г, 85%). LC-MS m/z: 345,1 [M-tBu]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm: 9.81 (s, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.05 (dd, J=2.3, 11.0 Гц, 1H), 4.78 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.48-4.22 (m, 2H), 3.52 (br, t, J=11.5 Гц, 1H), 3.02-2.77 (m, 2H), 2.05-1.89 (m, 2H), 1.86-1.64 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.15-1.01 (m, 1H), 0.49-0.31 (m, 4H).

Промежуточное соединение 36

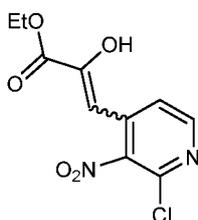
трет-Бутил (E)-4-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Промежуточное соединение 36 получали аналогично методике получения промежуточного соединения 30, используя соответствующие реагенты. LC-MS m/z : 402,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ- d) δ ppm: 8.18 (s, 1H), 7.15 (dd, $J=2.5$, 8.1 Гц, 1H), 6.94 (dd, $J=2.3$, 11.0 Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.47-4.26 (m, 4 H), 3.60-3.44 (m, 1H), 3.01-2.79 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.01-1.90 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.62-0.52 (m, 2H), 0.29 (q, $J=5.3$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 37

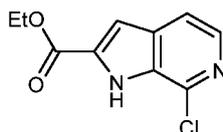
Этил 3-(2-хлор-3-нитропиридин-4-ил)-2-гидроксиакрилат



Этоксид натрия в этаноле (28,2 г, 87 ммоль) добавляли к диэтилоксалату (12,70 г, 87 ммоль) в толуоле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при комнатной температуре с последующим добавлением 2-хлор-4-метил-3-нитропиридина (10 г, 57,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали, полученный в результате остаток разбавляли водой (20 мл) и подкисляли уксусной кислотой (10 мл) для доведения pH примерно до 4. Полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением этил 3-(2-хлор-3-нитропиридин-4-ил)-2-гидроксиакрилата (15 г, 95%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 273,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.61 (d, $J=5.7$ Гц, 1H), 8.31 (d, $J=5.7$ Гц, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.30 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 1.28 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 38

Этил 7-хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат

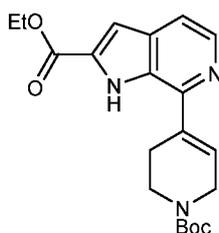


Железо (15,36 г, 275 ммоль) и хлорид аммония (23,54 г, 440 ммоль) в воде (30 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 37 (15,0 г, 55,0 ммоль) в этаноле (50 мл) и THF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при

65°C в течение 3 часов, фильтровали через слой целита, полученный фильтрат разбавляли водой (50 мл) и гасили насыщенным раствором NaHCO_3 с последующей экстракцией этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-50% этилацетата в гексане) с получением этил 7-хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (6,5 г, 53%). LC-MS m/z : 225,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 12.73 (br, s, 1H), 7.99 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.68 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.39 (q, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.36 (t, $J=7.0$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 39

Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат

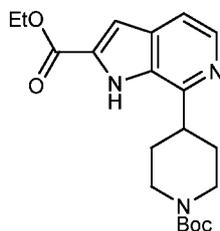


трет-Бутил

4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат (11,63 г, 37,6 ммоль) и K_2CO_3 в воде (36,2 мл, 72,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 38 (6,5 г, 28,9 ммоль) в 1,4-диоксане (65 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин с последующим добавлением аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1,418 г, 1,736 ммоль) и перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, фильтрат разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-60% этилацетата в гексане) с получением этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1,2,3,6-тетрагидропиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (10,2 г, 95%). LC-MS m/z : 372,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 11.95 (br, s, 1H), 8.16 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 7.53 (d, $J=5.7$ Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.36 (br s, 1H), 4.38 (q, $J=7.1$ Гц, 2H), 4.15-4.08 (m, 2H), 4.03 (d, $J=7.2$ Гц, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.59 (br t, $J=5.3$ Гц, 2H), 2.72-2.62 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.35 (t, $J=7.2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 40

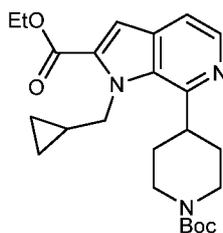
Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат



Pd/C (50% влажный, 2,92 г, 2,75 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 39 (10,2 г, 27,5 ммоль) в этаноле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 16 часов, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (8,1 г, 79%). LC-MS m/z : 374,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 12.38 (s, 1H), 8.09 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=5.7$ Гц, 1H), 7.18 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 4.43-4.34 (m, 2H), 4.16-4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.80-3.62 (m, 2H), 3.44-3.42 (m, 2H), 1.76 (br, s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39-1.23 (m, 3H).

Промежуточное соединение 41

Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилат

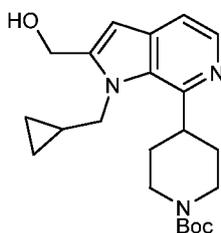


Карбонат цезия (4,45 г, 13,66 ммоль) и TBAI (0,841 г, 2,276 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 40 (1,7 г, 4,55 ммоль) в DMF (10 мл) с последующим добавлением (бромметил)циклопропана (1,229 г, 9,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с

силикагелем (0-20% этилацетата в гексане) с получением этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбоксилата (1,3 г, 67%). LC-MS m/z: 428,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.18 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.53 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.80 (br, d, J=6.4 Гц, 2H), 4.35 (q, J=7.2 Гц, 2H), 4.19-3.98 (m, 2H), 3.68-3.52 (m, 1H), 2.94 (br, s, 2H), 1.85 (br, s, 4 H), 1.43 (s, 9H), 1.36-1.32 (m, 3H), 1.27-0.99 (m, 1H), 0.53-0.35 (m, 2H), 0.33-0.17 (m, 2H).

Промежуточное соединение 42

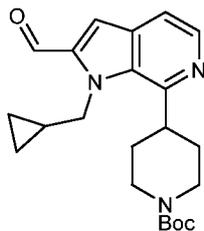
трет-Бутил 4-(1-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



LiBH₄ (4,56 мл, 18,24 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 41 (1,3 г, 3,04 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 36 часов, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в гексане) с получением трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (1,02 г, 87%). LC-MS m/z: 386,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.04 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.32 (d, J=5.3 Гц, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.42 (t, J=5.3 Гц, 1H), 4.65 (d, J=5.7 Гц, 2H), 4.34 (br d, J=6.0 Гц, 2H), 4.11 (br d, J=10.6 Гц, 2H), 3.57 (br d, J=11.0 Гц, 1H), 2.90 (br s, 2H), 1.88 (br d, J=9.8 Гц, 2H), 1.83-1.64 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.24 (br s, 1H), 0.53-0.42 (m, 2H), 0.31 (q, J=4.9 Гц, 2H).

Промежуточное соединение 43

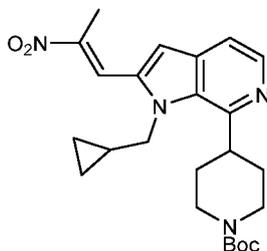
трет-Бутил 4-(1-(циклопропилметил)-2-формил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Диоксид марганца (2,255 г, 25,9 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 42 (1 г, 2,59 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил 4-(1-(циклопропилметил)-2-формил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,9 г, 90%). LC-MS m/z : 384,2[M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10.03 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.61 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.80 (d, J=6.0 Гц, 2H), 4.18-4.00 (m, 2H), 3.67-3.55 (m, 1H), 3.13-2.81 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 9H), 1.29-1.12 (m, 1H), 0.51-0.37 (m, 2H), 0.36-0.23 (m, 2H).

Промежуточное соединение 44

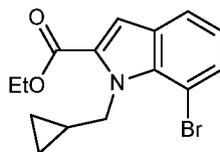
трет-Бутил (E)-4-(1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат



Ацетат аммония (0,271 г, 3,52 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 43 (0,9 г, 2,347 ммоль) в нитроэтаноле (1,678 мл, 23,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил (E)-4-(1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-карбоксилата (0,85 г, 82%). LC-MS m/z : 441.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 45

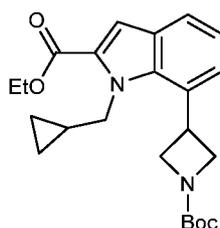
Этил 7-бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-карбоксилат



Карбонат калия (41,2 г, 298 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 7-бром-1Н-индол-2-карбоксилата (20 г, 74,6 ммоль) в DMF (80 мл) с последующим добавлением (бромметил)циклопропана (14,47 мл, 149 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 часов, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-10% этилацетата в гексане) с получением (22 г, 92%) этил 7-бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-карбоксилата в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 322,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 7.76 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.07 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 5.01 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.34 (q, $J=8.0$ Гц, 2H), 2.33 (br, s, 1H), 1.34 (t, $J=8.00$ Гц, 3H), 1.27-1.15 (m, 1H), 0.42-0.29 (m, 4H).

Промежуточное соединение 46

Этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-карбоксилат

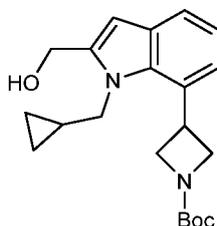


Трис(триметилсилил)силан (5,67 г, 22,81 ммоль) и карбонат натрия (4,61 г, 43,5 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 45 (9,84 г, 34,8 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (35 мл) в первый флакон, и реакционную смесь продували аргоном с последующим добавлением $Ir[DF(CF_3)PPY]_2(DTBVPY)PF_6$ (0,244 г, 0,217 ммоль). Смесь 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридила (0,292 г, 1,086 ммоль) и комплекса хлорида никеля(II) с диметилловым эфиром этиленгликоля (0,239 г, 1,086 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (0,5 мл) готовили в другом флаконе и содержимое обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин с получения катализатора (зеленая

суспензия). Катализатор добавляли в реакционную смесь в первом флаконе, и флакон, содержащий реакционную смесь, помещали на 16 часов под свет синего светодиода (Blue LED) (34 Вт). Реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в гексане) с получением (5,6 г, 64%) этил 7-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбоксилата в виде бледно-желтой жидкости. LC-MS m/z : 343,3 [M-56]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.63 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.49 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.19 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.63 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.41-4.29 (m, 2H), 4.12-3.94 (m, 2H), 3.82-3.80 (m, 2H), 2.12 (quin, $J=7.5$ Гц, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.33 (t, $J=8.0$ Гц, 3H), 0.94-0.84 (m, 1H), 0.39-0.27 (m, 2H), 0.21-0.02 (m, 2H).

Промежуточное соединение 47

трет-Бутил 3-(1-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилат

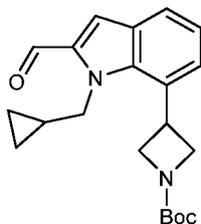


LiBH₄ (14,05 мл, 56,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 46 (5,6 г, 14,05 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в гексане) с получением (2,0 г, 39%) трет-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-2-(гидроксиметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилата. LC-MS m/z : 357,0 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.41 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.29 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.06 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.23 (t, $J=4.0$ Гц, 1H), 4.66-4.55 (m,

2H), 4.36 (br, t, $J=8.5$ Гц, 2H), 4.24 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 3.96 (br, t, $J=8.0$ Гц, 2H), 1.99 (s, 1H), 1.46-1.38 (m, 9H), 1.09-1.00 (m, 1H), 0.47-0.37 (m, 2H), 0.24 (q, $J=5.0$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 48

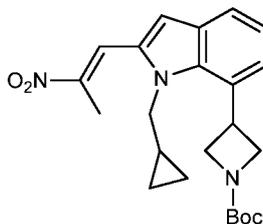
трет-Бутил 3-(1-(циклопропилметил)-2-формил-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилат



Диоксид марганца (4,88 г, 56,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 47 (2 г, 5,61 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 3 часов, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением (1,9 г, 96%) трет-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-2-формил-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилата. LC-MS m/z : 299 $[M-56]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 9.86 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.23 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.65 (d, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.38 (br t, $J=8.0$ Гц, 2H), 4.06-3.96 (m, 2H), 1.77 (td, $J=3.4, 6.3$ Гц, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.02-0.99 (m, 1H), 0.41-0.30 (m, 2H), 0.26-0.15 (m, 2H).

Промежуточное соединение 49

трет-Бутил (E)-3-(1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилат

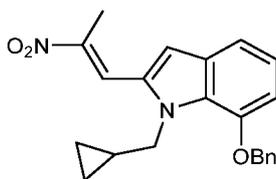


Ацетат аммония (0,620 г, 8,04 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 48 (1,9 г, 5,36 ммоль) в нитроэтаноле (3,83 мл, 53,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (2,2 г, 100%) трет-бутил (E)-3-(1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-карбоксилата. LC-MS m/z : 412,3

$[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.21 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.18 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.58-4.53 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 4.30 (d, $J=6.0$ Гц, 2H), 4.09-3.95 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 1H), 1.47-1.37 (m, 9H), 1.06-0.96 (m, 1H), 0.49-0.39 (m, 2H), 0.29-0.15 (m, 2H).

Промежуточное соединение 50

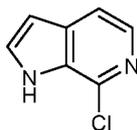
(E)-7-(бензилокси)-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индол



Ацетат аммония (0,606 г, 7,86 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 7-(бензилокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-карбальдегида (2 г, 6,55 ммоль) в нитроэтане (18,73 мл, 262 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (E)-7-(бензилокси)-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-индола (1,9 г, 80%). LC-MS m/z : 361.7 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 51

7-Хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридин

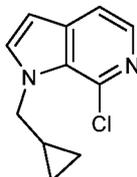


Бромид винилмагния (189 мл, 189 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-хлор-3-нитропиридина (10 г, 63,1 ммоль) в THF (80 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, нагревали до -20°C и полученный раствор перемешивали при -20°C в течение 12 часов. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл), разбавляли водой (2×50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-50% этилацетата в гексане) с получением 7-хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (3,4 г, 35%) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z : 153,1 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (300

МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.35-8.30 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 1H), 7.78-7.70 (m, 1H), 7.66 (s, 1H).

Промежуточное соединение 52

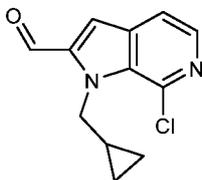
7-Хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин



Гидрид натрия (1,049 г, 26,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 51 (2 г, 13,11 ммоль) в DMF (20 мл) при 0°C, содержимое перемешивали в течение 20 минут, после чего добавляли (бромметил)циклопропан (1,910 мл, 19,66 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, гасили хлопьями льда и холодной водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в гексане) с получением 7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (2,2 г, 81%). LC-MS *m/z*: 207,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.90 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.76 (d, J=3.0 Гц, 1H), 7.58 (d, J=5.3 Гц, 1H), 6.63 (d, J=3.4 Гц, 1H), 4.40 (d, J=6.8 Гц, 2H), 1.40-1.22 (m, 1H), 0.53-0.39 (m, 4H).

Промежуточное соединение 53

7-Хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбальдегид

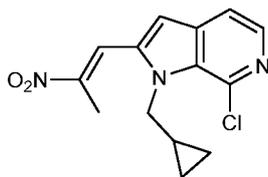


втор-Бутиллитий (11,41 мл, 15,97 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 52 (2,2 г, 10,64 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C, содержимое перемешивали в течение 1 часа, после чего добавляли DMF (1,236 мл, 15,97 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 часа, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (10

мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (элюируя 0-20% этилацетата в гексане) с получением 7-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбальдегида (1,2 г, 78%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 235,0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 10.10 (s, 1H), 8.08 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 7.84 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.92 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 1.35-1.24 (m, 1H), 0.47-0.41 (m, 2H), 0.41-0.33 (m, 2H).

Промежуточное соединение 54

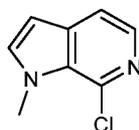
(E)-7-Хлор-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин



(E)-7-хлор-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин (1,2 г, 97%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 57. LC-MS m/z 292,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.69 (d, $J=5.5$ Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.64 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 2.54-2.52 (m, 3H), 1.33-1.09 (m, 1H), 0.43-0.23 (m, 4H).

Промежуточное соединение 55

7-Хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин

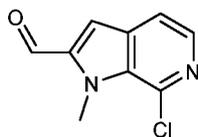


Гидрид натрия (1,311 г, 32,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 51 (5 г, 32,8 ммоль) в DMF (100 мл) при 0°C, содержимое перемешивали в течение 5 мин, после чего добавляли йодметан (2,049 мл, 32,8 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с

получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-50% этилацетата в гексане) с получением 7-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (4 г, 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 167,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 56

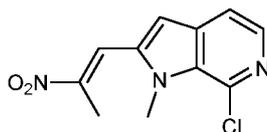
7-Хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбальдегид



втор-Бутиллитий (6,43 мл, 9 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 55 (1 г, 6 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C , содержимое перемешивали в течение 0,5 часов, после чего добавляли DMF (0,697 мл, 9 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, гасили насыщенным раствором NH_4Cl (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-50% этилацетата в гексане) с получением 7-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-карбальдегида (1,0 г, 86%) в виде коричневого масла. LC-MS m/z : 195,0 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 57

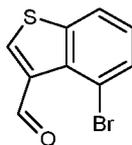
(E)-7-Хлор-1-метил-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин



Ацетат аммония (0,594 г, 7,71 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 56 (1 г, 5,14 ммоль) в нитроэтане (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C , перемешивали в течение 2 часов, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали насыщенным раствором NH_4Cl , сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-50% этилацетата в гексане) с получением (E)-7-хлор-1-метил-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (1,1 г, 85%) в виде желтого твердого вещества. LC-MS m/z : 252,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 58

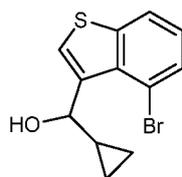
4-Бромбензо[b]тиофен-3-карбальдегид



Раствор 4-бромбензо[b]тиофена (10 г, 46,9 ммоль) и дихлор(метокси)метана (5,39 г, 46,9 ммоль) в DCM (500 мл) перемешивали и охлаждали до 0°C с последующим добавлением по каплям TiCl_4 (65,17 мл, 591 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре. После этого к реакционной смеси по каплям добавляли насыщенный хлорид аммония (500 мл) и содержимое экстрагировали DCM (2×500 мл). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл) с последующей сушкой над сульфатом натрия. Органические слои фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в гексане) с получением 4-бромбензо[b]тиофен-3-карбальдегида (6 г, 53%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10.80-10.95 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.21 (dd, $J=8.31, 0.76$ Гц, 1H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.41 (t, $J=7.93$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 59

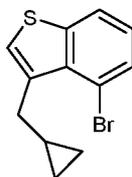
(4-Бромбензо[b]тиофен-3-ил)(циклопропил)метанол



Бромид циклопропилмагния (12,44 мл, 12,44 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере азота к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 58 (2 г, 8,30 ммоль) в THF (30 мл), охлажденному до -20°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл) с последующей сушкой над сульфатом натрия. Органические слои фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением (4-бромбензо[b]тиофен-3-ил)(циклопропил)метанола (2,2 г, 94%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.99-8.08 (m, 1H), 7.84-7.90 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.19-7.28 (m, 1H), 5.52-5.65 (m, 1H), 5.11-5.23 (m, 1H), 1.33-1.48 (m, 1H), 0.27-0.49 (m, 4H).

Промежуточное соединение 60

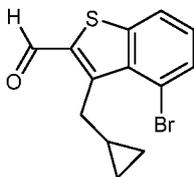
4-Бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен



Триэтилсилан (14 мл, 49,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 50 (14 г, 49,4 ммоль) в DCM (200 мл) с последующим добавлением TFA (14 мл, 182 ммоль) через 5 минут. Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. После этого летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 (100 мл) и содержимое экстрагировали DCM (2×150 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-10% этилацетата в гексане) с получением 4-бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофена (6 г, 45%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.02 (dd, $J=7.93$, 0.76 Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=7.55$, 1.13 Гц, 1H), 7.24 (t, $J=7.74$ Гц, 1H), 3.05 (d, $J=6.80$ Гц, 2H), 1.24 (br, d, $J=3.78$ Гц, 1H), 0.54-0.44 (m, 2H), 0.31-0.17 (m, 2H).

Промежуточное соединение 61

4-Бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен-2-карбальдегид

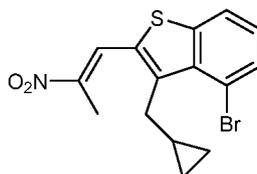


LDA (2M в THF, 11,23 мл, 22,46 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 60 (3 г, 11,23 ммоль) в THF (30 мл), охлажденном до -78°C , содержимое перемешивали в течение 1 часа при -78°C с последующим добавлением DMF (1,739 мл, 22,46 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, добавляли воду (100 мл) и содержимое экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои

промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением 4-бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен-2-карбальдегида (3 г, 91%). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10.32 (s, 1H), 8.15 (dd, $J=8.3, 0.70$ Гц, 1H), 8.07-7.92 (m, 1H), 7.45 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 3.57 (d, $J=6.4$ Гц, 2H), 1.24-1.03 (m, 1H), 0.54-0.23 (m, 4H). LC-MS m/z : 295.31 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 62

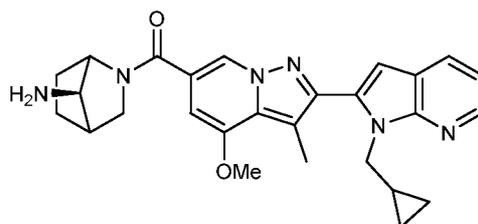
(E)-4-Бром-3-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензо[b]тиофен



Ацетат аммония (0,261 г, 3,39 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 61 (1 г, 3,39 ммоль) в нитроэтаноле (0,242 мл, 3,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C , к реакционной смеси добавляли воду (100 мл) и содержимое экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением (E)-4-бром-3-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)бензо[b]тиофена (1 г, 84%) в виде твердого вещества желтого цвета. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8.39 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.44-7.34 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 1.29-1.2 (m, 1H), 0.47-0.42 (m, 2H), 0.27 (d, $J=4.5$ Гц, 2H).

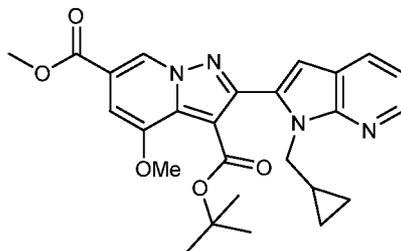
Пример 1

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 1A

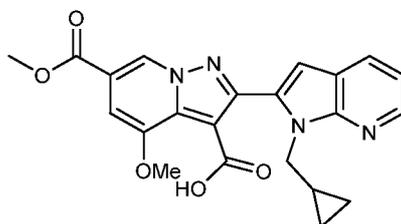
3-(трет-Бутил)-6-метил 2-(1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат



К перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)пропиолата (промежуточное соединение 2, 1 г, 3,37 ммоль) в DMF (20 мл) добавляли 1-амино-3-метокси-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий (промежуточное соединение 1, 0,618 г, 3,37 ммоль) и K_2CO_3 (0,933 г, 6,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (3×50 мл) и рассолом (3×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 30% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 40%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC-MS m/z : 477,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm: 8.92 (d, $J=1.0$ Гц, 1H), 8.39 (d, $J=4.8$ Гц, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.48 (d, $J=7.0$ Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.43 (m, 9H), 1.37-1.21 (m, 5H), 0.38-0.25 (m, 4H).

Промежуточное соединение 1В

2-(1-(Циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-6-(метоксикарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота

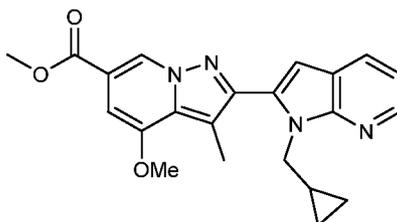


TFA (0,210 мл, 2,73 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1А (650 мг, 1,364 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 73%) в виде коричневого

твердого вещества. Неочищенное соединение использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 421,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 1C

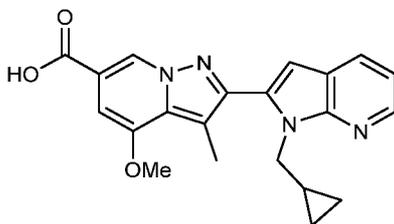
Метил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло-[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат



Комплекс диметилсульфида борана (3,57 мл, 7,14 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1B (600 мг, 1,427 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем нагревали до 65°C и перемешивали в течение 5 ч, гасили метанолом (5 мл) при 0°C и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (520 мг, 93%) в виде коричневого твердого вещества. Неочищенное соединение использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 391,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm: 8.88-8.76 (m, 1H), 8.44-8.27 (m, 1H), 7.99-7.85 (m, 1H), 7.13-6.90 (m, 1H), 6.89-6.85 (m, 1H), 6.76-6.69 (m, 1H), 4.62-4.44 (m, 2H), 4.07-3.96 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 1.05-0.78 (m, 1H), 0.45-0.11 (m, 4H).

Промежуточное соединение 1D

2-(1-(Циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновая кислота

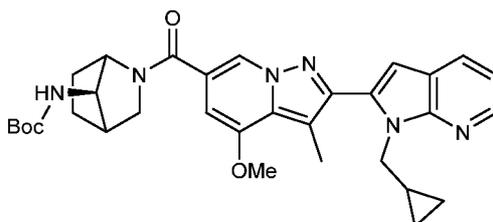


Гидроксид лития (LiOH, 153 мг, 6,40 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1C (500 мг, 1,281 ммоль) в смеси THF (3 мл), метанола (3 мл) и воды (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, концентрировали и неочищенный остаток подкисляли 1,5 N HCl. Полученный твердый продукт фильтровали и сушили в вакууме с

получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 75%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 377,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 1E

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



(1-[Бис(диметиламино)метилден]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]пиридиния 3-оксид гексафторфосфат (HATU, 707 мг, 1,860 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA, 0,487 мл, 2,79 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1D (350 мг, 0,930 ммоль) и трет-бутил-((7R)-2-азабицикло[2.2.1]-гептан-7-ил)карбамата (197 мг, 0,930 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, выливали в ледяную воду (10 мл), отделившийся твердый продукт фильтровали и сушили в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием колонки с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 50% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 57%) в виде не совсем белого твердого вещества. LC-MS m/z : 571,2 $[M+H]^+$.

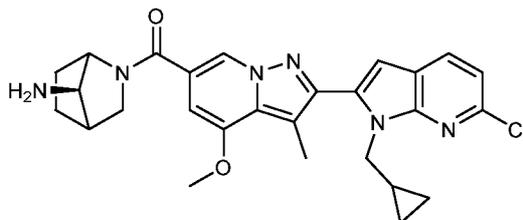
Пример 1

TFA (0,364 мл, 4,73 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1E (270 мг, 0,473 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и полученное неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный образец дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 34%). LC-MS m/z : 471,2 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,76 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.55 (s, 0.5 H), 8.39 (s, 0.5H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.14-7.17(m, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.59-6.65 (m, 1H), 4.47 (br, d, J=7.03 Гц, 2H), 4.09 (br, s, 0.5H), 3.94-4.04 (m, 3H), 3.82 (br

s, 0.5H), 3.62-3.77 (m, 0.5 H), 3.03-3.29 (m, 3.5H), 2.52-2.55 (m, 3H), 2.13-2.32 (m, 2H), 1.88-2.08 (m, 3H), 1.58-1.70 (m, 1H), 1.33-1.47 (m, 1H), 1.09-1.19 (m, 1H), 0.17-0.30 (m, 4H).

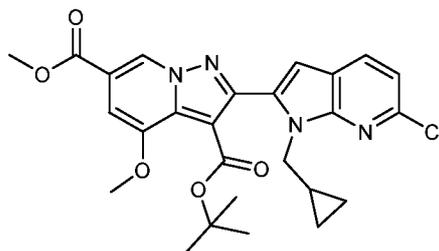
Пример 2

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 2А

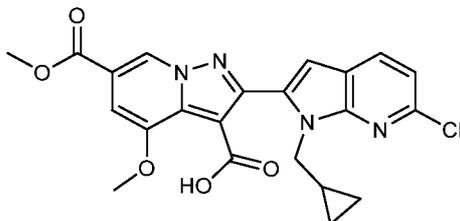
3-(трет-Бутил)-6-метил 2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-a]пиридин-3,6-дикарбоксилат



1-Амино-3-метокси-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий (промежуточное соединение 1, 1,384 г, 7,56 ммоль) и K_2CO_3 (2,089 г, 15,11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил 3-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пропиолата (промежуточное соединение 4, 2,5 г, 7,56 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали водой (3×50 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (40 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 30% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 39%) в виде желтой жидкости. LC-MS m/z: 511,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 2В

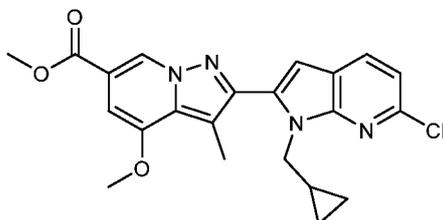
2-(6-Хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-6-(метоксикарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



2,6-Лутидин (0,684 мл, 5,87 ммоль) и триметилсилил трифторметансульфонат (0,530 мл, 2,94 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2А (1,5 г, 2,94 ммоль) в DCM (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, разбавляли DCM (30 мл), промывали 10%-ным раствором NaHCO₃ (3×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 79%) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z: 455,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2С

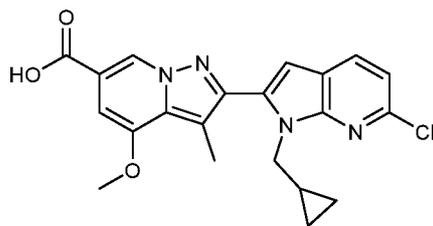
Метил-2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат



Комплекс диметилсульфида борана (3,30 мл, 6,60 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2В (1 г, 2,198 ммоль) в THF (10 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 30 минут, затем нагревали до 65°C и перемешивали в течение 5 часов, гасили метанолом (5 мл) и содержимое реакции концентрировали с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. (200 мг, 22%). Неочищенное соединение использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. LC-MS m/z: 425,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2D

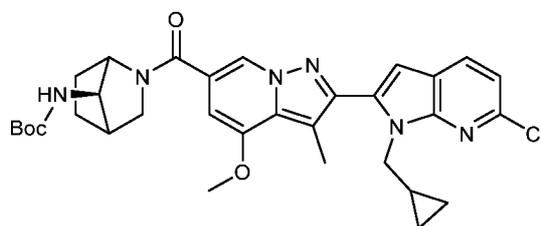
2-(6-Хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновая кислота



LiOH (141 мг, 5,88 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2C (500 мг, 1,177 ммоль) в смеси THF (3 мл), метанола (3 мл) и воды (3 мл), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток подкисляли 1,5 N HCl. Отделенные твердые вещества фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 411,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 2E

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



HATU (555 мг, 1,460 ммоль) и DIPEA (0,383 мл, 2,191 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2D (300 мг, 0,730 ммоль) и трет-бутил ((7R)-2-азабицикло[2.2.1]-гептан-7-ил)карбамата (155 мг, 0,730 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, выливали в воду со льдом (10 мл), полученный таким образом твердый продукт фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 91%). LC-MS m/z: 605,4 [M+H]⁺.

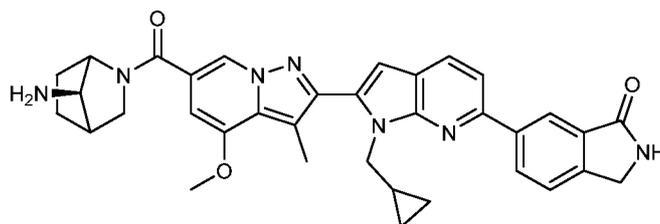
Пример 2

TFA (0,127 мл, 1,653 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 2E (100 мг, 0,165 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC.

Продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 14%). LC-MS m/z : 505.3 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,79 мин (Метод E). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.55 (s, 0.5H), 8.39 (s, 0.5 H), 8.11 (d, $J=8.03$ Гц, 1H), 7.22 (d, $J=8.53$ Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.60-6.66 (m, 1H), 4.42 (br, d, $J=7.03$ Гц, 2H), 4.09 (s, 0.5H), 3.99 (s, 3H), 3.81 (br, s, 0.5H), 3.48-61 (m, 2H), 3.12-3.29 (m, 2H), 3.06-3.25 (m, 2H), 2.57-2.66 (m, 1H), 2.53 (br, s, 3H), 1.60-2.23 (m, 4H), 1.39-1.41 (m, 1H), 1.13-1.15 (m, 1H), 0.31 (br, d, $J=8.03$ Гц, 2H), 0.20 (br, d, $J=4.02$ Гц, 2H).

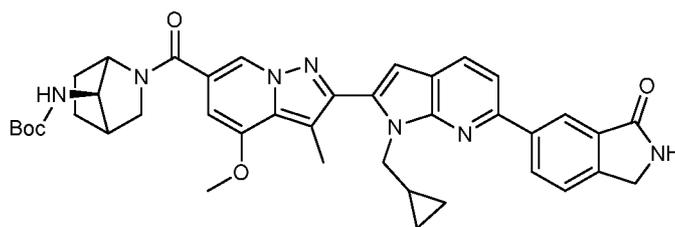
Пример 3

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 3А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



$PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (13,50 мг, 0,017 ммоль) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 2E (100 мг, 0,165 ммоль), (3-оксоизоиндолин-5-ил)бороновой кислоты (43,9 мг, 0,248 ммоль) и K_2CO_3 (68,5 мг, 0,496 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,556 мл). Реакционную смесь нагревали до $100^\circ C$ и перемешивали в течение 12 часов, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 14%). LC-MS m/z : 702,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ ppm: 8.60 (s, 1H), 8.49-

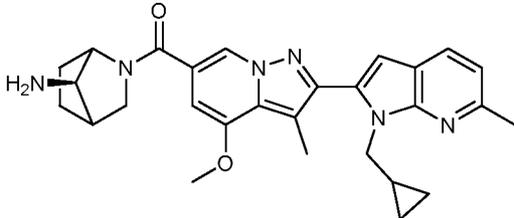
8.46 (m, 1H), 8.28-8.20 (m, 1H), 8.07-7.95 (m, 1H), 7.73-7.64 (m, 1H), 7.62-7.53 (m, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.20-6.10 (m, 1H), 4.64-4.41 (m, 5H), 4.01 (s, 3H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.33-3.18 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 4H), 1.95 (br s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.34-1.14 (m, 2H), 0.38-0.25 (m, 4H).

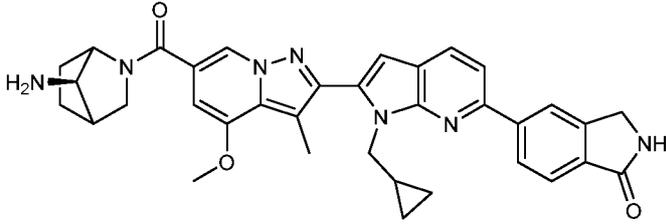
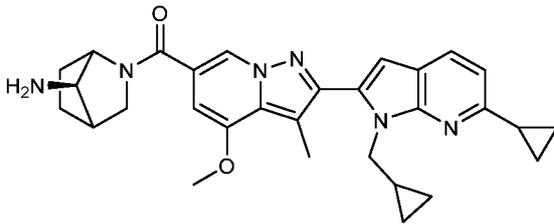
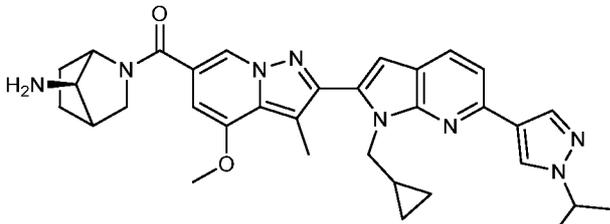
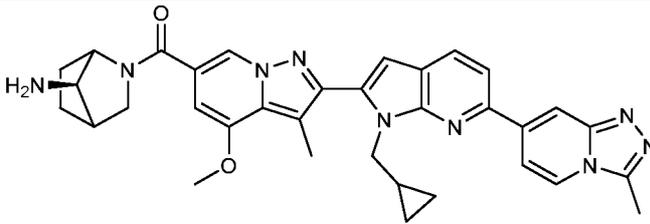
Пример 3

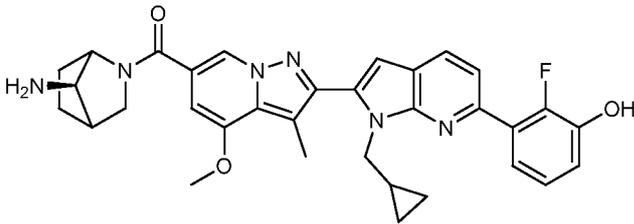
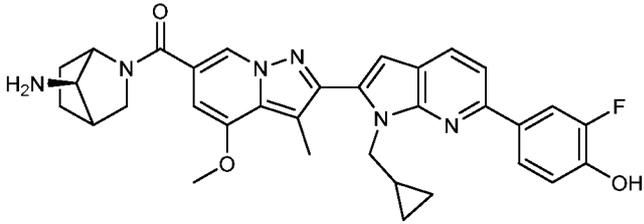
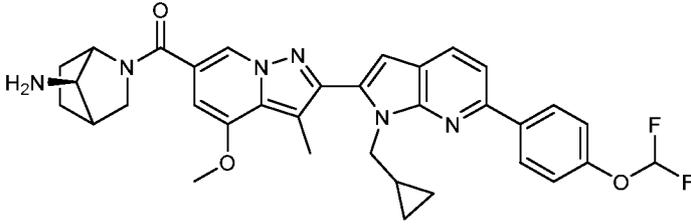
TFA (0,016 мл, 0,214 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 3А (15 мг, 0,021 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (7,42 мг, 57%). LC-MS m/z: 602,2 [M+H]⁺. Время удерживания HPLC: 6,364 мин (Метод С). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.70-8.57 (m, 1H), 8.46-8.32 (m, 3H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.72-7.58 (m, 1H), 6.89-6.76 (m, 1H), 6.66-6.52 (m, 1H), 4.71-4.48 (m, 2H), 4.47-4.35 (m, 2H), 4.10-3.88 (m, 5H), 3.87-3.42 (m, 1H), 3.06-3.22 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 3H), 1.76-2.26 (m, 4H), 1.48-1.31 (m, 1H), 1.27-1.15 (m, 1H), 0.44-0.20 (m, 4H).

Соединения по примерам 4-12 в таблице 1 получали аналогично методике получения соединения по примеру 3 с использованием сочетания Сузуки промежуточного соединения 2Е с соответствующей бороновой кислотой.

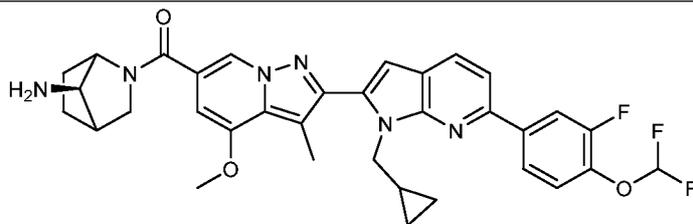
Таблица 1

Пример	Структура, наименование, аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (метод HPLC)
4	 <p data-bbox="363 1821 1268 1966">((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-циклопропилметил)-6-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-6-ил)метанон.</p> <p data-bbox="363 1984 1069 2018">Аналитические данные: 485,2, 4,452 мин (метод С).</p>

5	 <p>5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он.</p> <p>Аналитические данные: 602,2, 6,281 мин (метод С).</p>
6	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 511,4, 7,977 мин (метод С).</p>
7	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 579,4, 6,603 мин (метод С).</p>
8	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1Н-</p>

	<p>пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-6-ил)метанон.</p> <p>Аналитические данные: 602,3, 4,761 мин (метод С).</p>
9	 <p>((7<i>R</i>)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 581,3, 7,259 мин (метод С).</p>
10	 <p>((7<i>R</i>)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-6-ил)метанон.</p> <p>Аналитические данные: 581,4, 4,619 мин (метод С).</p>
11	 <p>((7<i>R</i>)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 613,2, 5,878 мин (метод С).</p>

12

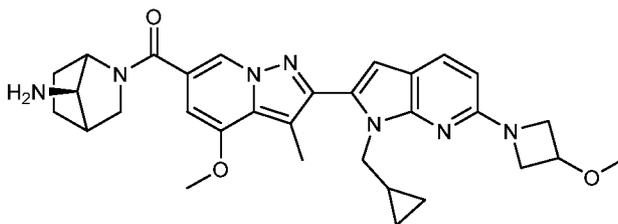


((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пирроло [2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон.

Аналитические данные: 631,3, 2,417 мин (метод E).

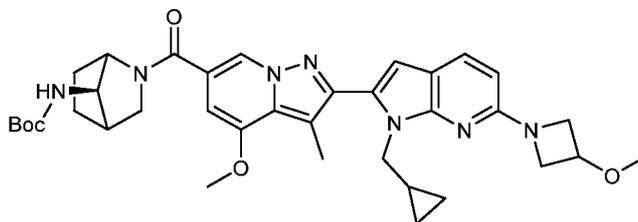
Пример 13

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 13А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,67 мг, 6,20 мкмоль) и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропоксибифенил (RUPHOS, 15,42 мг, 0,033 ммоль) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 2E (100 мг, 0,165 ммоль), 3-метоксиазетидина (28,8 мг, 0,331 ммоль) и карбоната цезия (162 мг, 0,496 ммоль) в диоксане (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 12

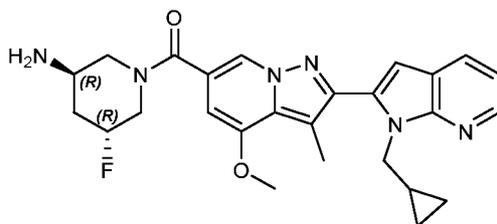
часов, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 656,5 $[M+H]^+$.

Пример 13

TFA (0,117 мл, 1,525 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 13А (100 мг, 0,152 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный образец дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (8,5 мг, 10%). LC-MS m/z : 556,4 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 7,703 мин (метод C). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.56-8.34 (m, 1H), 7.78 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.62-6.57 (m, 2H), 6.27 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 4.35 (br, d, $J=6.0$ Гц, 4H), 4.27-4.13 (m, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.84-3.58 (m, 5H), 3.29 3.06 (m, 1H), 2.67-2.57 (m, 3H), 2.20-1.40 (m, 5H), 1.24-1.12 (m, 1H), 0.32-0.22 (m, 4H).

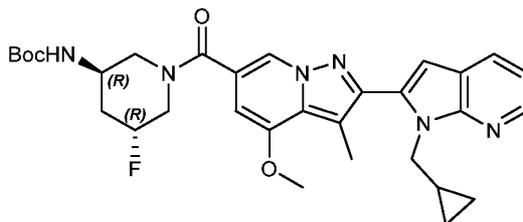
Пример 14

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 14А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



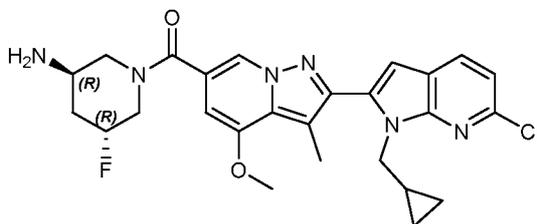
Промежуточное соединение 14А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2Е (20 мг, 52%). LC-MS m/z : 577,1 $[M+H]^+$.

Пример 14

TFA (0,027 мл, 0,347 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 14А (20 мг, 0,035 ммоль) в DCM (1 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (6 мг, 36%). LC-MS m/z : 477,1 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,374 мин (метод E). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.39 (s, 1H), 8.32 (dd, $J=1.5, 4.6$ Гц, 1H), 8.04 (dd, $J=1.7, 7.8$ Гц, 1H), 7.16 (dd, $J=4.6, 7.8$ Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.89 (br, s, 1H), 4.47 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.98 (s, 4H), 3.03-2.98 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.21-2.11 (m, 1H), 1.35-1.09, (m, 3H), 0.32-0.14 (m, 4H).

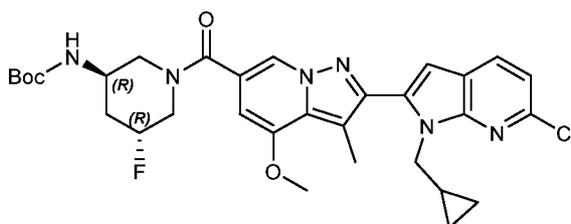
Пример 15

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 15А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



HATU (1296 мг, 3,41 ммоль) и DIPEA (0,893 мл, 5,11 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 2D (700 мг, 1,704 ммоль) и трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (372 мг, 1,704 ммоль) в DMF (5

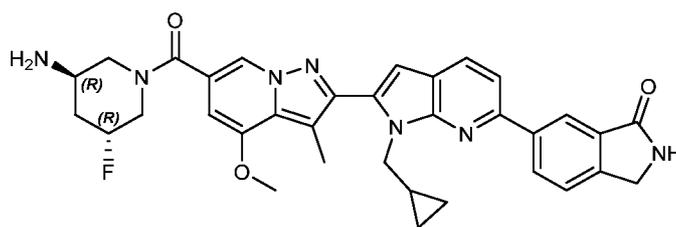
мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, выливали в ледяную воду (40 мл) и полученные твердые вещества фильтровали, сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 67%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 611,4 [M+H]⁺.

Пример 15

TFA (0,252 мл, 3,27 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 15А (200 мг, 0,327 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 12%). LC-MS m/z: 608,4 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,054 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.38 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.07 Гц, 1H), 7.22 (d, J=8.07 Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.96-4.78 (m, 1H), 4.41 (d, J=7.09 Гц, 3H), 3.98 (s, 4H), 2.97 (br, s, 2H), 2.52-2.55 (m, 3H), 2.14 (br, s, 1H), 1.41-1.60 (m, 1H), 1.12-1.20 (m, 1H), 0.27-0.34 (m, 2H), 0.20-0.26 (m, 2H).

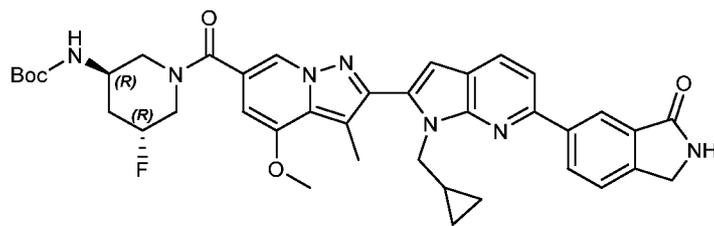
Пример 16

6-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 16А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



$\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9,35 мг, 0,011 ммоль) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 15А (70 мг, 0,115 ммоль), (3-оксоизоиндолин-5-ил)бороновой кислоты (30,4 мг, 0,172 ммоль) и K_2CO_3 (47,5 мг, 0,344 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,556 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 708,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

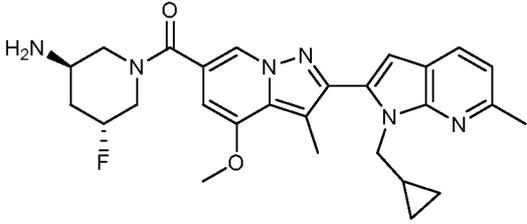
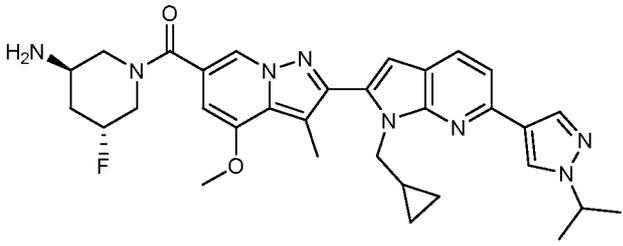
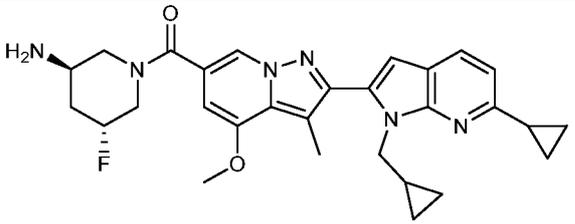
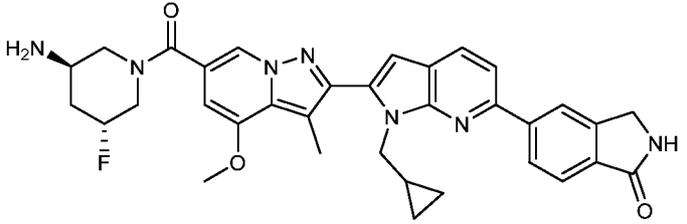
Пример 16

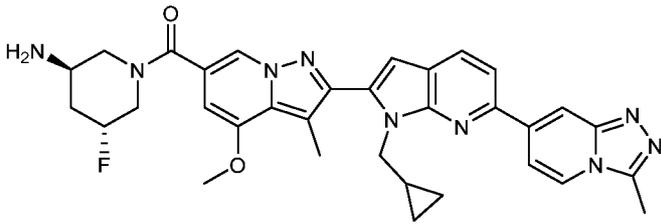
TFA (0,076 мл, 0,989 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 16А (70 мг, 0,099 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 19%). LC-MS m/z : 608,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Время удерживания HPLC: 6,559 мин (метод E). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.65 (s, 1H), 8.48-8.41 (m, 3H), 8.16 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 8.10-7.98 (m, 1H), 7.99 (brs, 1H), 7.88 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.73 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.08-4.55 (m, 1H), 4.59 (d, $J=6.8$ Гц, 3H), 4.46 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.20 (br d, $J=10.5$ Гц, 1H), 2.57-2.53 (m, 3H), 2.49-2.27 (m, 2H), 1.78-1.58 (m, 1H), 1.34-1.11 (m, 2H), 0.34-0.26 (m, 4H).

Соединения по примерам 17-21 в таблице 2 получали аналогично методике получения соединения по примеру 16 с использованием промежуточного соединения 15А и соответствующей бороновой кислоты.

Таблица 2

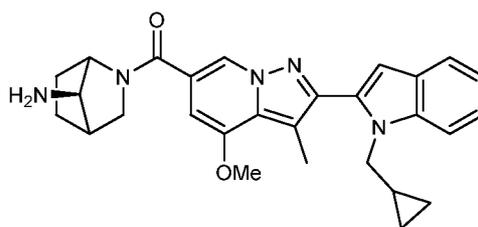
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$; время удерживания HPLC (метод HPLC)

17	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон.</p> <p>Аналитические данные: 491,4, 4,563 мин (метод С).</p>
18	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 585,5, 7,566 мин (метод С).</p>
19	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 585,5, 7,566 мин (метод С).</p>
20	 <p>5-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p>

	Аналитические данные: 608,3, 5,958 мин (метод С)
21	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 608,4, 5,179 мин (метод С).</p>

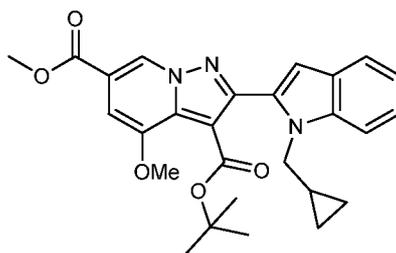
Пример 22

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 22А

3-(трет-Бутил)-6-метил-2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат

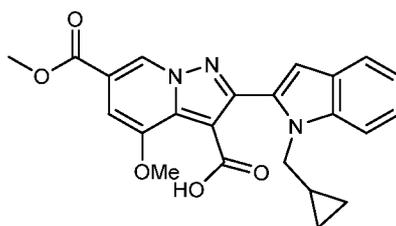


трет-Бутил 3-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)пропионат (1 г, 3,39 ммоль) и K_2CO_3 (0,468 г, 3,39 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 1-амино-3-метокси-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий (промежуточное соединение 1, 0,620 г, 3,39 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,

который очищали на колонке с силикагелем (EtOAc в гексане). Продукт выделяли при 10-20% EtOAc в гексане, собирали необходимые фракции и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (480 мг, 30%). LC-MS m/z: 476.2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22В

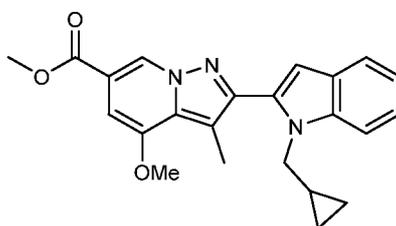
2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-6-(метоксикарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Муравьиную кислоту (0,028 мл, 0,736 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 22А (350 мг, 0,736 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, гасили насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали DCM (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (150 мг, 49%). LC-MS m/z: 420,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22С

Метил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат

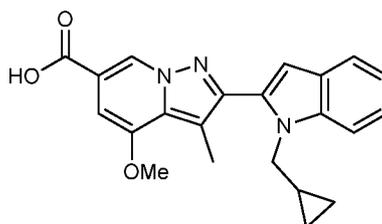


Комплекс диметилсульфида борана (0,834 мл, 1,669 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 22В (350 мг, 0,834 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили метанолом и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с

силикагелем (EtOAc в гексане (10-20 %)), с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 31%). LC-MS /z: 390,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22D

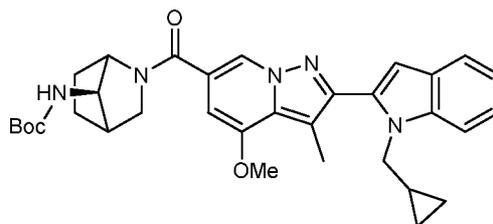
2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновая кислота



LiOH (9,39 мг, 0,392 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 22C (100 мг, 0,131 ммоль) в THF (6 мл) и воде (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении для выпаривания THF и подкисляли 1 N HCl. Отделенный твердый продукт фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (80 мг, 163%); LC-MS m/z: 376,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22E

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



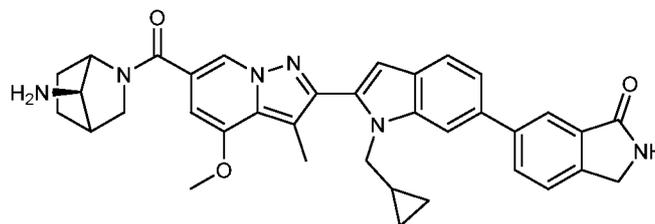
Добавляли NATU (161 мг, 0,424 ммоль), DIPEA (0,185 мл, 1,060 ммоль) и трет-бутил-((7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (90 мг, 0,424 ммоль) к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 22D (260 мг, 0,353 ммоль) в DMF (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (100 мг, 49%). LC-MS m/z: 570,3 [M+H]⁺.

Пример 22

TFA (0,022 мл, 0,281 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 24E (80 мг, 0,140 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, полностью выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (13,4 мг, 20%). LC-MS m/z : 470,3 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 2,0 мин (Метод E). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.63-8.40 (m, 1H), 8.32-8.01 (m, 1H), 7.62 (t, $J=7.3$ Гц, 2H), 7.33-6.93 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.67-6.50 (m, 1H), 4.58-4.25 (m, 3H), 4.08-3.96 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.67-3.54 (m, 2H), 3.30-3.14 (m, 1H), 2.97-2.60 (m, 2H), 2.05-1.58 (m, 2H), 1.29-1.13 (m, 2H), 1.13-1.03 (m, 1H), 0.34-0.21 (m, 2H), 0.12 (q, $J=4.8$ Гц, 2H).

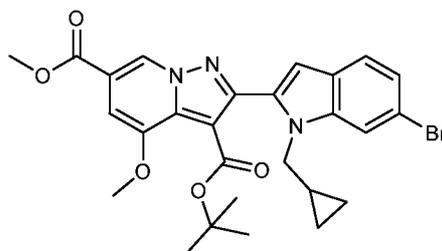
Пример 23

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 23А

3-(трет-Бутил)-6-метил 2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил) -4-метоксипиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат

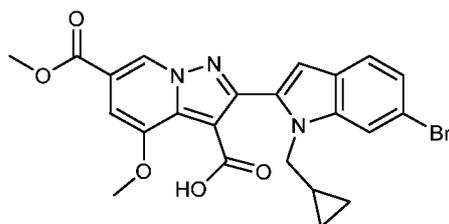


трет-Бутил 3-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)пропионат (промежуточное соединение 6, 5,5 г, 14,69 ммоль) и K_2CO_3 (6,09 г, 44,1 ммоль) добавляли к раствору 1-амино-3-метокси-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий 2,4-

динитрофенолата (промежуточное соединение 1, 8,07 г, 22,04 ммоль) в DMF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, концентрировали в вакууме при ~45°C в течение 1 часа, разбавляли EtOAc и фильтровали через слой целита. Фильтрат дополнительно промывали водой, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали на колонке с силикагелем (40 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 30% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (5,3 г, 65%). LC-MS m/z: 500.1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.04-8.91 (m, 1H), 8.56-7.96-7.84 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 1H), 7.30-7.06 (m, 2H), 6.80-6.70 (m, 1H), 4.44-4.30 (m, 2H), 3.96-3.86 (m, 6H), 1.43-1.36 (m, 8H), 1.12-1.02 (m, 1H), 0.34-0.24 (m, 2H), 0.18-0.12 (m, 2H).

Промежуточное соединение 23B

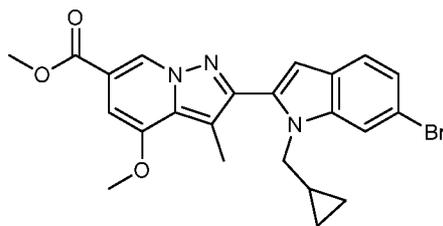
2-(6-Бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-6-(метоксикарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



2,6-Лутидин (8,91 мл, 76 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 23A (5,3 г, 9,56 ммоль) в DCM (50 мл) с последующим добавлением триметилсилил трифторметансульфоната (6,91 мл, 38,2 ммоль) при 0-5°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же температуре, гасили 10%-ным раствором NaHCO₃, перемешивали в течение 10 мин и разбавляли EtOAc (50 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EtOAc (3×25 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме при комнатной температуре с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого сиропа (5,5 г, 102%). LC-MS m/z: 500 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 23C

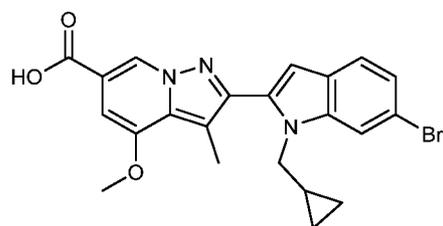
Метил-2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат



Комплекс метилсульфида борана (2,52 мл, 26,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточное соединение 23В (5,3 г, 10,64 ммоль) в THF (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, медленно нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 часов с последующим перемешиванием при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C, гасили осторожным добавлением метанола и концентрировали в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный продукт растирали с водой (3×25 мл) и липкий грязно-белый остаток очищали, используя колонку с силикагелем (40 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 0-50% EtOAc в гексане), с получением соединения, указанного в заголовке (1,1 г, 22%). LC-MS m/z: 470,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 23D

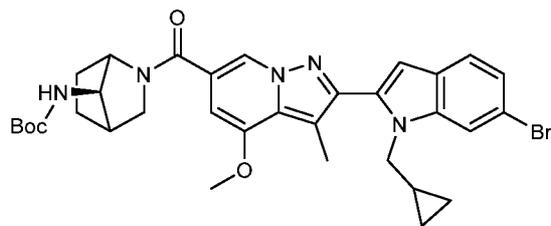
2-(6-Бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновая кислота



LiOH (0,169 г, 7,05 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 23С (1,1 г, 2,349 ммоль) в смеси метанола (20 мл) и THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, концентрировали в вакууме с получением неочищенной соли, которую нейтрализовали с помощью 1,5 N HCl. Полученные твердые вещества фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (930 мг, 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 455 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 23E

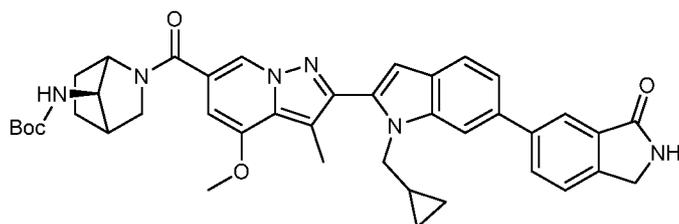
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



НАТУ (250 мг, 0,658 ммоль), DIPEA (0,265 мл, 1,519 ммоль) и трет-бутил ((7R)-2-азабическло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (107 мг, 0,506 ммоль) последовательно добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 23D (230 мг, 0,506 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, охлаждали, обрабатывали ледяной водой и перемешивали в течение 10 минут. Полученные твердые вещества фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 91%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 650,3 $[M+H]$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.59-8.50 (m, 1H), 8.42-8.31 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.59 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.22 (d, $J=8.8$ Гц, 1H), 7.14 - 7.01 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.68-6.60 (m, 1H), 4.40 (br, d, $J=6.4$ Гц, 2H), 4.25-4.12 (m, 1H), 4.00 (br, s, 3H), 3.84-3.64 (m, 1H), 3.58-3.43 (m, 1H), 3.21-2.86 (m, 2H), 2.44 (br, s, 3H), 2.33 (br, s, 1H), 2.08-1.74 (m, 3H), 1.35 (br, s, 10H), 0.29 (br d, $J=7.6$ Гц, 2H), 0.11 (br, s, 2H).

Промежуточное соединение 23F

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабическло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



K_2CO_3 (29,8 мг, 0,216 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (7,90 мг, 10,79 мкмоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 23E (70 мг, 0,108 ммоль) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (28,0 мг, 0,108 ммоль) в диоксане (3 мл) во флаконе из химического стекла на 8 мл. Реакционную смесь дегазировали с помощью аргона, нагревали до $85^\circ C$ и перемешивали в течение 8 часов, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (40

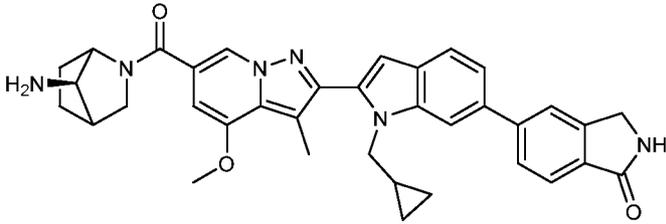
мг, 53%) в виде белого твердого вещества. Время удерживания LC-MS: 0,94 мин. LC-MS m/z: 701,5 [M+H]⁺.

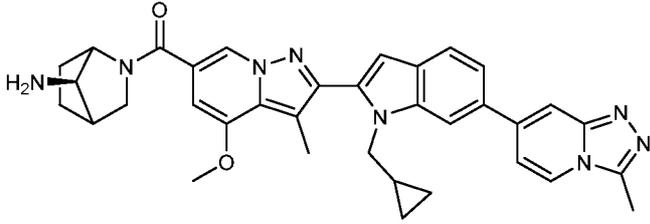
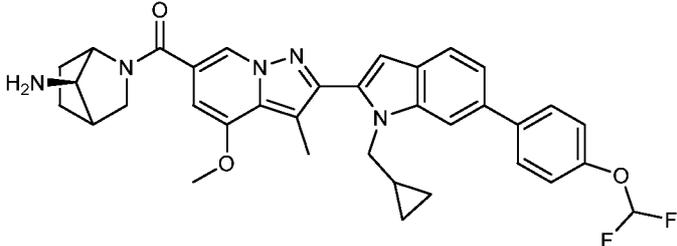
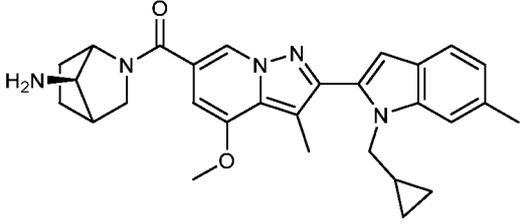
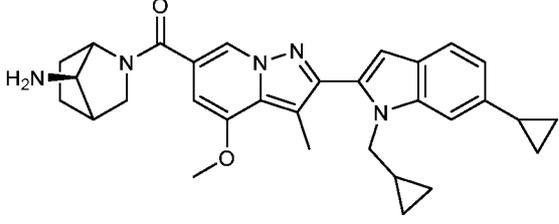
Пример 23

TFA (0,1 мл, 1,298 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 23F (40 мг, 0,057 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, концентрировали в вакууме, полученный остаток обрабатывали 28%-ным раствором аммония и выдерживали в течение 30 мин. Водный слой декантировали, и твердые вещества, оставшиеся в колбе, сушили под вакуумом. Неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (25 мг, 0,040 ммоль, 70%), которое лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. LC-MS m/z: 601,4 [M+H]⁺. Время удерживания HPLC: 6,958 мин (Метод С). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.63-8.48 (m, 1H), 8.78-8.43 (m, 1H), 8.43-8.35 (m, 1H), 8.05-7.94 (m, 3H), 7.80-7.65 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 1H), 6.85-6.75 (m, 1H), 6.68-6.57 (m, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.24-4.18 (m, 1H), 4.03-3.85 (m, 3H), 3.82-3.46 (m, 1H), 3.15-3.06 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.10-1.78 (m, 4H), 1.52-1.37 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.36-0.26 (m, 2H), 0.19-0.13 (m, 2H).

Соединения по примерам 24-28 в таблице 3 получали аналогично методике получения соединения по примеру 23 с использованием сочетания Сузуки промежуточного соединения 23Е с соответствующей бороновой кислотой.

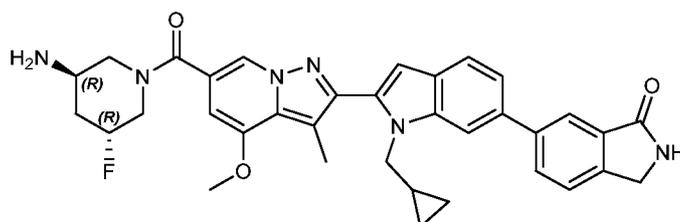
Таблица 3

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (метод HPLC)
24	 <p data-bbox="363 1823 1380 1966">5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p data-bbox="363 1984 1077 2020">Аналитические данные: 601,4, 6,779 мин (Метод С).</p>

25	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 601,4, 5,325 мин (Метод С).</p>
26	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 612,4, 5,954 мин (Метод С).</p>
27	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 484,3, 5,698 мин (Метод С).</p>
28	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p>

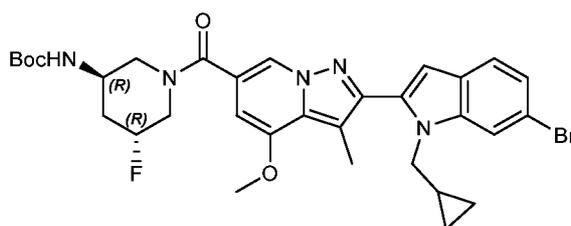
Пример 29

6-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 29А

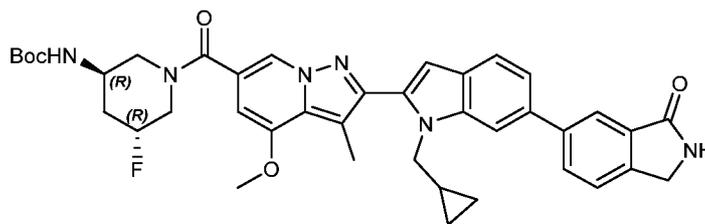
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



НАТУ (1742 мг, 4,58 ммоль) с последующим DIPEA (2,401 мл, 13,74 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 23D (2081 мг, 4,58 ммоль) и трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (1000 мг, 4,58 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, охлаждали до 0°C и добавляли ледяную воду. Полученные твердые вещества фильтровали, промывали водой и очищали на колонке с силикагелем (0-1% метанол/хлороформ) с получением указанного в заголовке соединения (1,4 г, 47%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 655,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 29В

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



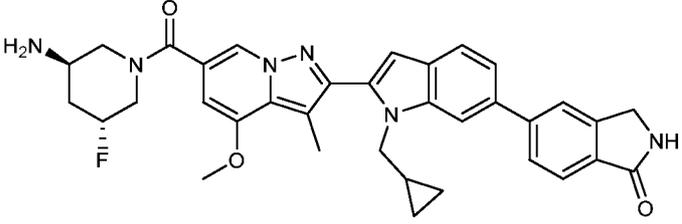
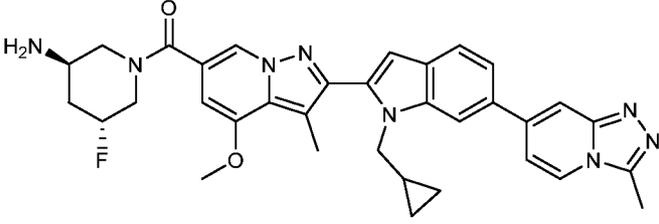
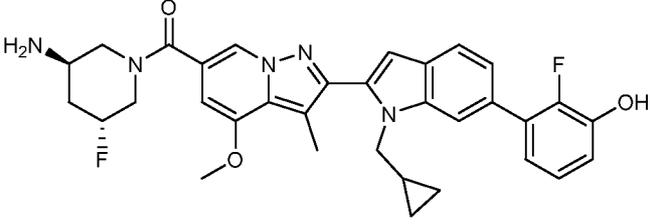
K_2CO_3 (29,6 мг, 0,214 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (7,82 мг, 10,69 мкмоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 29А (70 мг, 0,107 ммоль) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (27,7 мг, 0,107 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали с использованием аргона, нагревали до 85°C и перемешивали в течение 8 часов, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 53%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z : 707.5 $[M+H]^+$.

Пример 29

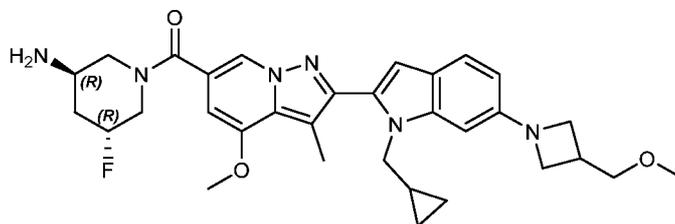
TFA (0,1 мл, 1,298 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 29В (40 мг, 0,057 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, концентрировали в вакууме, полученное неочищенное соединение обрабатывали 28%-ным раствором аммония и выдерживали в течение 30 минут. Водный слой декантировали, и твердые вещества, оставшиеся в колбе, сушили под вакуумом. Продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (18 мг, 51%), которое лиофилизировали с получением твердого вещества белого цвета. LC-MS m/z : 607,4 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 7,167 мин (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.54 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.98 (d, $J=5.5$ Гц, 2H), 7.89 (d, $J=7.5$ Гц, 1H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.49 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.02-4.92 (m, 1H), 4.55-4.41 (m, 5H), 4.00 (s, 4H), 3.50-3.36 (m, 1H), 3.28-3.05 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 3H), 1.92-1.89 (m, 1H), 1.69 (br d, $J=1.0$ Гц, 1H), 1.24-1.20 (m, 1H), 0.40-0.29 (m, 2H), 0.21-0.11 (m, 2H).

Соединения по примерам 30-33 в таблице 4 получали аналогично методике получения соединения по примеру 29 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 29А с соответствующей бороновой кислотой.

Таблица 4

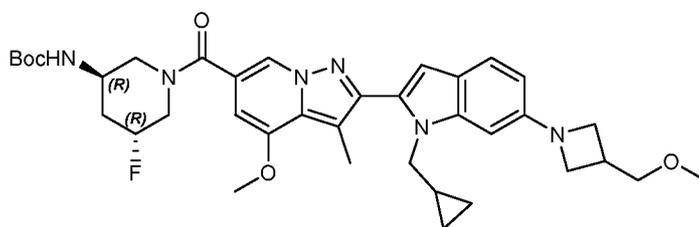
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (HPLC метод 1)
30	 <p>5-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 607,2, 6,951 мин (Метод С).</p>
31	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 674, 5,471 мин (Метод С).</p>
32	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 586,4, 1,964 мин (Метод Е).</p>

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-(метоксиметил)-азетидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 33А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-(метоксиметил)азетидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (12 мг, 0,013 ммоль), Cs_2CO_3 (100 мг, 0,307 ммоль) и RUPHOS (13 мг, 0,028 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 29А (65 мг, 0,099 ммоль) и 3-(метоксиметил)-азетидина (10,04 мг, 0,099 ммоль) в диоксане (3 мл) во флаконе из химического стекла на 8 мл. Реакционную смесь дегазировали аргоном, нагревали до 110°C и перемешивали в течение 14 часов, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения (70 мг, 104%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 675,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

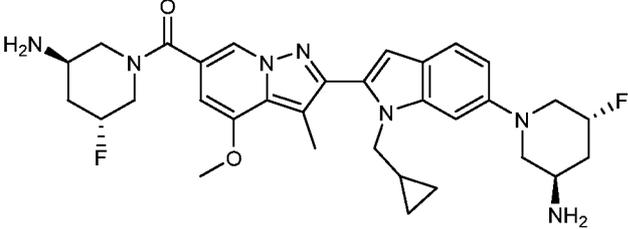
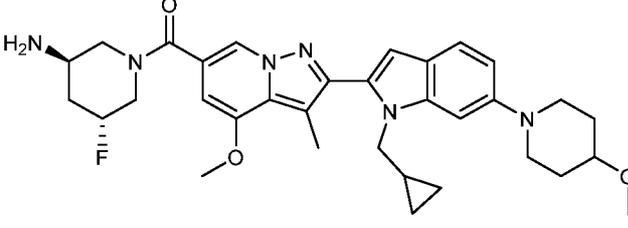
Пример 33

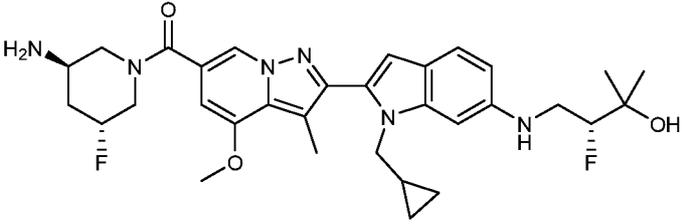
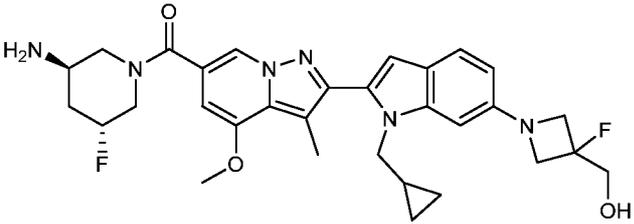
TFA (0,3 мл, 3,89 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 33А (70 мг, 0,104 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (13 мг, 22%). LC-MS m/z : 575 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,963 мин (Метод E). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 8.27 (d, $J=1.0$ Гц, 1H), 7.46 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.45 (dd, $J=2.0, 8.5$ Гц, 1H), 5.01-4.96 (m, 1H), 4.27 (d, $J=6.5$ Гц, 2H), 4.09-3.96 (m, 6H), 3.72-3.64

(m, 4H), 3.51-3.35 (m, 1H), 3.31-3.14 (m, 2H), 3.06-2.88(m, 1H), 2.88-2.68 (m, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.45-2.19 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 1H), 1.42-1.23 (m, 1H), 1.19-0.99 (m, 1H), 0.35-0.28 (m, 2H), 0.13 -0.01 (m, 2H),

Соединения по примерам 34-37 в таблице 5 получали аналогично методике получения соединения по примеру 33 путем реакции сочетания Бухвальда промежуточного соединения 29А с соответствующим амином.

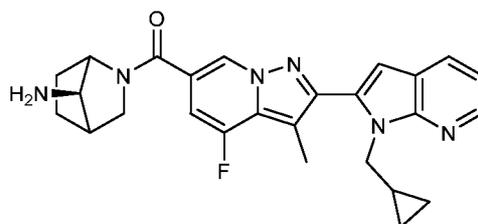
Таблица 5

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (метод HPLC)
34	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил) -1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 592,4, 1,216 мин (Метод E).</p>
35	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)- 4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 589,4, 1,970 мин (Метод E).</p>

36	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-((R)-2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)амино)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 595,4, 1,712 мин (Метод E).</p>
37	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 579,4, 1,428 мин (Метод F).</p>

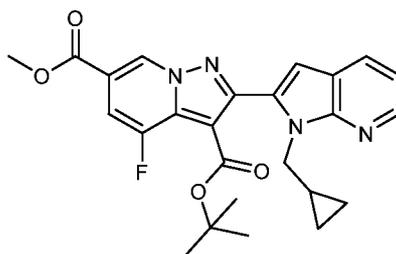
Пример 38

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 38А

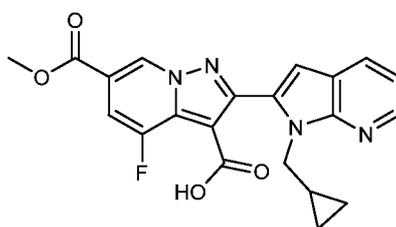
3-(трет-Бутил)-6-метил 2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат



Промежуточное соединение 38А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 1А, и с использованием 1-амино-3-фтор-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ия 2,4,6-триметилбензолсульфоната (промежуточное соединение 9) и *трет*-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)пропиолата (промежуточное соединение 2) в виде бледно-желтого твердого вещества (200 мг, 43%). LC-MS m/z : 465,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 38В

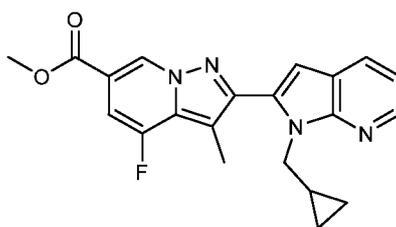
2-(1-(Циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-4-фтор-6-(метоксикарбонил)пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 38В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 1В в виде бледно-желтого твердого вещества (170 мг, 56%). LC-MS m/z : 409,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 38С

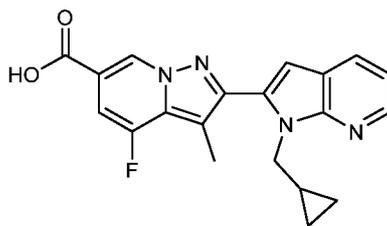
Метил-2-(1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 38С получали аналогично методике получению промежуточного соединения 1С в виде коричневого твердого вещества (142 мг, 90%). LC-MS m/z : 379,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 38D

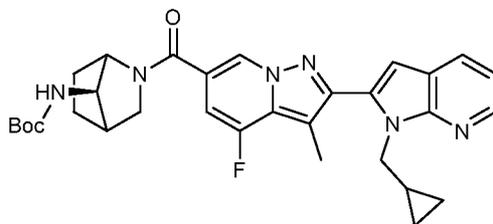
2-(1-(Циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 38D получали аналогично методике получения промежуточного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (125 мг, 93%). LC-MS m/z : 365,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 38E

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



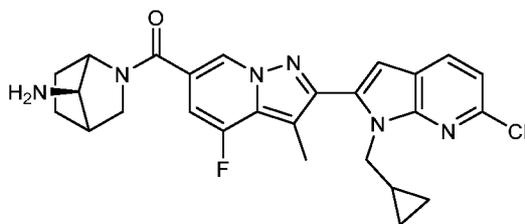
Промежуточное соединение 38E получали аналогично методике получения промежуточного соединения 1E в виде грязно-белого твердого вещества (60 мг, 66%). LC-MS m/z : 559,3 $[M+H]^+$.

Пример 38

Соединение по примеру 38 получали аналогично методике получения соединения по примеру 1 (8,07 мг, 19%). LC-MS m/z : 459,3 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 5,349 мин (Метод C). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.87-8.72 (m, 1H), 8.34 (dd, $J=4.52, 1.51$ Гц, 1H), 8.07 (dd, $J=7.78, 1.76$ Гц, 1H), 7.13-7.19 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.50 (br, d, $J=6.53$ Гц, 2H), 4.08-3.81 (m, 1H), 3.75-3.45 (m, 2H), 3.10-3.29 (m, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.09-2.32 (m, 2H), 1.96 (br, s, 3H), 1.87-1.65 (m, 1H), 1.36-1.46 (m, 1H), 1.24 (s, 1H), 0.21-0.45 (m, 4H).

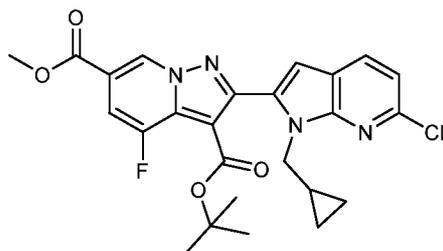
Пример 39

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 39А

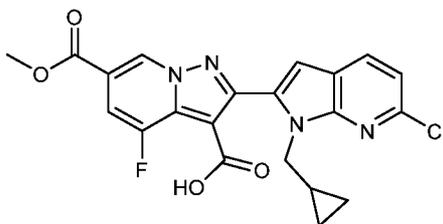
3-(трет-Бутил)-6-метил 2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат:



Промежуточное соединение 39А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2А в виде твердого вещества желтого цвета (1,5 г, 33%). LC-MS m/z: 499,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39В

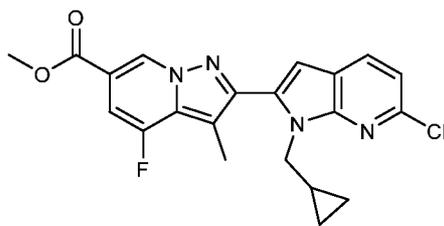
2-(6-Хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-6-(метоксикарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота:



Промежуточное соединение 39В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2В в виде твердого вещества коричневого цвета (1,3 г, 98%). LC-MS m/z: 443,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39С

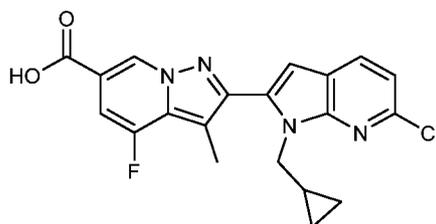
Метил-2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат:



Промежуточное соединение 39B получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2C в виде твердого вещества коричневого цвета (1,21 г, 50%). LC-MS m/z: 413,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39D

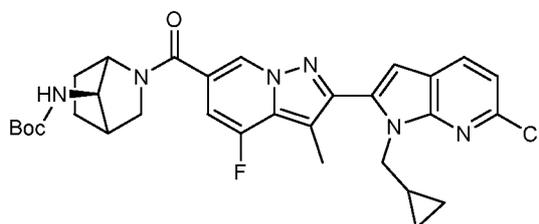
2-(6-Хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновая кислота:



Промежуточное соединение 39D получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2D в виде твердого вещества коричневого цвета (1,2 г, 67%). LC-MS m/z: 399,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39E

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат:



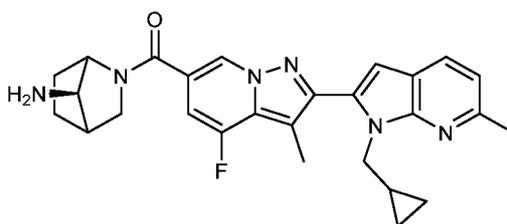
Промежуточное соединение 39E получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2E в виде твердого вещества коричневого цвета (700 мг, 78%). LC-MS m/z: 593,3 [M+H]⁺.

Пример 39

Соединение по примеру 39 получали аналогично методике получения соединения по примеру 2 (7,2 мг, 8%). LC-MS m/z: 493,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,105 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.95-8.71 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.29-7.11 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.56-4.18 (m, 2.5H), 4.28-4.21 (s, 0.5H), 3.84-3.75 (m, 0.5 H), 3.57 (br s, 1.5H), 3.19 (br d, J=10.8 Гц, 0.5H), 2.69-2.58 (m, 1.5H), 2.03-1.81 (m, 3H), 1.69-1.58 (m, 1H), 1.28 -1.10 (m, 2H), 0.40-0.14 (m, 4H).

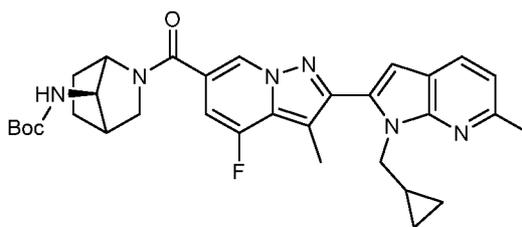
Пример 40

3((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанол:



Промежуточное соединение 40А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат:



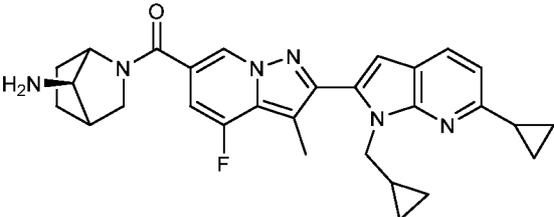
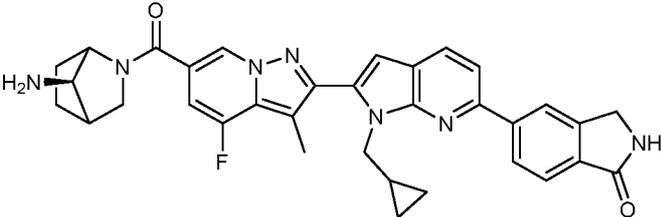
Комплекс PdCl₂(dppf). DCM (13,77 мг, 0,017 ммоль) добавляли к дегазированному и перемешиваемому раствору промежуточного соединения 39Е (100 мг, 0,169 ммоль), триметилбораксина (31,7 мг, 0,253 ммоль) и K₂CO₃ (69,9 мг, 0,506 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,556 мл). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 часов, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z: 573,3 [M+H]⁺.

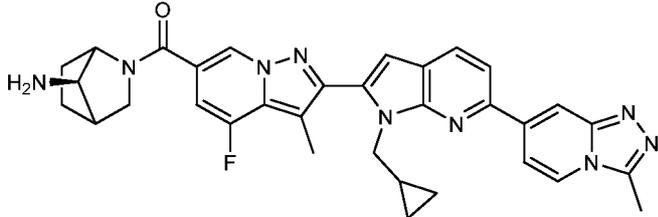
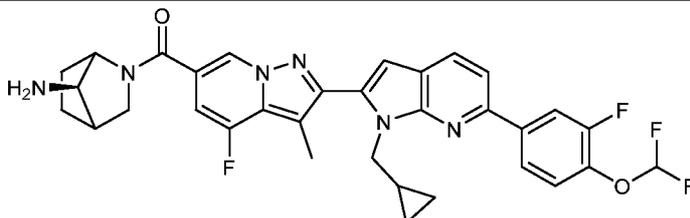
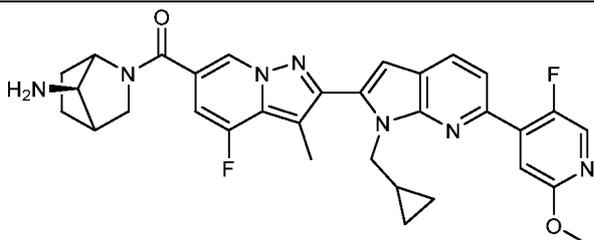
Пример 40

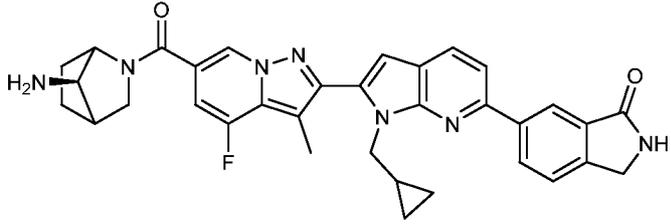
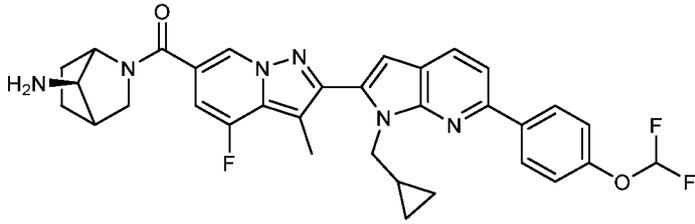
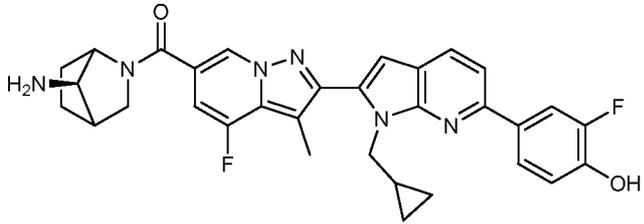
Соединение по примеру 40 получали аналогично методике получения соединения по примеру 3 с получением указанного соединения в виде твердого вещества коричневого цвета (15 мг, 18%). LC-MS m/z : 473,2 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 4,76 мин (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.90-8.77 (m, 1H), 8.04-7.93 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.96-6.81 (m, 1H), 4.63-4.47 (m, 2.5H), 4.27 (brs, 0.5H), 3.80 (brs, 1H), 3.58 (brs, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.53 (s, 3H), 2.02-1.85 (m, 2H), 1.70-1.66 (m, 1H), 1.28-1.02 (m, 3H), 0.41-0.19 (m, 4H).

Соединения по примерам 41-49 в таблице 6 получали аналогично методике получения соединения по примеру 40 с использованием сочетания Сузуки промежуточного соединения 39Е с соответствующей бороновой кислотой.

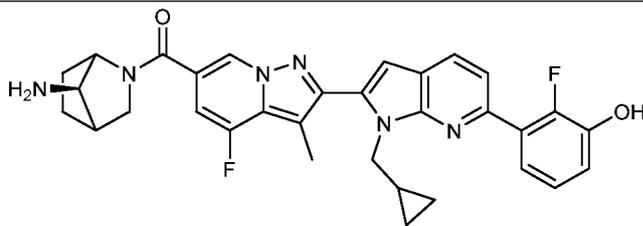
Таблица 6

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (метод HPLC)
41	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 499,4, 6,953 мин (Метод С).</p>
42	 <p>5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 590,2, 12,831 мин (Метод G).</p>

43	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 587,2, 5,439 мин (Метод С).</p>
44	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 619,4, 6,063 мин (Метод С).</p>
45	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 584,2, 5,467 мин (Метод С).</p>

46	 <p>6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 590,3, 6,629 мин (Метод С).</p>
47	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)фенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 601,4, 5,976 мин (метод С).</p>
48	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 567,2, 7,351 мин (Метод С).</p>

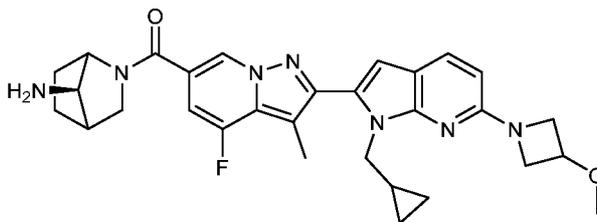
49



((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон
Аналитические данные: 569,3, 7,115 мин (Метод С).

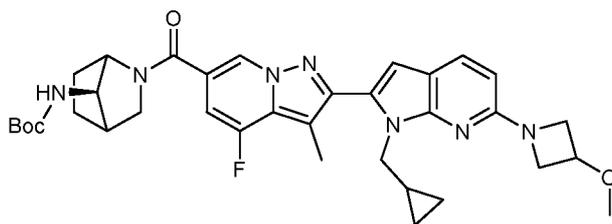
Пример 50

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 50А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



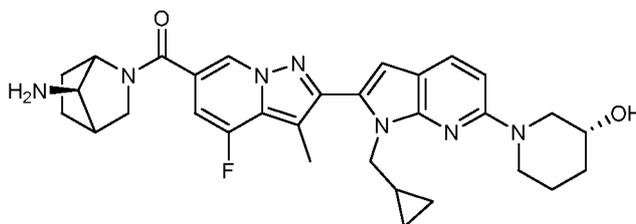
Промежуточное соединение 50А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 13А в виде твердого вещества коричневого цвета (неочищенное 100 мг, 92%). LC-MS m/z: 644,5 [M+H]⁺.

Пример 50

Соединение по примеру 50 получали аналогично методике получения соединения по примеру 13 в виде твердого вещества коричневого цвета (23 мг, 26%). LC-MS m/z : 544,4 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 7,768 мин (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.82 (s, 0.5H), 8.66 (s, 0.5 H), 7.80 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.29 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 4.53-4.28 (m, 4H), 4.27-4.14 (m, 2.5 H), 4.08 (br s, 0.5 H), 3.80 (dd, $J=8.8, 4.3$ Гц, 4H), 3.62-3.36 (m, 2H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.53 (m, 3H), 2.32-1.83 (m, 5H), 1.40-1.38 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 2H), 0.34-0.24 (m, 4H).

Пример 51

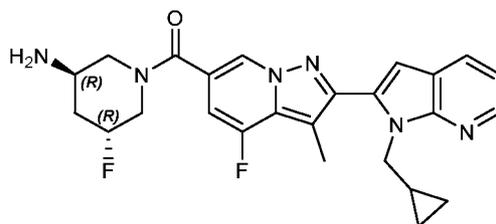
((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Соединение по примеру 51 получали аналогично методике получения соединения по примеру 50 путем реакции сочетания Бухвальда промежуточного соединения 39E с соответствующим амином. LC-MS m/z : 558,4 $[M+H]^+$, время удерживания HPLC: 5,795 мин (Метод С).

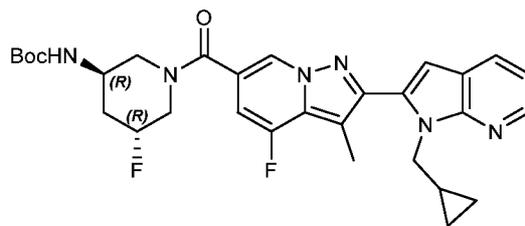
Пример 52

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 52A

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



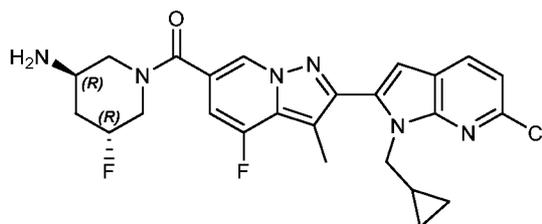
Промежуточное соединение 52A получали аналогично методике получения промежуточного соединения 14А в виде грязно-белого твердого вещества (40 мг, 43%). LC-MS m/z : 565,3 $[M+H]^+$, время удерживания LC-MS: 2,01 мин.

Пример 52

Соединение по примеру 52 получали аналогично методике получения соединения по примеру 14 в виде грязно-белого твердого вещества (7,73 мг, 23%). LC-MS m/z : 465,2 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 7,132 мин (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.65-8.74 (m, 1H), 8.23-8.35 (m, 1H), 7.96-8.06 (m, 1H), 7.00-7.20 (m, 2H), 6.84 (s, 1H), 4.80-5.04 (m, 1H), 4.37-4.56 (m, 4H), 2.84-3.03 (m, 4H), 2.57 (s, 3H), 2.04-2.23 (m, 1H), 1.40-1.64 (m, 1H), 1.12-1.24 (m, 2H), 0.14-0.42 (m, 4H).

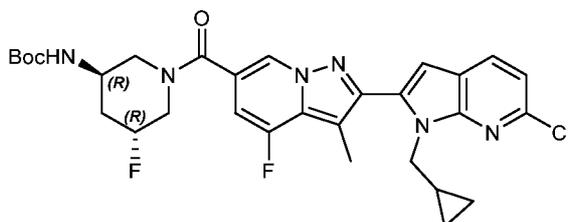
Пример 53

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 53А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



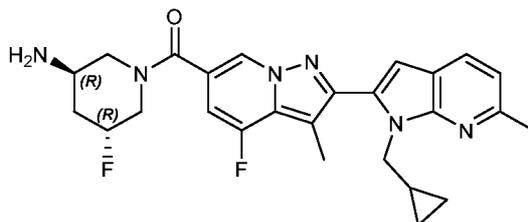
Промежуточное соединение 53A получали аналогично методике получения промежуточного соединения 15A в виде грязно-белого твердого вещества (130 мг, 87%). LC-MS m/z : 599,2 $[M+H]^+$.

Пример 53

Соединение по примеру 53 получали аналогично методике получения соединения по примеру 15 в виде грязно-белого твердого вещества (10,1 мг, 9%). LC-MS m/z : 499,2 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 2,058 мин (Метод E). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.79 (br s, 1H), 8.19-7.95 (m, 1H), 7.24 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.20-7.09 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.11-4.90 (m, 1H), 4.44 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.46-3.41 (m, 1H), 3.08-2.77 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.41-2.34 (m, 1H), 1.96-1.75 (m, 1H), 1.27-1.11 (m, 1H), 0.38-0.19 (m, 4H).

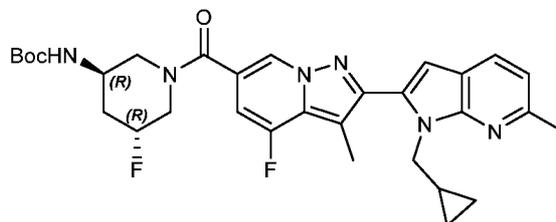
Пример 54

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 54A

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



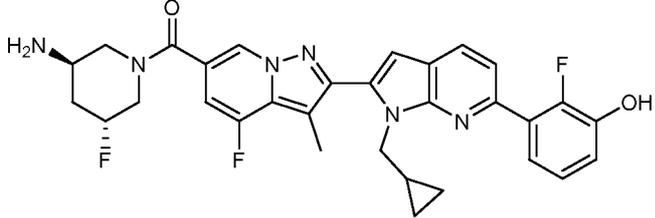
Промежуточное соединение 54A получали аналогично методике получения промежуточного соединения 16A в виде грязно-белого твердого вещества (70 мг, 91%). LC-MS m/z : 579,3 $[M+H]^+$.

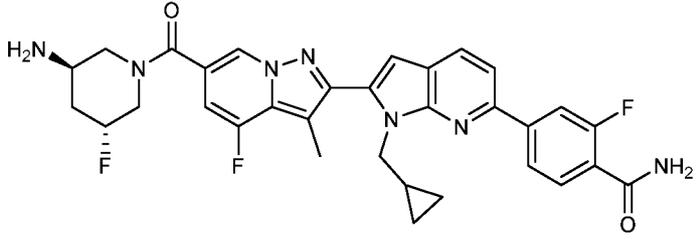
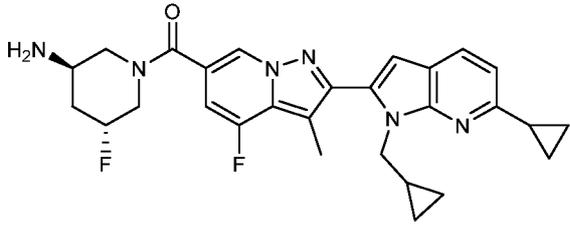
Пример 54

Соединение по примеру 54 получали аналогично методике получения а соединения по примеру 16 в виде грязно-белого твердого вещества (9,8 мг, 15%). LC-MS m/z: 479,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,19 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.76-8.67 (m, 1H), 7.93 (d, J=7.8 Гц, 1H), 7.15-6.98 (m, 2H), 6.80 (s, 1H), 4.94-4.79 (m, 1H); 4.49-4.39 (m, 3H), 4.10 (ddd, J=6.4, 5.0, 2.6 Гц, 1H), 3.04-2.94 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.19-2.06 (m, 1H), 1.64-1.45 (m, 1H), 1.27-1.11 (m, 3H), 0.33-0.18 (m, 4H).

Соединения по примерам 55-57 в таблице 7 получали аналогично методике получения соединения по примеру 54 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 53А с соответствующей бороновой кислотой.

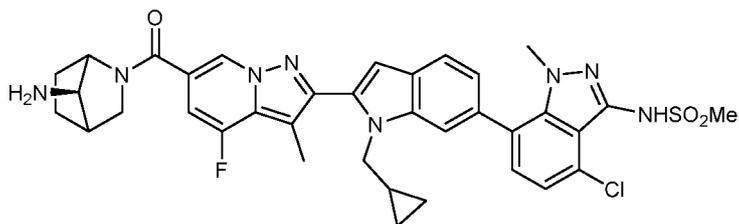
Таблица 7

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (метод HPLC)
55	 <p data-bbox="347 1377 1370 1534">((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="347 1545 1061 1581">Аналитические данные: 575,2, 7,279 мин (Метод С)</p>

56	 <p>4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 602,3, 6,922 мин (Метод С).</p>
57	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол</p> <p>Аналитические данные: 505,3, 2,265 мин (Метод Е)</p>

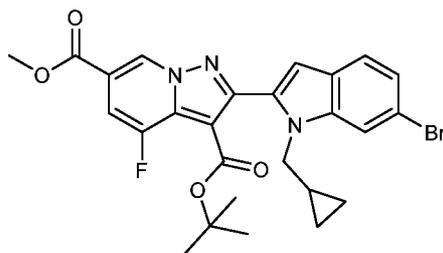
Пример 58

N-(7-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метансульфонамид



Промежуточное соединение 58А

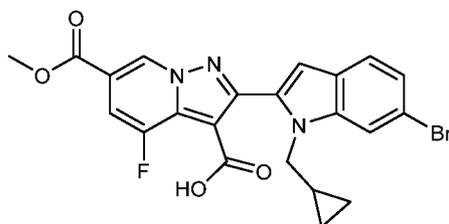
3-(трет-Бутил)-6-метил 2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фторпиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат



Промежуточное соединение 58A получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23А в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (2,0 г, 27%). LC-MS m/z: 543,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 58В

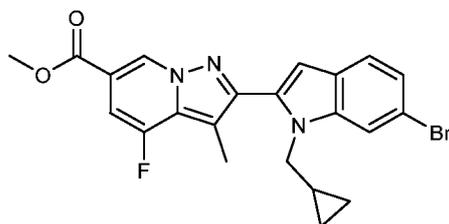
2-(6-Бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-фтор-6-(метоксикарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 58В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23В в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (2 г, 3,07 ммоль, 89%). LC-MS m/z: 488,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 58С

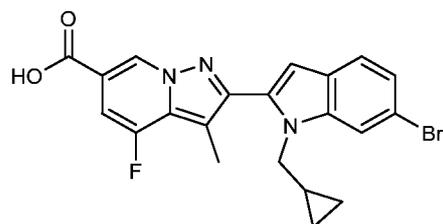
Метил-2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 58С получали аналогично методике получения 23С в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (неочищенное 2,0 г, 75%). LC-MS m/z: 458,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 58D

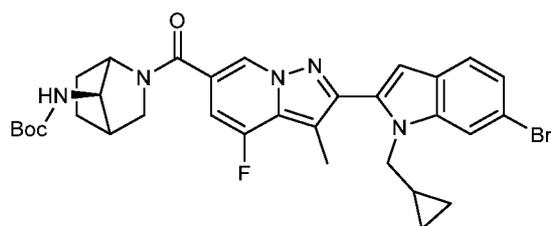
2-(6-Бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 58D получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23D в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (1,6 г, 83%). LC-MS m/z : 444,1 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 58E

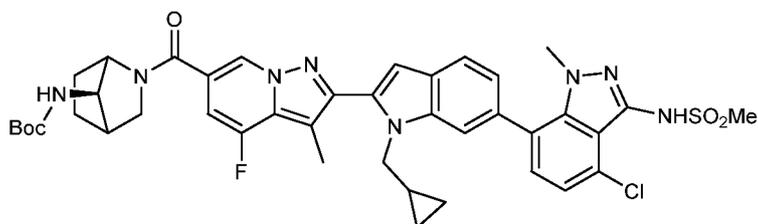
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Промежуточное соединение 58E получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23E в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (700 мг, 97%). LC-MS: m/z : 638,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 58F

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-(4-хлор-1-метил-3-(метилсульфонамидо)-1H-индазол-7-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



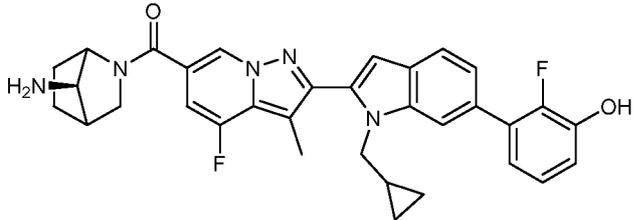
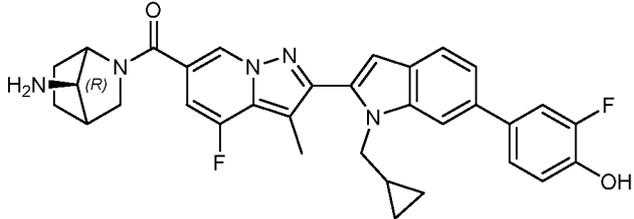
Промежуточное соединение 58F получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23F в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (70 мг, 95%). LC-MS m/z : 668,3 $[M+H]^+$.

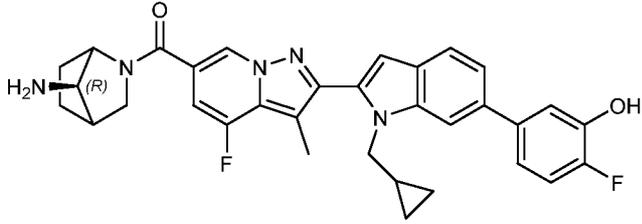
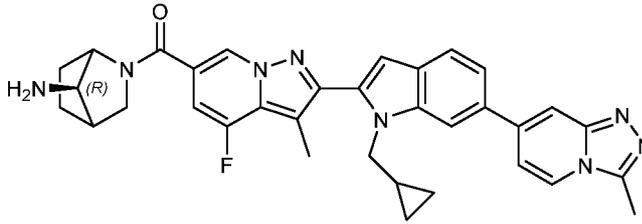
Пример 58

Соединение по примеру 58 получали аналогично методике получения соединения по примеру 23 в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (5 мг, 0,007 ммоль, 8%). LC-MS m/z: 715,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 0,85 мин (Метод G).

Соединения по примерам 59-62 в таблице 8 получали аналогично методике получения соединения по примеру 58 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 58E с соответствующей бороновой кислотой.

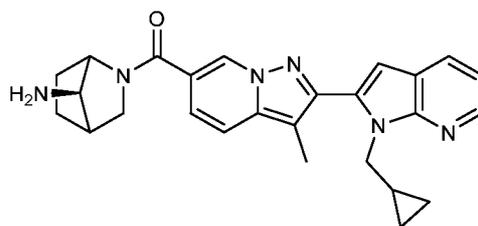
Таблица 8

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (метод HPLC)
59	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 568,3, 3,8 мин (Метод С)</p>
60	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 568,3, 10,01 мин (Метод А)</p>

61	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 568,3, 3,5 мин (Метод С)</p>
62	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 589,4, 1,16 мин (Метод С).</p>

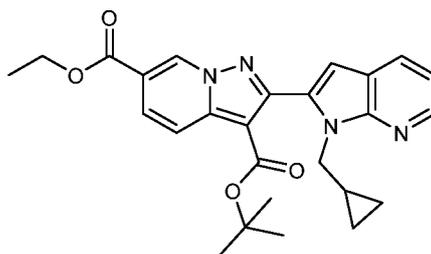
Пример 63

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 63А

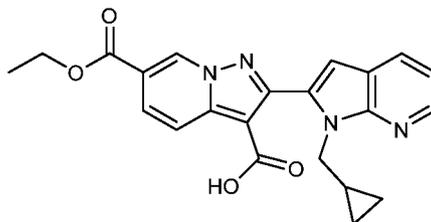
3-(трет-Бутил)-6-этил 2-(1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат



K_2CO_3 (839 мг, 6,07 ммоль) и трет-бутил 3-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)пропионат (промежуточное соединение 2, 600 мг, 2,024 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору соли 1-амино-3-(этоксикарбонил)пиридин-1-ия (промежуточное соединение 8, 338 мг, 2,024 ммоль) в ацетоне (25 мл). Реакционную смесь барботировали воздухом в течение 5 минут, перемешивали в течение ночи, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое растворяли в EtOAc и промывали водой. Органический слой концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали на колонке с силикагелем с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (300 мг, 32%). LC-MS m/z: 461,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.73 (s, 1H), 8.15 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.36 (t, J=6.8 Гц, 1H), 7.13 (br, t, J=7.3 Гц, 2H), 7.04-7.00 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.58-4.47 (m, 4H), 4.41 (d, J=1.5 Гц, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 3.39-3.35 (m, 1H), 3.27 (br, s, 1H), 2.61-1.24 (s, 3H), 0.36-0.32 (m, 5H), 0.15 (s, 2H).

Промежуточное соединение 63B

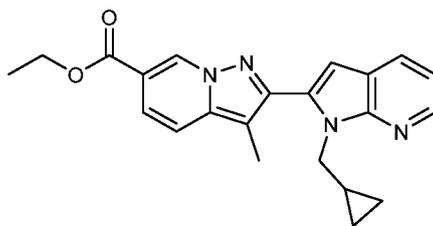
2-(1-(Циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-6-(этоксикарбонил)пиразоло[1,5-a]пиридин-3-карбоновая кислота



Раствор промежуточного соединения 63A (300 мг, 0,651 ммоль) в DCM (3 мл) и TFA (0,5 мл) перемешивали в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре с получением бледно-розового соединения, которое сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 76%). Неочищенное соединение использовали на следующих стадиях без дополнительной очистки. LC-MS m/z: 405,2 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 63C

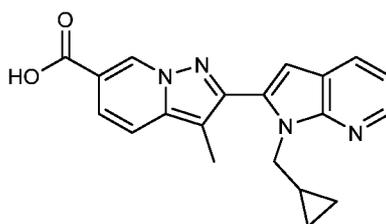
Этил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 63C получали аналогично методике получения промежуточного соединения 1C в виде твердого вещества бледно-желтого цвета (120 мг, 65%). LC-MS m/z: 375,1 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.27-9.22 (m, 1H), 8.35-8.31 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.62 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.59 (d, J=7.0 Гц, 2H), 4.40-4.34 (m, 2H), 2.48-2.45 (m, 3H), 1.37 (t, J=7.0 Гц, 3H), 1.29 -1.19 (m, 1H), 0.35-0.24 (m, 4H).

Промежуточное соединение 63D

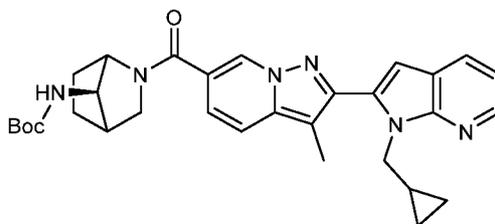
2-(1-(Циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 63D получали аналогично методике получения промежуточного соединения 1D в виде грязно-белого твердого вещества (110 мг, 99%). LC-MS m/z: 347 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 63E

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



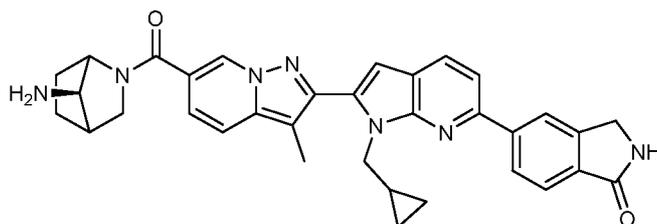
Промежуточное соединение 63E получали аналогично методике получения промежуточного соединения 1E (70 мг, 90%). LC-MS m/z: 541,3 [M+H]⁺.

Пример 63

Соединение по примеру 63 получали аналогично методике получения соединения по примеру 1 (9,0 мг, 15%). LC-MS m/z: 441,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,570 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.94-8.78 (m, 1H), 8.32 (d, J=4.6 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.1, 7.7 Гц, 1H), 7.85-7.75 (m, 1H), 7.39-7.24 (m, 1H), 7.16 (dd, J=4.5, 7.7 Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.56 (br d, J=7.1 Гц, 2H), 3.93-3.90 (m, 1H), 3.77-3.68 (m, 1H), 3.65-3.46 (m, 2H), 3.32-3.06 (m, 2H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.48-2.36 (m, 3H), 2.02-1.84 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.54-1.37 (m, 1H), 1.30-1.13 (m, 1H), 0.31-0.19 (m, 4H).

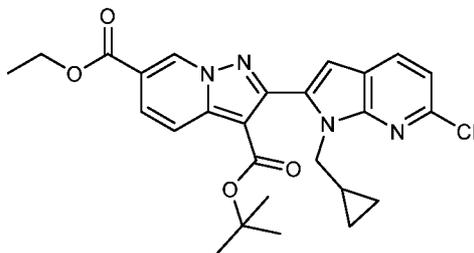
Пример 64

5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 64А

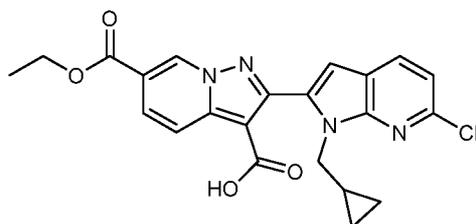
3-(трет-Бутил)-6-этил 2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат



Промежуточное соединение 64А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2А (2 г, 30%). LC-MS m/z: 495,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64В

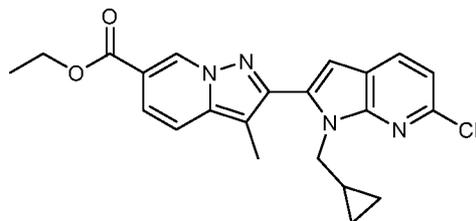
2-(6-Хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-6-(этоксикарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 64В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2В (1,5 г, 85%). LC-MS m/z: 441,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64С

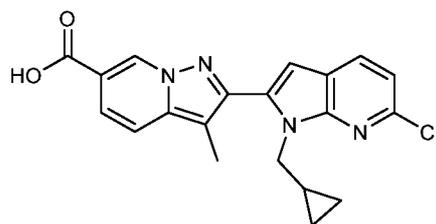
Этил-2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 64С получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2С (240 мг, 0,05 ммоль, 86%). LC-MS m/z: 409,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64D

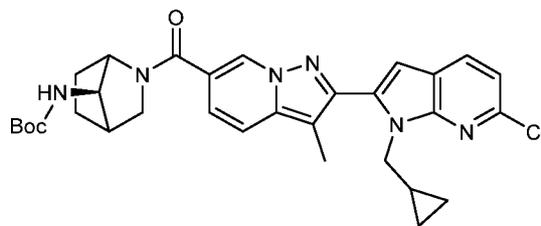
2-(6-Хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 63D получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2D (900 мг, 88%). LC-MS m/z: 381,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64Е

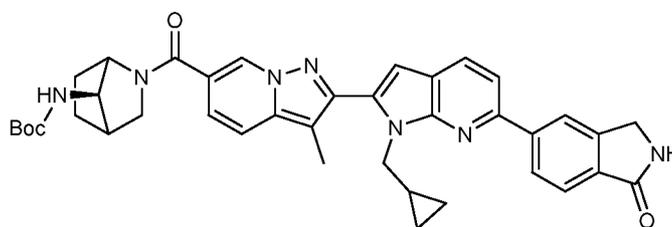
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Промежуточное соединение 64E получали аналогично методике получения промежуточного соединения 2E (1,2 г, 88%). LC-MS m/z: 575,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64F

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат

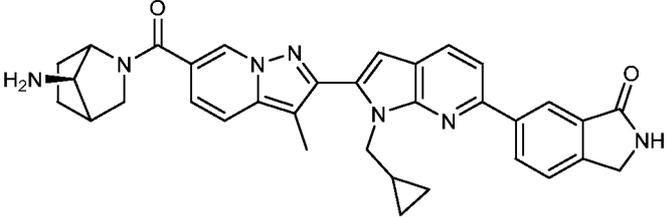
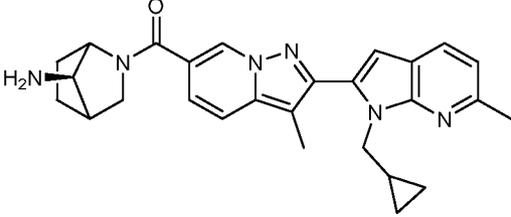
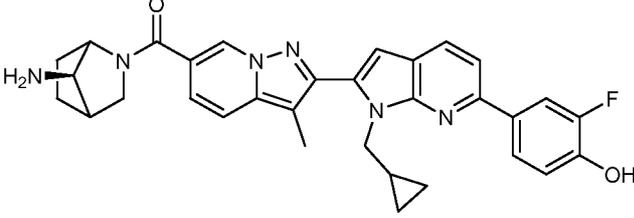


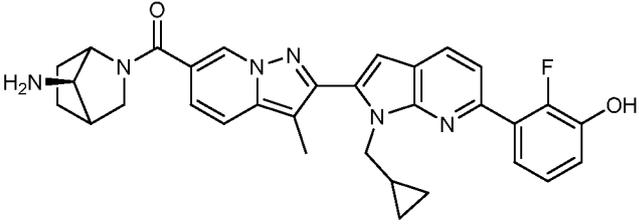
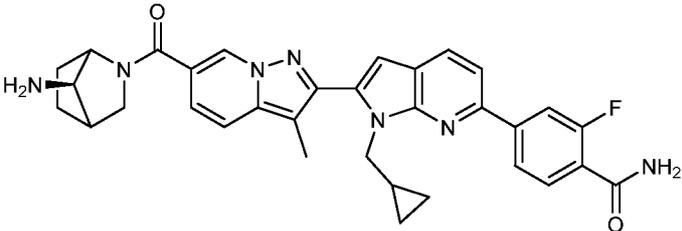
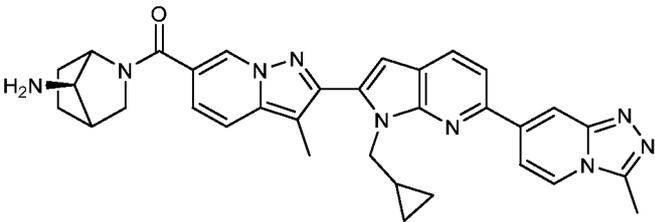
Промежуточное соединение 63F получали аналогично методике получения промежуточного соединения 3A (50 мг, 61%). LC-MS m/z: 672,4 [M+H]⁺.

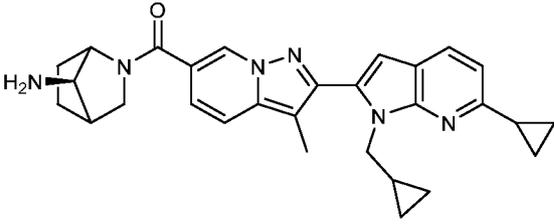
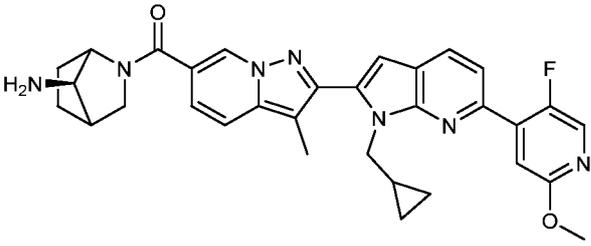
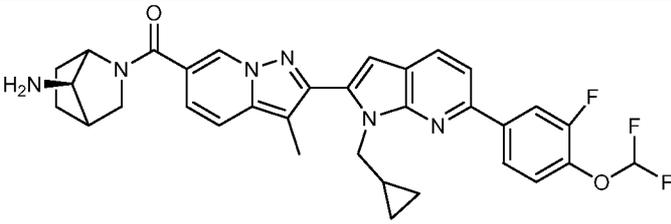
Пример 64

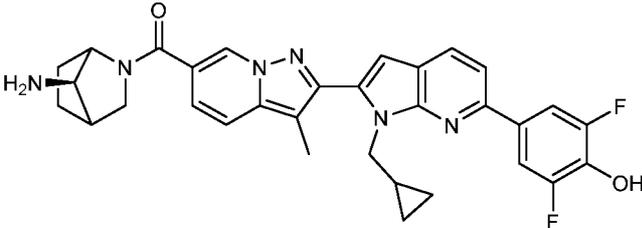
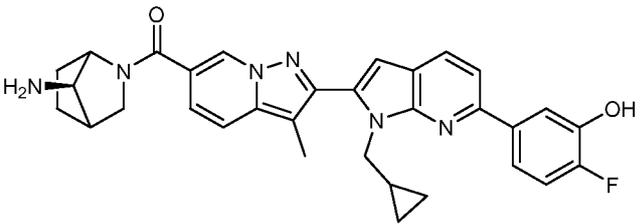
Соединение по примеру 64 получали аналогично методике получения соединения по примеру 3 (8,88 мг, 17%). LC-MS m/z: 672,4 [M+H]⁺. Время удерживания HPLC: 5,956 мин (Метод C). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.01 - 8.88 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.8 Гц, 1H), 8.18 (d, J=8.0 Гц, 1H), 8.12-7.91 (m, 3H), 7.90-7.77 (m, 2H), 7.40-7.28 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.69 (br d, J=6.0 Гц, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.25 (br s, 1H), 3.82 (br dd, J=3.0, 9.5 Гц, 1H), 3.71-3.51 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 1H), 3.19-3.07 (m, 1H), 2.70-2.53 (m, 1H), 2.46-2.43 (m, 3H), 2.06-1.80 (m, 3H), 1.77-1.60 (m, 1H), 1.34-1.15 (m, 1H), 0.38-0.30 (m, 4H).

Соединения по примерам 65-75 в таблице 9 получали аналогично методике получения соединения по примеру 64 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 64E с соответствующей бороновой кислотой.

Пример	<p>Структура</p> <p>Наименование</p> <p>Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H]⁺; время удерживания HPLC (метод HPLC)</p>
65	 <p>6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпирразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 572,3, 6,015 мин (Метод С)</p>
66	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпирразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 455,3, 5,696 мин (Метод С).</p>
67	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпирразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 551,3, 6,268 мин (Метод С)</p>

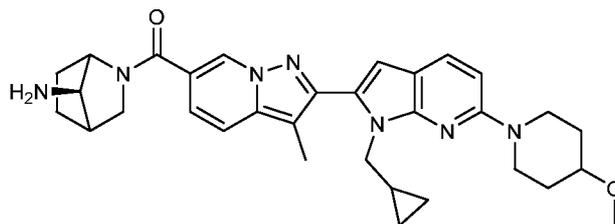
68	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 551,4, 6,502 мин (метод С)</p>
69	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид Аналитические данные: 578,4, 7,954 мин (Метод С)</p>
70	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 572,4, 5,613 мин (метод С)</p>

71	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 481,3, 1,588 мин (Метод F).</p>
72	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(5-фтор-2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 566,3, 1,893 мин (Метод F)</p>
73	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-(дифторметокси)-3-фторфенил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 601,3, 1,987 мин (Метод F).</p>

74	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3,5-дифтор-4-гидроксифенил)-1Н-пирроло [2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 569,3, 1,648 мин (Метод F)</p>
75	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 551,3, 1,639 мин (Метод F)</p>

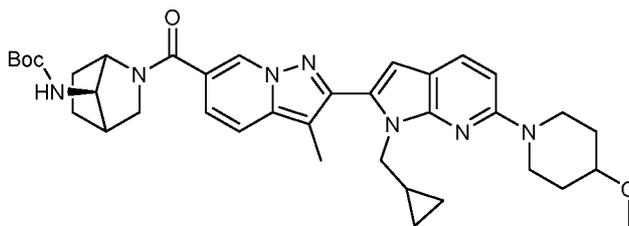
Пример 76

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 76А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Промежуточное соединение 76А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 13А (50 мг, 63%). LC-MS m/z : 654,5 $[M+H]^+$.

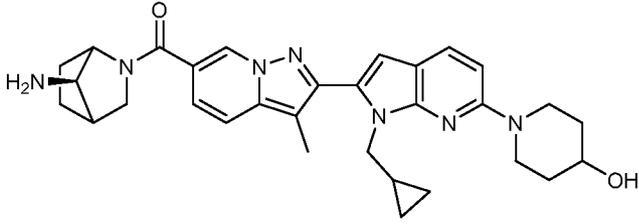
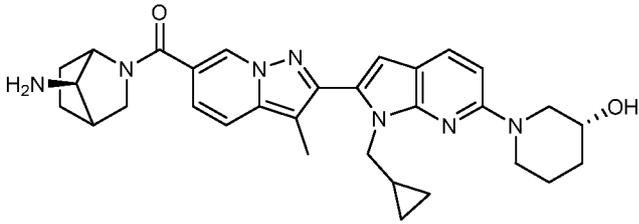
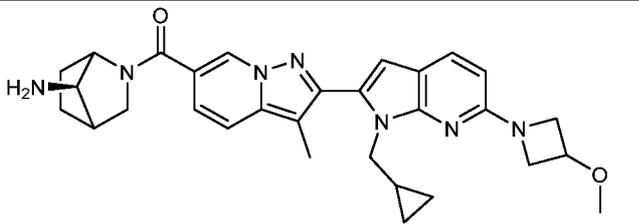
Пример 76

Соединение по примеру 76 получали аналогично методике получения соединения по примеру 13 (9,1 мг, 16%). LC-MS m/z : 554,4 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,994 мин (Метод Е). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.99-8.71 (m, 1H), 8.11-7.93 (m, 2H), 7.87-7.67 (m, 1H), 7.56-7.20 (m, 2H), 6.82-6.72 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.48-4.41 (m, 2H), 4.27-4.20 (m, 1H), 4.09-3.98 (m, 3H), 3.65-3.54 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.26-3.22 (m, 3H), 3.24-3.16 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.02-1.84 (m, 5H), 1.76-1.61 (m, 1H), 1.54-1.41 (m, 2H), 1.27-1.24 (m, 1H), 0.39-0.22 (m, 4H).

Соединения по примерам 77-79 в таблице 10 получали аналогично методике получения соединения по примеру 76 путем сочетания Бухвальда промежуточного соединения 64Е с соответствующими аминами.

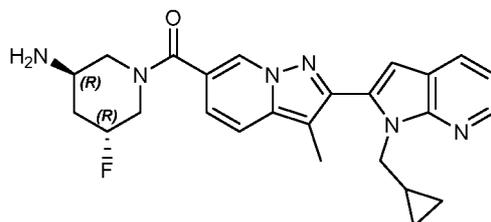
Таблица 10

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (метод HPLC)

77	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 540,4, 1,078 мин (Метод F).</p>
78	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 540,4, 1,235 мин (Метод F).</p>
79	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 526,4, 1,393 мин (Метод F).</p>

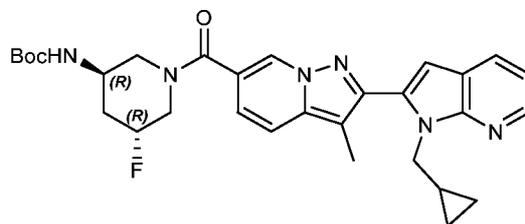
Пример 80

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 80А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



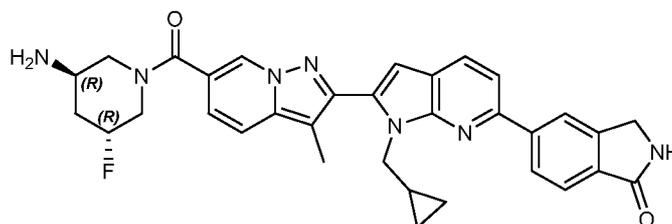
Промежуточное соединение 80А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 14А (50 мг, 63%). LC-MS m/z: 547,3 [M+H]⁺.

Пример 80

Соединение по примеру 80 получали аналогично методике получения соединения по примеру 14 (21,2 мг, 43%). LC-MS m/z: 447,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.79 (s, 1H), 8.33 (dd, J=1.6, 4.8 Гц, 1H), 8.05 (dd, J=1.5, 7.8 Гц, 1H), 7.82 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.23 (dd, J=1.2, 9.3 Гц, 1H), 7.16 (dd, J=4.6, 7.8 Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.04-4.80 (m, 1H), 4.55 (d, J=7.1 Гц, 3H), 3.91 (s, 2H), 3.03-2.95 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 1H), 1.29-1.15 (m, 1H), 0.34-0.21 (m, 4H).

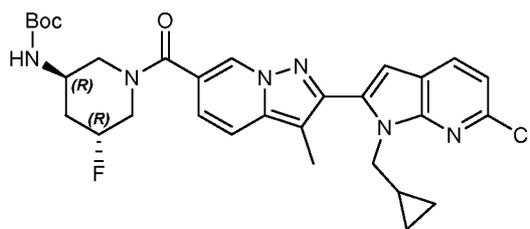
Пример 81

5-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 81А

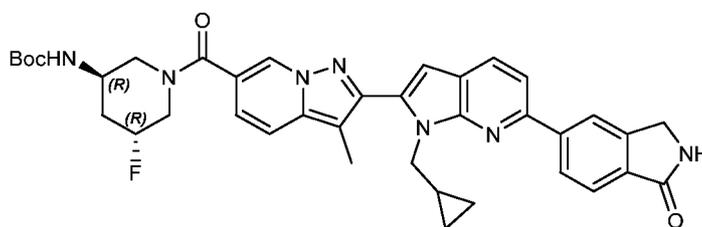
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 81А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 15А (600 мг, 79%). LC-MS m/z : 581,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 81В

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



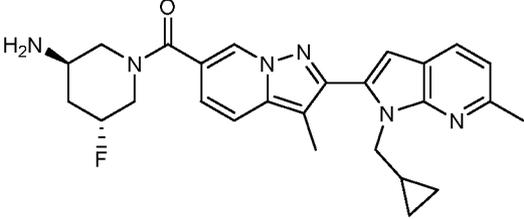
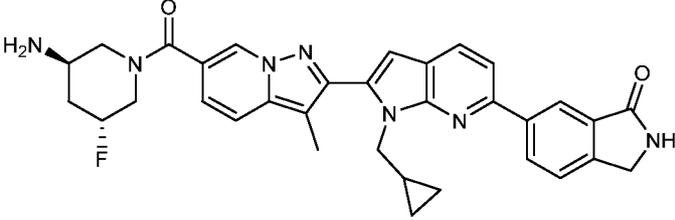
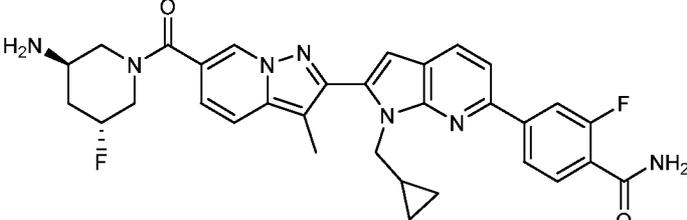
Промежуточное соединение 81В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 16А (50 мг, 61%). LC-MS m/z : 678,4 $[M+H]^+$.

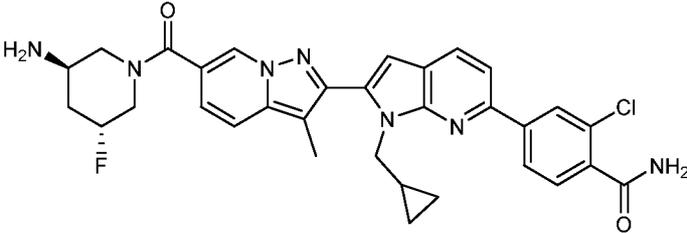
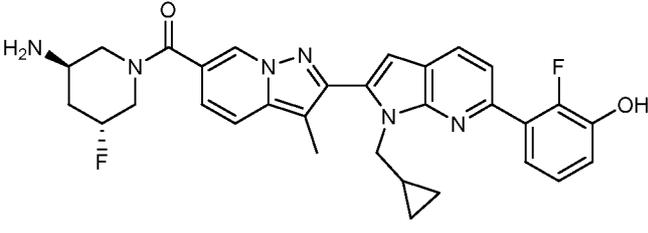
Пример 81

Соединение по примеру 81 получали аналогично методике получения соединения по примеру 16 (7,1 мг). LC-MS m/z : 578,4 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,576 мин (Метод E). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.86-8.77 (m, 1H), 8.66-8.56 (m, 1H), 8.42-8.28 (m, 2H), 8.17 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.24 (d, $J=8.4$ Гц, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.08-4.82 (m, 1H), 4.73-4.59 (m, 2H), 4.56-4.38 (m, 2H), 4.22-4.12 (m, 1H), 4.12-3.85 (m, 1H), 3.09-2.95 (m, 2H), 2.48-2.38 (m, 3H), 2.24-2.11 (m, 1H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.68-1.42 (m, 1H), 1.39-1.14 (m, 1H), 0.37-0.30 (m, 4H).

Соединения по примерам 82-86 в таблице 11 получали аналогично методике получения соединения по примеру 81 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 81А с соответствующей бороновой кислотой.

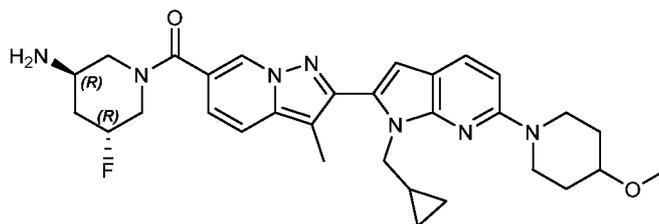
Таблица 11

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (метод HPLC)
82	 <p data-bbox="363 719 1342 864">((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="363 887 1070 920">Аналитические данные: 461,4, 1,129 мин (Метод F).</p>
83	 <p data-bbox="363 1189 1238 1335">6-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p data-bbox="363 1357 1070 1391">Аналитические данные: 578,3, 1,440 мин (Метод F).</p>
84	 <p data-bbox="363 1671 1246 1816">4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p data-bbox="363 1839 1066 1872">Аналитические данные: 584,3, 1,623 мин (Метод F)</p>

85	 <p>4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-хлорбензамид Аналитические данные: 600,3, 1,454 мин (Метод F)</p>
86	 <p>((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 557,4, 1,603 мин (Метод F)</p>

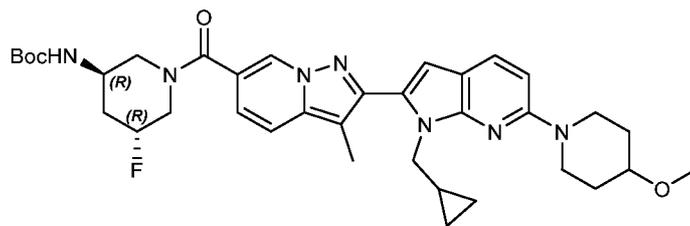
Пример 87

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 87А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил))-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



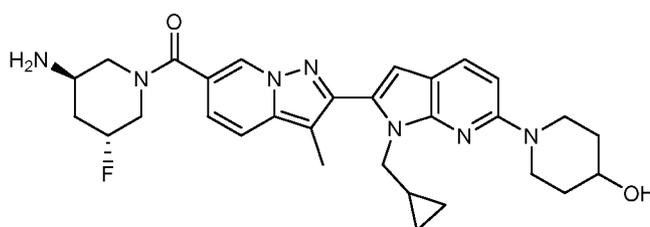
Промежуточное соединение 87A получали аналогично методике получения промежуточного соединения 13A (60 мг, 75%). LC-MS m/z : 660,5 $[M+H]^+$.

Пример 87

Соединение по примеру 87 получали аналогично методике получения соединения по примеру 13 (5 мг, 9%). LC-MS m/z : 560,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.72 (s, 1H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.22-7.14 (m, 1H), 6.75 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.10-4.80 (m, 1H), 4.46-4.38 (m, 3H), 4.06-3.97 (m, 4H), 3.28-3.30 (m, 5H), 3.22-3.18 (m, 2H), 2.98-2.93 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 3H), 1.51-1.42 (m, 3H), 1.32-1.09 (m, 1H), 0.96-0.84 (m, 1H), 0.31 (d, $J=6.6$ Гц, 4H).

Пример 88

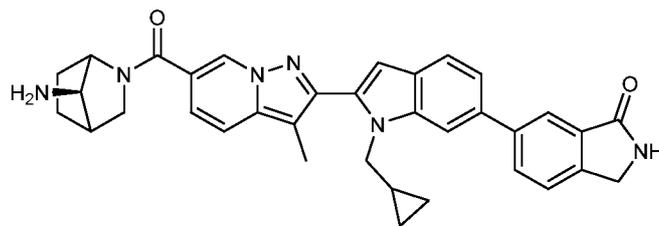
((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Соединение по примеру 88 получали аналогично методике получения соединения по примеру 87 путем реакции сочетания Бухвальда промежуточного соединения 81A с соответствующим амином. LC-MS m/z : 546,3 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,573 мин (Метод F).

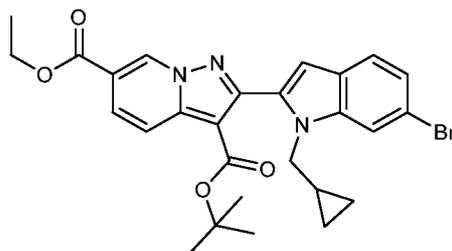
Пример 89

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 89А

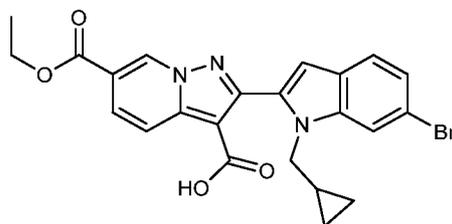
3-(трет-Бутил)-6-этил 2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3,6-дикарбоксилат



Промежуточное соединение 89А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23А в виде бледно-коричневого стекловидного твердого вещества (300 мг, 26%). LC-MS m/z: 538,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 89В

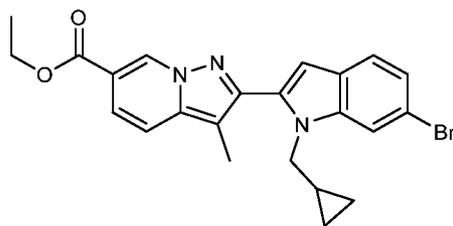
2-(6-Бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-6-(этоксикарбонил)пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 89В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23В в виде бледно-желтого сиропа (300 мг, 99%). LC-MS m/z: 484,0 [M+2H]⁺.

Промежуточное соединение 89С

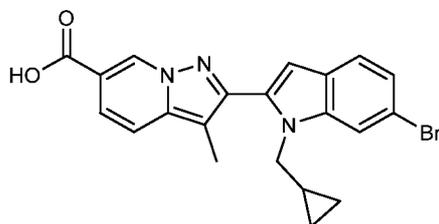
Этил-2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 89С получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23С (250 мг, 89%). LC-MS m/z: 454,1 [M+2H]⁺.

Промежуточное соединение 89D

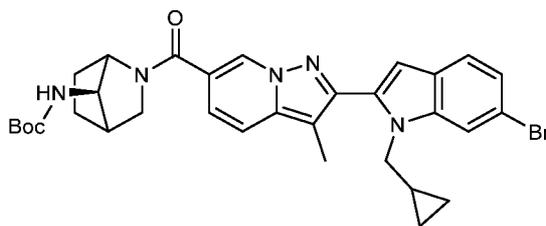
2-(6-Бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 89D получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23D в виде коричневого сиропа (230 мг, 98%). LC-MS m/z: 426.3 [M+2H]⁺.

Промежуточное соединение 89E

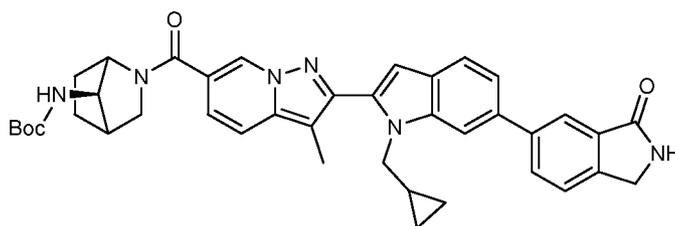
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Промежуточное соединение 89E получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23E в виде стекловидного твердого вещества (180 мг, 54%). LC-MS m/z: 620,3 [M+2H]⁺.

Промежуточное соединение 89F

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



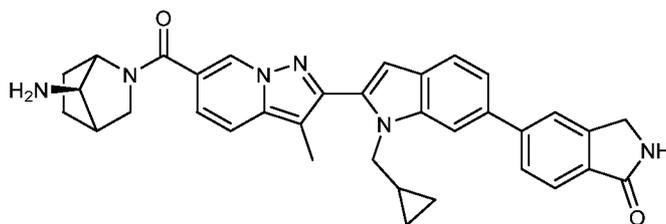
Промежуточное соединение 89F получали аналогично методике получения промежуточного соединения 23F в виде белого твердого вещества (40 мг, 53%). LC-MS m/z: 671.5 [M+H]⁺.

Пример 89

Соединение по примеру 89 получали аналогично методике получения соединения по примеру 23 в виде белого твердого вещества (4 мг, 11%). LC-MS m/z: 571,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm: 8.82 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (dd, J=1.8, 7.8 Гц, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.57-7.42 (m, 1H), 7.40-7.22 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.07-4.88 (m, 1H), 4.83-4.80 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.56-4.50 (m, 4H), 4.35 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.85-3.58 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 1H), 3.34 (br, d, J=6.0 Гц, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 3H), 2.40 (br, s, 1H), 2.34 (br, s, 1H), 2.13-1.89 (m, 3H), 1.71-1.48 (m, 1H), 1.42-1.24 (m, 1H), 1.24-1.11 (m, 1H), 0.41-0.30 (m, 2H), 0.18-0.08 (m, 2H).

Пример 90

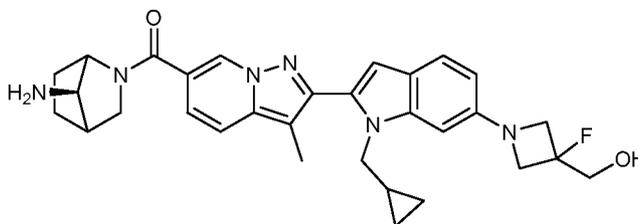
5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Соединение по примеру 90 получали аналогично методике получения соединения по примеру 89 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 89Е с соответствующей бороновой кислотой. LC-MS m/z: 571,3 [M+H]⁺, Время удерживания LC-MS: 7,662 мин (Метод С).

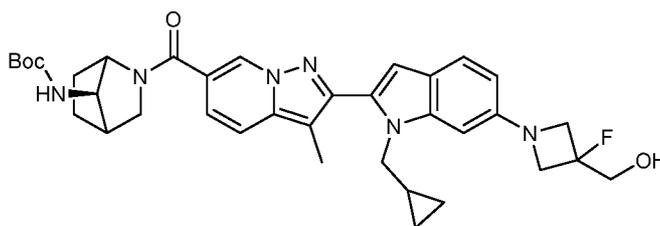
Пример 91

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил))-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 91А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-3-(гидроксиметил)азетидин-1-ил))-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



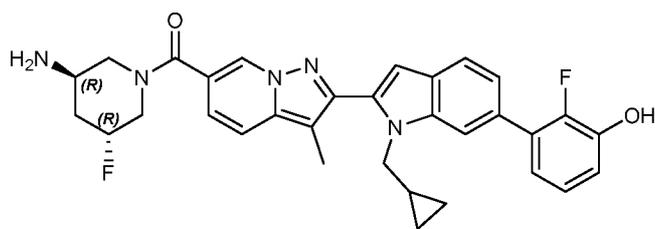
Промежуточное соединение 91А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 33А (45 мг, 62%). LC-MS m/z: 643,5 [M+H]⁺.

Пример 91

Соединение по примеру 91 получали аналогично методике получения соединения по примеру 33 (9 мг, 7%). LC-MS m/z: 543,4 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,285 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.74 (br, d, J=2.0 Гц, 1H), 7.77-7.66 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.34-7.14 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45-6.35 (m, 1H), 5.37-5.27 (m, 1H), 4.48-4.36 (m, 2H), 4.11-3.98 (m, 3H), 3.90-3.73 (m, 5H), 2.39 (s, 3H), 2.03-1.80 (m, 4H), 1.58 -1.45 (m, 2H), 1.38-1.07 (m, 3H), 0.34-0.23 (m, 2H), 0.20-0.05 (m, 2H).

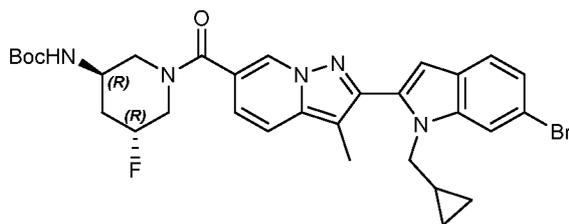
Пример 92

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 92А

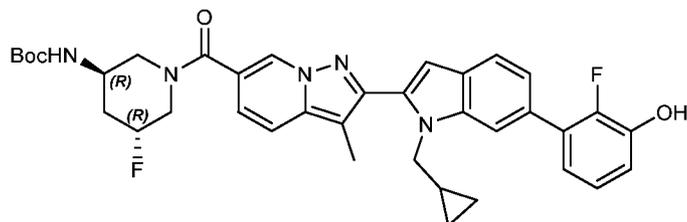
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 92А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 29А (300 мг, 41%). LC-MS m/z : 657,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 92В

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 92В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 29В (50 мг, 68%). LC-MS m/z : 557,4 $[M+H]^+$.

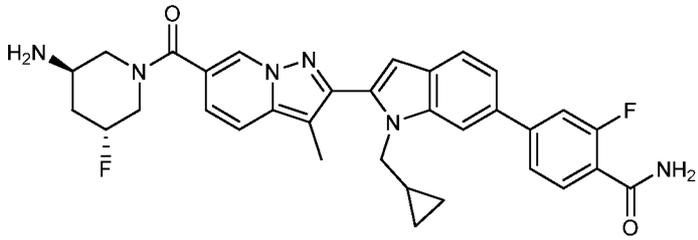
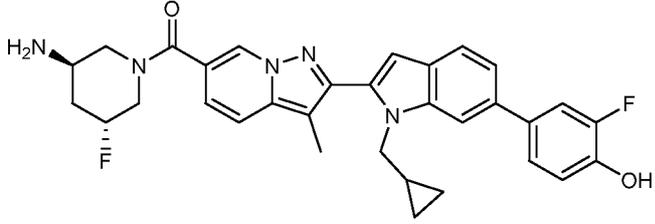
Пример 92

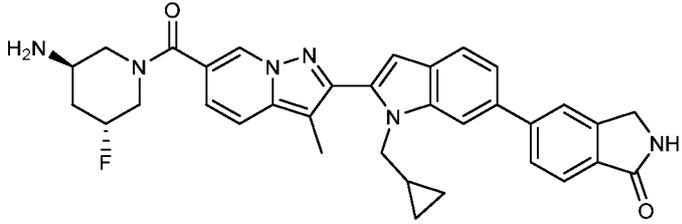
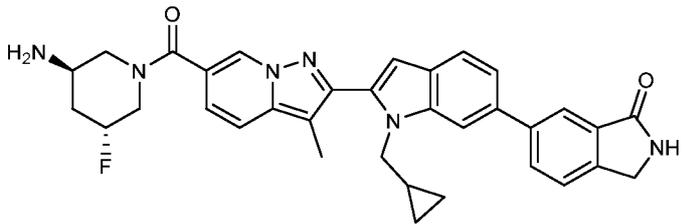
Соединение по примеру 92 получали аналогично методике получения соединения по примеру 29 (16,3 мг). LC-MS m/z : 556,3 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,843 мин (метод E). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 9.93-9.83 (m, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.11-7.89 (m, 1H), 7.83 (d, $J=9.3$ Гц, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.30-7.18 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.11-4.93 (m, 1H), 4.54-4.40 (m, 3H),

3.28-3.20 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.42- 2.35 (m, 2H), 1.97-1.75 (m, 1H), 1.19 -1.07 (m, 1H), 0.36-0.27 (m, 2H), 0.25-0.13 (m, 2H).

Соединения по примерам 93-96 в таблице 12 получали аналогично методике получения соединения по примеру 92 путем реакции сочетания Сузуки промежуточного соединения 92А с соответствующей бороновой кислотой.

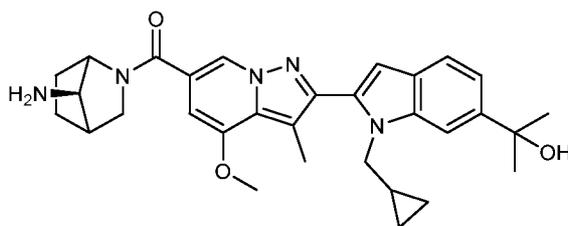
Таблица 12

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (метод HPLC)
93	 <p>4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 583,3, 1,530 мин (Метод F).</p>
94	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 556,3, 1,668 мин (Метод F)</p>

95	 <p>5-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 577,4, 1,460 мин (Метод F)</p>
96	 <p>6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 577,3, 7,422 мин (Метод F)</p>

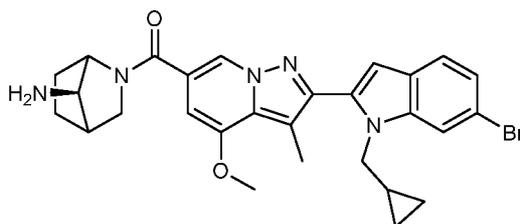
Пример 97

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 97А

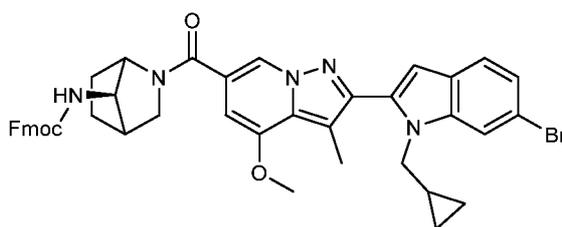
((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



TFA (0,3 мл, 3,89 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 23E (200 мг, 0,308 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (180 мг, 100%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 548 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 97B

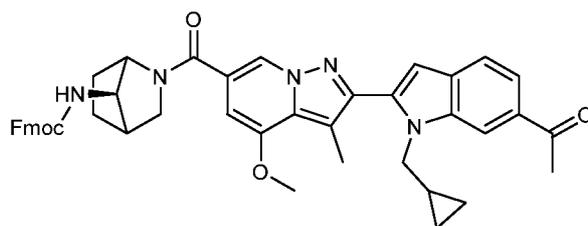
(9H-Флуорен-9-ил)метил-((7R)-2-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Бикарбонат натрия (115 мг, 1,367 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 97A (250 мг, 0,456 ммоль) в смеси растворителей диоксана (1 мл) и воды (1 мл) с последующим добавлением (9H-флуорен-9-ил)метилкарбонхлоридат (118 мг, 0,456 ммоль). Реакционную смесь разбавляли DCM и перемешивали в течение примерно 5 мин. Органический слой отделяли и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали на колонке с силикагелем (элюирование 0-60% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 20%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 772,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 97C

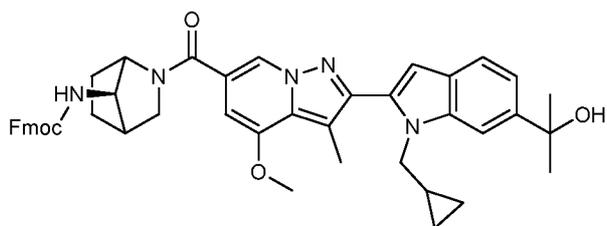
(9H-Флуорен-9-ил)метил-((7R)-2-(2-(6-ацетил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Трибутил(1-этоксивинил)станнан (46,9 мг, 0,130 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (9,11 мг, 0,013 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 97В (100 мг, 0,130 ммоль) в толуоле (3 м) в флакон. Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 2 мин, нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 ч, разбавляли минимальным количеством DCM и загружали на колонку с силикагелем для очистки. Элюирование смесью 0-100% EtOAc/петролейный эфир обеспечило получение указанного в заголовке расщепленного эфиром соединения (70 мг, 74%) в виде бесцветного сиропа. LC-MS m/z: 734,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 97D

(9H-Флуорен-9-ил)метил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Бромид метилмагния (0,127 мл, 0,382 ммоль, 3 М в THF) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 97С (70 мг, 0,095 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, гасили насыщенным раствором NH_4Cl при 0°C, экстрагировали EtOAc, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Очистка препаративной HPLC неочищенного соединения обеспечила получение указанного в заголовке соединения (40 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 750,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

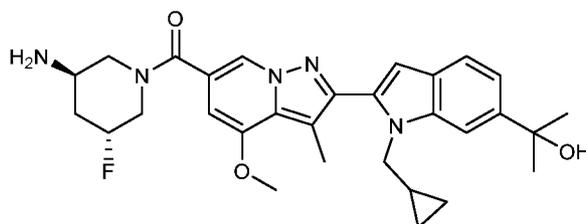
Пример 97

Пиперидин (10,56 мкл, 0,107 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 97D (40 мг, 0,053 ммоль) в DCM. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов и концентрировали с получением неочищенного соединения в виде грязно-белого твердого вещества. Очистка препаративной HPLC обеспечила получение указанного в заголовке соединения. Очищенное соединение дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке

соединения (3 мг, 10%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 534,4 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 6,983 (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 8.33 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.24 (dd, $J=1.5, 8.5$ Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.43-4.27 (m, 2H), 4.16-4.00 (m, 4H), 3.76-3.62 (m, 1H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.53-3.41 (m, 1H), 3.30-3.06 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.48-2.34 (m, 1H), 2.18-1.90 (m, 5H), 1.23-1.03 (m, 2H), 1.01-0.81 (m, 1H), 0.37-0.30 (m, 2H), 0.14-0.06 (m, 2H).

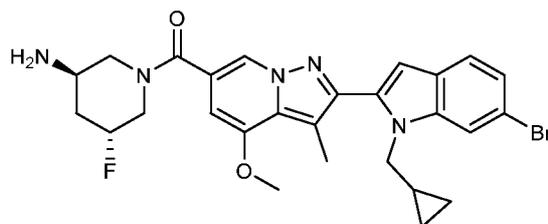
Пример 98

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 98А

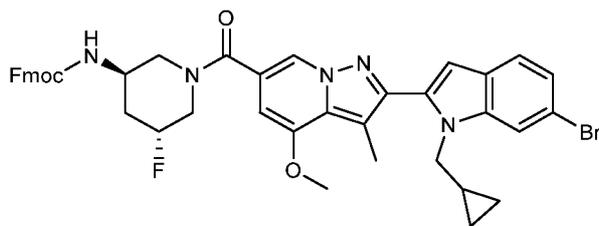
((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 98А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97А (70 мг, 100%). LCMS m/z : 778,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 98В

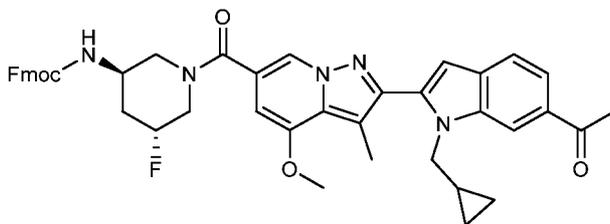
(9H-Флуорен-9-ил)метил-((3R,5R)-1-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 98В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97В (65 мг, 66%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 778,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 98С

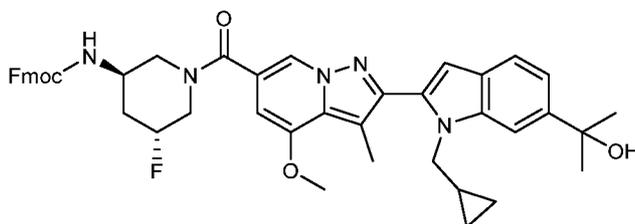
(9Н-Флуорен-9-ил)метил-((3R,5R)-1-(2-(6-ацетил-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 98С получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97С (неочищенное 70 мг) в виде черного сиропа. LC-MS m/z : 740,4 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 98D

(9Н-Флуорен-9-ил)метил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



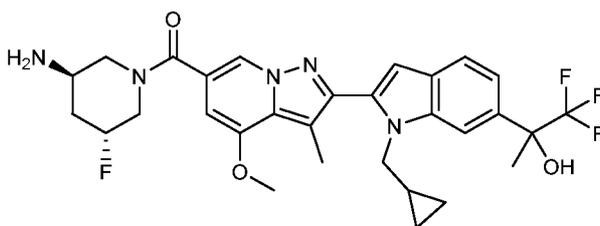
Промежуточное соединение 98D получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97D (30 мг, 42%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LC-MS m/z : 756,2 $[M+H]^+$.

Пример 98

Соединение по примеру 98 получали аналогично методике получения соединения по примеру 97 (1,5 мг, 6%) в виде твердого вещества бледно-желтого цвета. LC-MS m/z : 534,2 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 6,983 мин (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.34 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.52 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.19 (dd, $J=1.3, 8.3$ Гц, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.01-4.93 (m, 2H), 4.35 (br d, $J=6.5$ Гц, 3H), 3.97 (s, 4H), 3.26-3.09 (m, 1H), 3.08-2.82 (m, 2H), 2.62 (m, 3H), 2.43-2.25 (m, 2H), 2.24-1.99 (m, 1H), 1.51 (s, 6H), 1.17-1.05 (m, 1H), 0.33-0.28 (m, 2H), 0.17-0.12 (m, 2H).

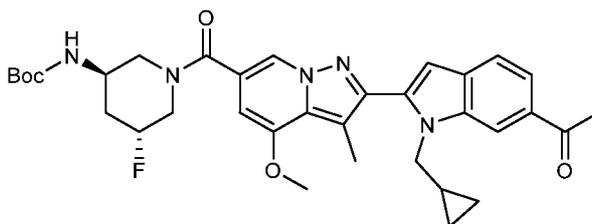
Пример 99

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 99А

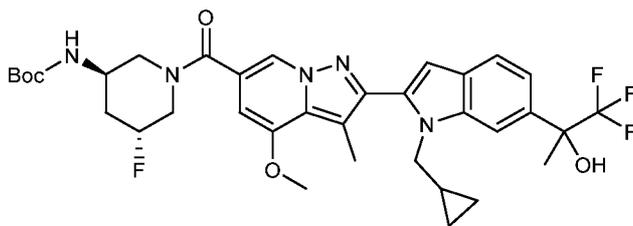
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-ацетил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 99А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97С (200 мг, 66%) в виде стекловидного твердого вещества. LC-MS m/z : 618,4 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 99В

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил))-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



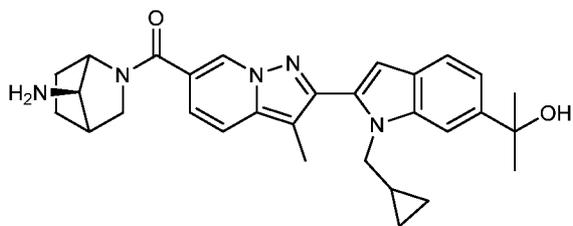
Триметил(трифторметил)силан (0,142 мл, 0,283 ммоль, 2 М в THF) добавляли к раствору промежуточного соединения 99А (35 мг, 0,057 ммоль) в DME (0,5 мл) в 8-мл флаконе из химического стекла с последующим добавлением фторида цезия (1 мг, 6,58 мкмоль) на стенки флакона. Флакон закрывали и содержимое смешивали, перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (30 мг, 70%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 760 $[M+H]^+$.

Пример 99

2,6-Лутидин (0,018 мл, 0,158 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 99В (30 мг, 0,039 ммоль) в DCM (1 мл), и реакционную смесь охлаждали до 0°C, после чего добавляли TMS-OTf (0,014 мл, 0,079 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут и добавляли дополнительные 28 мкл TMS-OTf. Содержимому давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 30 минут, гасили добавлением 10% раствора NaHCO₃ и выдерживали в течение выходных. Смесь экстрагировали EtOAc (4×10 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали в вакууме и неочищенное соединение очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенное соединение дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, 10%). LC-MS m/z : 588 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,889 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.39 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.30 (br, d, J=8.3 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.10-4.92 (m, 1H), 4.41-4.36 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.80- 3.17 (m, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.30-2.21 (m, 2H), 1.79 (br, s, 3H), 1.31-1.07 (m, 1H), 0.91-0.77 (m, 2H), 0.36-0.24 (m, 2H), 0.16 (br, d, J=5.1 Гц, 2H).

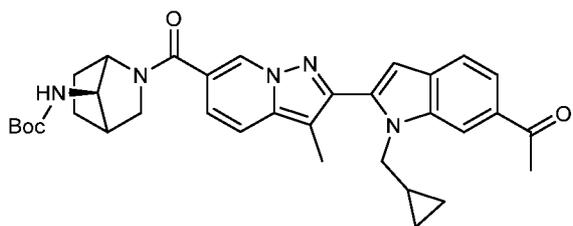
Пример 100

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 100А

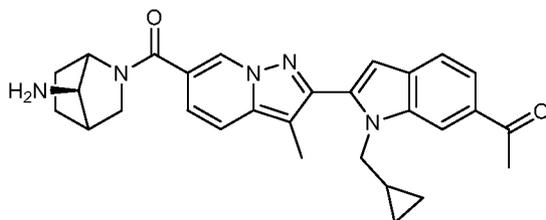
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-ацетил-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Промежуточное соединение 100А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97С (70 мг, 37%). LC-MS m/z: 582,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 100В

1-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)этан-1-он



TFA (9,27 мкл, 0,120 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 100А (70 мг, 0,120 ммоль) в DCM (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (30 мг, 52%). LC-MS m/z: 482,3 [M+H]⁺.

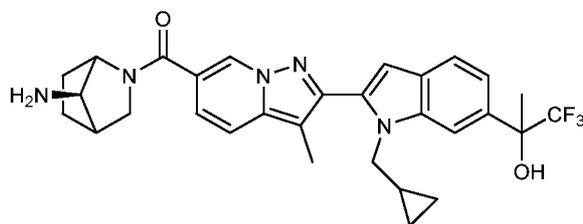
Пример 100

Бромид метилмагния (0,415 мл, 0,415 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 100В (100 мг, 0,208 ммоль) в THF (3 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, давали нагреться до

комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения. Неочищенное соединение очищали препаративной HPLC. Очищенное соединение дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (1,6 мг, 1,5%). LC-MS m/z : 498,4 [M+H]. Время удерживания HPLC: 5,115 мин (Метод C). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 8.73 (s, 1H), 7.74-7.64 (m, 2H), 7.57 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.31 (dd, $J=1.0, 9.0$ Гц, 1H), 7.24 (d, $J=8.6$ Гц, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.42 (d, $J=6.5$ Гц, 2H), 4.33 (br s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.84-3.58 (m, 1H), 3.49 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.14 (d, $J=1.5$ Гц, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.40-2.30 (m, 1H), 2.21 (s, 1H), 2.14-2.01 (m, 2H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.64 (s, 7H), 1.29 (s, 6H), 1.18-1.09 (m, 1H), 0.36-0.28 (m, 2H), 0.10 (s, 2H).

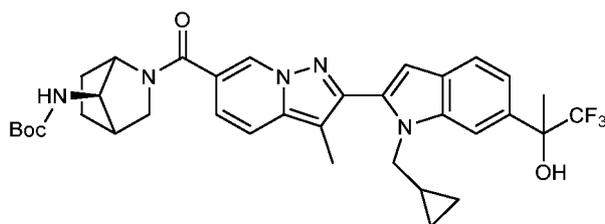
Пример 101

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 101А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Me_3SiCF_3 (430 мкл, 0,860 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 100А (50 мг, 0,086 ммоль) в THF (1 мл) при -78°C с последующим медленным добавлением TBAF (215 мкл, 0,430 ммоль). Реакционной

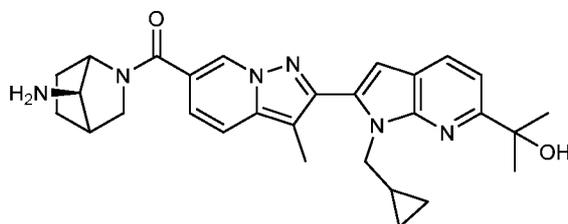
смеси давали нагреться до комнатной температуры, перемешивали в течение 3 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (30 мг, 54%). LC-MS m/z: 652,3 [M+H]⁺.

Пример 101

HCl (1 мл, 4 М в диоксане) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 101А (40 мг, 0,061 ммоль) в диоксане (0,5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, концентрировали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (8,6 мг, 23%). LC-MS m/z: 552,3 [M+H]. Время удерживания HPLC: 6,316 мин (Метод С). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ ppm: 8.80 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73-7.59 (m, 2H), 7.36-7.29 (m, 2H), 6.76 (s, 1H), 5.05-4.88 (m, 1H), 4.43 (d, *J*=6.5 Гц, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.29-3.20 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 2.31 (br s, 1H), 2.14-1.87 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.74-1.52 (m, 3H), 1.46-1.24 (m, 3H), 1.14-1.07 (m, 1H), 1.02 (t, *J*=7.5 Гц, 3H), 0.90 (s, 1H), 0.36-0.28 (m, 2H), 0.15-0.03 (m, 2H).

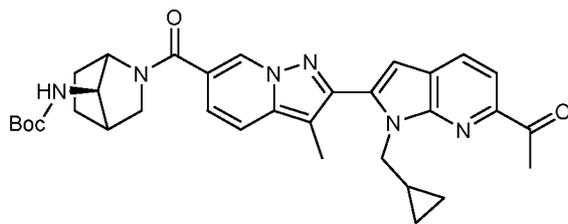
Пример 102

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 102А

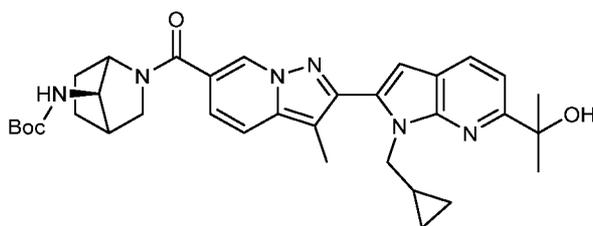
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-ацетил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Промежуточное соединение 102A получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97C (150 мг, 74%). LC-MS m/z: 583,34 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 102B

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



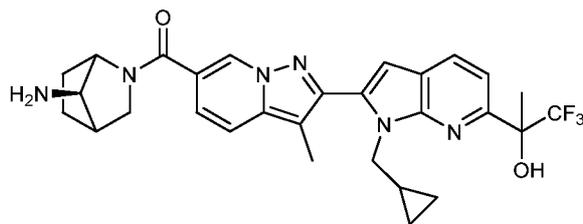
Промежуточное соединение 102B получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97D (70 мг, 68%) LC-MS m/z: 599,4 [M+H]⁺.

Пример 102

Соединение по примеру 102 получали аналогично методике получения соединения по примеру 1 (12,7 мг, 22%) LC-MS m/z: 499,4 [M+H]⁺. Время удерживания HPLC: 5,846 мин (Метод C). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.14-8.85 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.93-7.79 (m, 1H), 7.54 (d, J=8.5 Гц, 1H), 7.48-7.27 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.71-4.47 (m, 2H), 4.36-4.21 (m, 1H), 3.92-3.78 (m, 1H), 3.69-3.56 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.52-2.31 (m, 6H), 2.15-1.83 (m, 4H), 1.78-1.70 (m, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.39-1.14 (m, 1H), 0.43-0.34 (m, 4H).

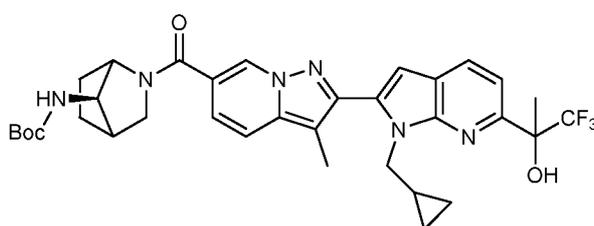
Пример 103

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанол



Промежуточное соединение 103А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



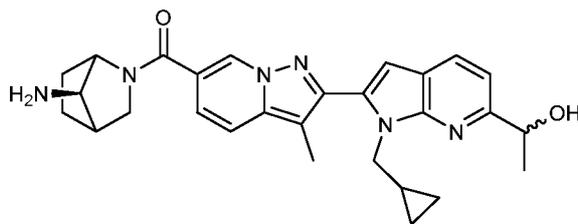
Промежуточное соединение 103А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 101А (50 мг, 45%). LC-MS m/z : 653,4 $[M+H]^+$.

Пример 103

Соединение по примеру 103 получали аналогично методике получения соединения по примеру 101 (1,9 мг, 3%) LC-MS m/z : 553,4 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 6,865 мин (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 9.00-8.80 (m, 1H), 8.10 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.39 (br s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.96-4.91 (m, 1H), 4.61 (dd, $J=7.0, 3.5$ Гц, 2H), 4.48-4.33 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 2.72 – 2.84 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.01 (br s, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.49-1.22 (m, 2H), 1.18 (br s, 1H), 0.35-0.12 (m, 4H).

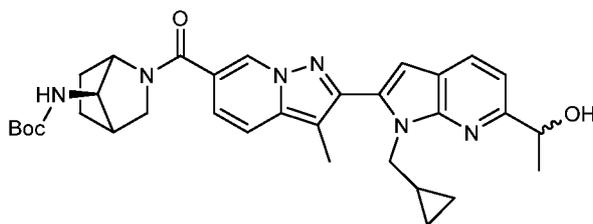
Пример 104

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанол



Промежуточное соединение 104А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-гидроксиэтил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



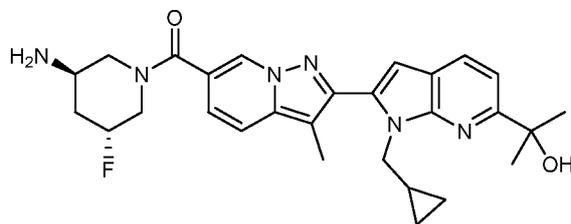
Боргидрид натрия (4,54 мг, 0,120 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 102А (70 мг, 0,120 ммоль) в метаноле. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (40 мг, 57%). LC-MS m/z : 585,4 $[M+H]^+$.

Пример 104

Соединение по примеру 104 получали аналогично методике получения соединения по примеру 1 (5,6 мг, 10%). LC-MS m/z : 485,4 $[M+H]^+$; Время удерживания HPLC: 7,898 мин (Метод С). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 8.89-8.83 (br, s, 1H), 8.03 (d, $J=8.5$ Гц, 1H), 7.75 (br, s, 1H), 7.37 (br, s, 1H), 7.31 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.10-4.92 (m, 1H), 4.74 (br, s, 1H), 4.60 (d, $J=7.0$ Гц, 1H), 4.44 (br, s, 1H), 3.92 (br, d, $J=6.5$ Гц, 1H), 3.77 (br, s, 1H), 3.67 (br, s, 1H), 3.58-3.38 (m, 1H), 2.87-2.63 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.21 (br, s, 1H), 1.87-2.02 (br, s, 2H), 1.64-1.53 (m, 3H), 1.42-1.24 (m, 2H), 1.24-1.06 (m, 1H), 0.34-0.18 (m, 4H).

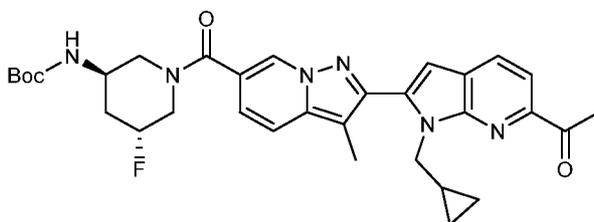
Пример 105

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 105А

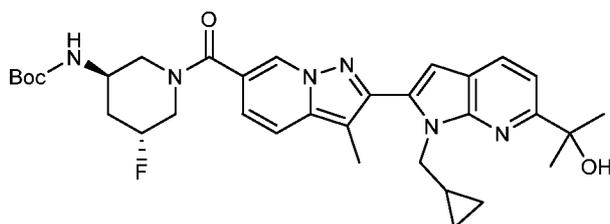
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-ацетил-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 105А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97С (400 мг, 79%). LC-MS: 589,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 105В

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил))-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 105В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 97D (30 мг, 29%). LC-MS m/z: 605,3 [M+H]⁺.

Пример 105

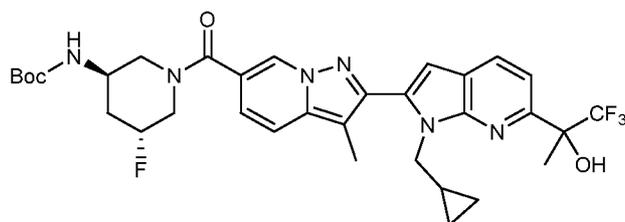
Соединение по примеру 105 получали аналогично методике получения соединения по примеру 1 (14 мг, 20%). LC-MS m/z: 505,4 [M+H]⁺; время удерживания

HPLC: 7,101 мин (Метод С). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 8.74 (t, $J=1.3$ Гц, 1H), 8.01 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.75 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.42 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.28 (dd, $J=1.5$, 9.0 Гц, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.06-5.01 (m, 1H), 4.98-4.88 (m, 1H), 4.84-4.73 (m, 2H), 4.57 (d, $J=6.5$ Гц, 3H), 4.51 (br d, $J=3.5$ Гц, 1H), 4.47-4.20 (m, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.55-3.36 (m, 3H), 3.31-3.28 (m, 1H), 3.18-3.14 (m, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.83-1.64 (m, 8H), 1.39 -1.28 (m, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H), 0.93 (d, $J=6.5$ Гц, 1H), 0.36-0.25 (m, 4H)

Примеры 106 и 107

Промежуточные соединения 106А и 107А

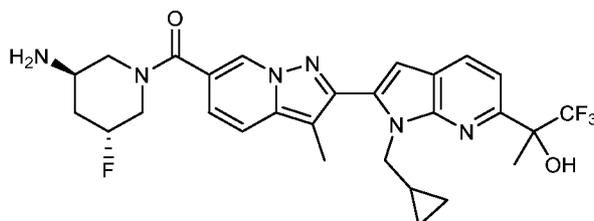
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточные соединения 106А и 107А получали аналогично методике получения промежуточного соединения 101А. Оба диастереомера выделяли методом хиральной SFC. Диастереомер-1: (35 мг, 8%). LC-MS m/z : 659,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Диастереомер-2: (35 мг, 8%). LC-MS m/z : 659,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Примеры 106 и 107

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



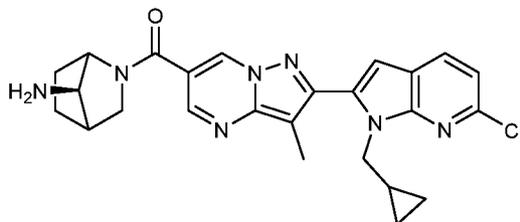
TFA добавляли к диастереомеру 106А (35 мг) в DCM и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляли в вакууме и неочищенный продукт очищали с помощью HPLC. Очищенный продукт

дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением соединения по примеру 106 (30 мг, 94%). LC-MS m/z : 559,27 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 7,046 мин (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 8.79 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.30 (dd, $J=9.0, 1.5$ Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.80-4.88 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 3.72-3.42 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.86 (s, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.39-1.15 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 1H), 0.36-0.26 (m, 4H).

Соединение по примеру 107 получали аналогично методике получения соединения по примеру 106 (21 мг, 66%). LC-MS m/z : 559,27 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 7,048 мин (Метод С). 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 8.79 (s, 1H), 8.10 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.78 (d, $J=9.1$ Гц, 1H), 7.52 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.30 (dd, $J=9.0, 1.5$ Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.80-4.88 (m, 1H), 4.64-4.50 (m, 2H), 3.72-3.42 (m, 2H), 3.11-2.95 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.86 (s, 4H), 1.31 (s, 3H), 1.39-1.15 (m, 1H), 1.24-1.12 (m, 1H), 0.36-0.26 (m, 4H).

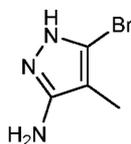
Пример 108

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 108А

5-Бром-4-метил-1H-пиразол-3-амин

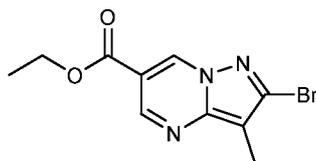


Комплекс диметилсульфида борана (3,04 мл, 32,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил 3-амино-5-бром-1H-пиразол-4-карбоксилата (3,0 г, 12,82 ммоль) в THF (30 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, нагревали до 65°C и перемешивали еще в течение 16 часов, медленно гасили метанолом (5 мл) при комнатной температуре и перемешивали при 65°C в течение 1

часа, летучие соединения удаляли в вакууме, и полученный остаток промывали насыщенным соевым раствором и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,55 г, 68%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 176,0 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 108B

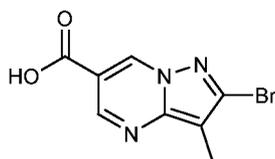
Этил-2-бром-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоксилат



Уксусную кислоту (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 108A (0,8 г, 4,55 ммоль) и этил-2-формил-3-оксипропаноата (0,655 г, 4,55 ммоль) в этаноле (25 мл) при 30°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, выпаривали до сухого состояния, гасили рассолом и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который загружали в колонку с силикагелем (24 г) и очищали с использованием EtOAc в гексане (0-100%) градиентным способом с получением указанного в заголовке соединения (460 мг, 36%). LC-MS m/z: 285,9 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ ppm: 9.2-9.1 (m, 1H), 8.9- 8.8 (m, 1H), 4.5- 4.4 (m, 2H), 2.3 (s, 3H), 1.5-1.4 (m, 3H).

Промежуточное соединение 108C

2-Бром-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбоновая кислота

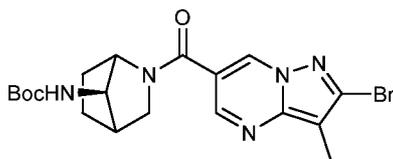


LiOH (388 мг, 16,19 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 108B (460 мг, 1,619 ммоль) в THF (6,00 мл) и метаноле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выпаривали до сухого состояния, подкисляли раствором лимонной кислоты и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде неочищенного продукта (380 мг, 92%). LC-MS m/z : 257.0 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm: 9.21- 9.20 (d, 1H, $J=2.4$ Гц), 8.95- 8.94 (d, 1H, $J=2.8$ Гц), 2.4 (s, 3H).

Промежуточное соединение 108D

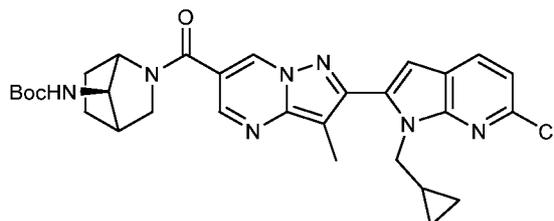
трет-Бутил-((7R)-2-(2-бром-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



NATU (80 мг, 0,211 ммоль) и DIPEA (0,092 мл, 0,527 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 108C (45 мг, 0,176 ммоль), трет-бутил ((7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (44,8 мг, 0,211 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выпаривали до сухого состояния, гасили рассолом и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт загружали в колонку с силикагелем (12 г) и очищали с использованием EtOAc в гексане (0-100%) градиентным способом с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 70%). LC-MS m/z : 396,1 $[M-54]$. 1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm: 8.73-8.72 (d, 1H, $J=2.4$ Гц), 8.70-8.69 (d, 1H, $J=2.8$ Гц), 3.80-3.76 (m, 1H), 3.27-3.23 (m, 1H), 3.15-2.96 (m, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.35-2.34 (s, 3H), 1.91-1.61 (m, 4H), 1.40 (s, 9H).

Промежуточное соединение 108E

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



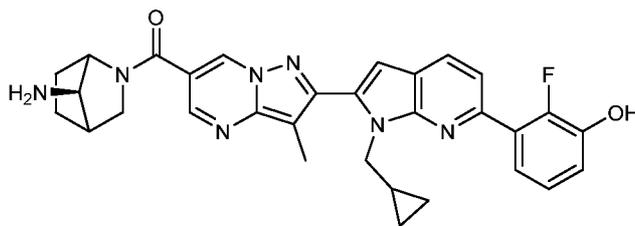
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10,78 мг, 9,33 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 108D (210 мг, 0,466 ммоль), 6-хлор-1-(циклопропилметил)-2-(триметилстаннил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение-7, 215 мг, 0,583 ммоль) и CuI (17,76 мг, 0,093 ммоль) в диоксане (5 мл), реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 3 часов. Реакционную смесь упаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт загружали в колонку с силикагелем (12 г) и очищали с использованием EtOAc в гексане (0-100%) градиентным способом с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 82%). LC-MS m/z : 576,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ ppm 7.7 – 7.6 (m, 1H), 7.5 – 7.3 (m, 1H), 7.2 – 7.1 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.6 – 6.4 (m, 1H), 4.02 – 4.00 (m, 2H), 3.96 – 3.94 (m, 2H), 3.69 – 3.66 (m, 2H), 2.16 – 2.06 (s, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.8 – 1.5 (m, 4H), 0.90 – 0.85 (m, 1H), 0.65 – 0.61 (m, 2H), 0.40 – 0.37 (m, 2H).

Пример 108

TFA (0,033 мл, 0,434 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 108E (25 мг, 0,043 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выпаривали до сухого состояния и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,5 мг, 27%). LC-MS m/z : 476,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Время удерживания LC-MS: 2,76 мин (Метод H). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.3-9.1 (m, 1H), 8.7-8.6 (m, 1H), 8.1-8.0 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 1H), 6.9 (s, 1H), 4.7-4.6 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 4.4-4.1 (m, 1H), 3.9-3.5 (m, 2H), 2.6 (s, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.2-2.0 (m, 2H), 1.2-1.1 (m, 1H), 1.0-0.8 (m, 2H), 0.4-0.3 (m, 2H).

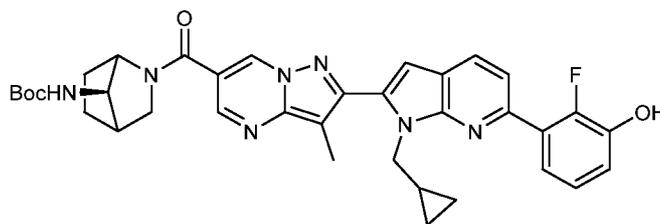
Пример 109

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-ил)метанол



Промежуточное соединение 109А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиримидин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



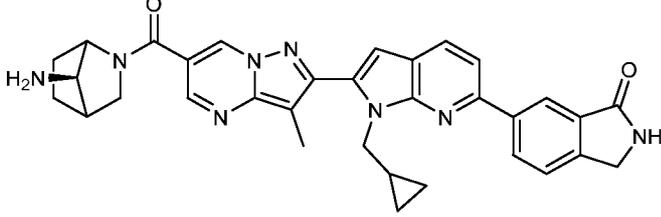
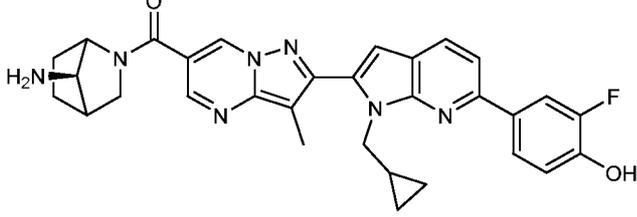
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3,51 мг, 3,04 мкмоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 108Е (35 мг, 0,061 ммоль), 2-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенола (17,36 мг, 0,073 ммоль) и K_2CO_3 (20,99 мг, 0,152 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 часов, фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта. Неочищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 652,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

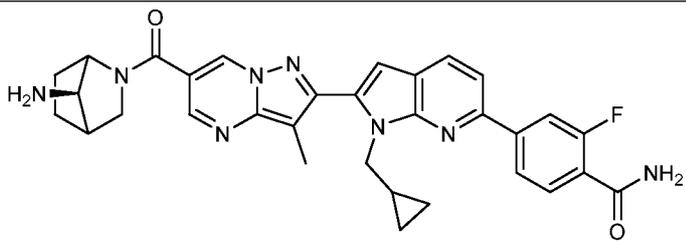
Пример 109

TFA (0,047 мл, 0,614 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 109А (40 мг, 0,061 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выпаривали до сухого состояния и полученный неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (1,2 мг, 22%). LC-MS m/z : 552,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,70 мин / 1,48 мин. (Методы E / F). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 9.8 (s, 1H), 9.4-9.2 (m, 1H), 8.7-8.6 (m, 1H), 8.2-8.1 (m, 1H), 7.6-7.5 (m, 1H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.2-7.1 (m, 1H), 7.1-7.0 (m, 2H), 4.7-4.5 (m, 2H), 4.4-4.3 (m, 2H), 3.9-3.8 (m, 1H), 2.3 (s, 3H), 1.9-1.8 (m, 2H), 1.7-1.6 (m, 2H), 1.5 (m, 1H), 1.2-1.1 (m, 1H), 0.9-0.8 (m, 2H), 0.4-0.3 (m, 2H).

Соединения по примерам 110-112 в таблице 13 получали аналогично методике получения соединения по примеру 109 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 108Е с соответствующей бороной кислотой.

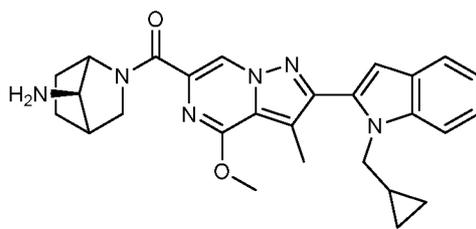
Таблица 13

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания 1 HPLC (метод 1 HPLC), время удерживания 2 HPLC (метод 2 HPLC),
110	 <p>6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 573,3, 1,346 мин (Метод А), 1,341 мин (Метод В).</p>
111	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 552,3, 1,626 мин (метод А), 1,481 мин (метод В)</p>

112	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиримидин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 579,3, 1,567 мин (метод А), 1,366 мин (метод В)</p>
-----	---

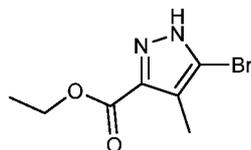
Пример 113

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пирозин-6-ил)метанон



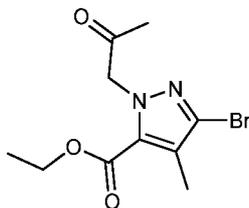
Промежуточное соединение 113А

Этил-5-бром-4-метил-1H-пиразол-3-карбоксилат:



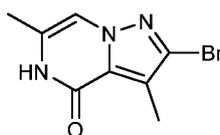
Бром (3,34 мл, 64,9 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии этил-4-метил-1H-пиразол-3-карбоксилата (10,0 г, 64,9 ммоль) в воде (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли EtOAc (50 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (20 мл), рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем (120 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 10% EtOAc в н-гексане) с получением (9,0 г, 60%) указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 231,0 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 14.08 (br s, 1 H), 4.32 (q, J=7.03 Гц, 2 H), 2.16 (s, 3 H), 1.31 (t, J=7.03 Гц, 3 H).

Промежуточное соединение 113В

Этил-3-бром-4-метил-1-(2-оксопропил)-1*H*-пиразол-5-карбоксилат (A2115-423)

K_2CO_3 (6,40 г, 46,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113А (9,0 г, 38,6 ммоль) в DMF (30 мл) с последующим добавлением 1-хлорпропан-2-она (3,25 мл, 38,6 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем (120 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 14% EtOAc в н-гексане) с получением 6,5 г (58%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 288,9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 5.38 (s, 2H), 4.26 (q, $J=7.03$ Гц, 2H), 2.18 (d, $J=1.00$ Гц, 6H), 1.28 (t, $J=7.03$ Гц, 3H).

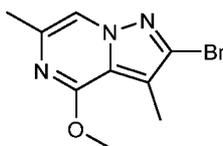
Промежуточное соединение 113С

2-Бром-3,6-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиазин-4(5H)-он

Ацетат аммония (34,7 г, 450 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113В (6,5 г, 22,48 ммоль) в уксусной кислоте (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 16 часов, разбавляли водой (100 мл), образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением 4,2 г (77%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 240,1 $[M-H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 11.28 (br, s, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

Промежуточное соединение 113D

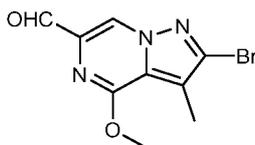
2-Бром-4-метокси-3,6-диметилпиразоло[1,5-*a*]пиазин (A2115-429-1)



POCl_3 (2,310 мл, 24,79 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 113C (2,0 г, 8,26 ммоль). Раствор реакционной смеси перемешивали при 115°C в течение 2 часов, концентрировали до сухого состояния с получением промежуточного соединения 2-бром-4-хлор-3,6-диметилпиразоло[1,5-а]пиразина в виде твердого вещества коричневого цвета. Время удерживания LC-MS: 1,72 мин.; m/z : 259,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Метоксид натрия в метаноле (5,4 М, 7,65 мл, 41,3 ммоль) добавляли к полученному выше неочищенному продукту в метаноле (5 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 14% EtOAc в *n*-гексане) с получением 1,8 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z : 256,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.12 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.43-2.33 (m, 6H).

Промежуточное соединение 113E

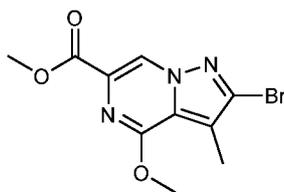
2-Бром-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-карбальдегид



Диоксид селена (1,430 г, 12,89 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113D (3,0 г, 11,71 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов, фильтровали через слой целита и фильтрат концентрировали с получением 2 г неочищенного указанного в заголовке соединения, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z : 270,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 113F

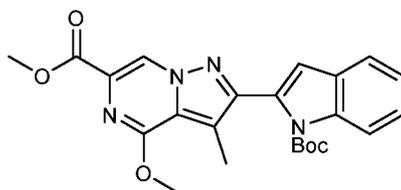
Метил-2-бром-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-карбоксилат



Оксон (5,92 г, 9,63 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113Е (2,0 г, 7,41 ммоль) в MeOH (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 6 часов, концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем (колонка Redisep® SiO₂, 24 г, элюируя 14% EtOAc в н-гексане) с получением 0,32 г (14%) указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 300 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.90 (s, 1 H), 4.09 (s, 3 H), 3.88 (s, 3 H), 2.34 (s, 3H).

Промежуточное соединение 113G

Метил-2-(1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-карбоксилат

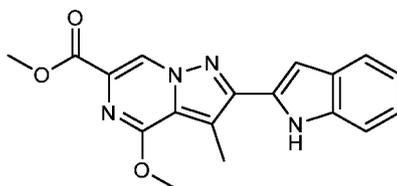


(1-(*tert*-Бутоксикарбонил)-1H-индол-2-ил)бороновую кислоту (239 мг, 0,916 ммоль) и трехосновный фосфат калия в воде (2M, 1,041 мл, 2,083 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113F (250 мг, 0,833 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл). Раствор дегазировали аргоном и к этому раствору добавляли Pd(Ph₃)₄ (67,4 мг, 0,058 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 10 часов, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали 10% MeOH в DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (280 мг, неочищенное). Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. LC-MS m/z: 437,4 [M+H]⁺. ¹H ЯМР

(400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 9.01(s, 1 H), 7.65-7.01 (m, 5H), 4.13 (s, 3H), 3.90 (s, 3 H), 2.70 (s, 3 H), 1.24 (s, 9H).

Промежуточное соединение 113H

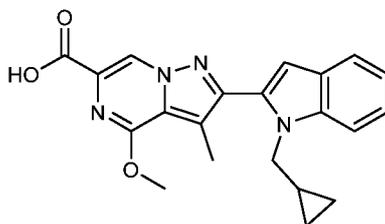
Метил-2-(1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-карбоксилат



TFA (0,494 мл, 6,42 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии промежуточного соединения 113G (280 мг, 0,642 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали для удаления избытка TFA и полученный в результате остаток разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали DCM (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaHCO₃, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 160 мг (56%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 337,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ ppm: 8.82 (s, 1H), 7.68-7.53 (m, 4H), 6.92 (s, 1H), 4.21 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).

Промежуточное соединение 113I

2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-карбоновая кислота

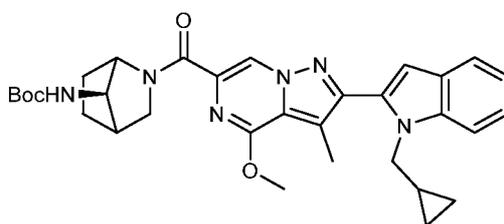


Гидрид натрия (23,19 мг, 0,580 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113H (130 мг, 0,387 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 мин с последующим добавлением (бромметил)циклопропана (62,6 мг, 0,464 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали 1 N

HCl, рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (140 мг) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z : 377 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 11.66 (s, 1 H), 8.84 (s, 1 H), 7.71- 7.27 (m, 4 H), 6.85 (s, 1 H), 4.40 (d, $J=6.53$ Гц, 2 H), 4.14 (s, 3 H), 2.73 (s, 3 H), 0.86 (s, 1 H), 0.25-0.39 (m, 2 H), 0.15 (q, $J=4.69$ Гц, 2 H).

Промежуточное соединение 113J

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



НАТУ (106 мг, 0,279 ммоль), *трет*-бутил((7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (47,4 мг, 0,223 ммоль) и DIPEA (0,065 мл, 0,372 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113I (70 мг, 0,186 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (70 мг). LC-MS m/z : 571,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.82 (dd, $J=4.27, 1.25$ Гц, 1H), 8.67-8.60(m, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.21-7.06 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.46 -4.36 (m, 3H), 4.16-4.08 (m, 3 H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1 H), 3.29-3.21 (m, 2 H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.58-2.55 (m, 2H), 2.46-2.42 (m, 2H), 1.98-1.82 (m, 1H), 1.31-1.48 (m, 9H), 0.92-0.86 (m, 1H), 0.50 (dd, $J=8.03, 1.51$ Гц, 2H), 0.13-0.33 (m, 2H).

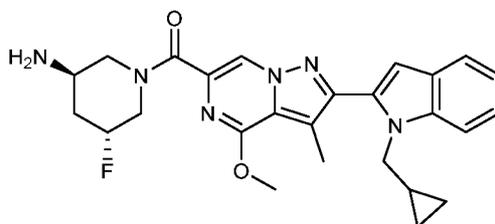
Пример 113

TFA (0,094 мл, 1,227 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113J (70 мг, 0,123 ммоль) в DCM (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с

помощью препаративной LC-MS. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением 14,7 мг (25%) указанного в заголовке соединения. LC-MS m/z: 471,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,067 мин (Метод G), 1,780 мин (Метод F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.72-8.56 (m, 1H), 7.62 (t, J=7.5 Гц, 2H), 7.22 (t, J=7.6 Гц, 1H), 7.13-7.04 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.57 (br, s, 1H), 4.39 (br d, J=6.6 Гц, 2H), 4.16-4.04 (m, 3H), 3.90 (s, 2H), 3.63-3.51 (m, 1H), 3.19 (br, s, 1H), 3.10 (br, d, J = 11.7 Гц, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.26-2.04 (m, 2H), 2.01-1.84 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 1H), 1.15-1.02 (m, 1H), 0.29 (br, d, J = 8.1 Гц, 2H), 0.14 (br, d, J = 4.6 Гц, 2H).

Пример 114

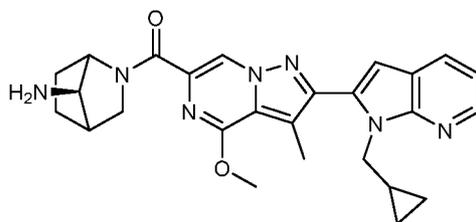
((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)метанон



Соединение по примеру 114 получали аналогично методике получения соединения по примеру 113 путем сочетания промежуточного соединения 113I с соответствующим амином. LC-MS m/z: 477,3 [M+H]⁺, время удерживания LC-MS: 1,7 мин (UPLC).

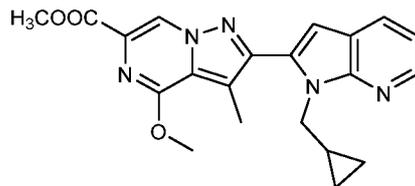
Пример 115

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиразин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 115А

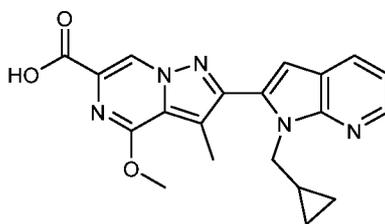
Метил-2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиразин-6-карбоксилат



1-(Циклопропилметил)-2-(триметилстаннил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (промежуточное соединение 7, 167 мг, 0,500 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 113F (150 мг, 0,500 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном с последующим добавлением Pd(Ph₃)₄ (57,8 мг, 0,050 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 16 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (200 мг). LC-MS m/z: 392,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 115B

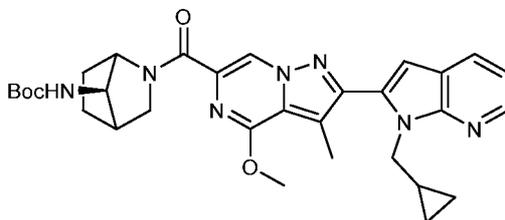
2-(1-(Циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиазин-6-карбоновая кислота



Гидроксид натрия в воде (1,277 мл, 2,55 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 115A (200 мг, 0,511 ммоль) в THF (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, подкисляли 1 N HCl (3,0 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученное таким образом соединение промывали диэтиловым эфиром (5 мл) для удаления примесей и сушили с получением (110 мг) указанного в заголовке соединения. LC-MS m/z: 378,2 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 13.31-13.14 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.40(s, 1H), 7.72-7.14 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 4.62-4.48 (m, 2H), 4.36-4.08 (m, 3H), 2.43-2.22 (m, 3H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.57-0.32 (m, 2H), 0.30-0.12 (m, 2H).

Промежуточное соединение 115C

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиразин-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



НАТУ (76 мг, 0,199 ммоль), *трет*-бутил ((7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (33,8 мг, 0,159 ммоль) и DIPEA (0,046 мл, 0,265 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 115B (50 мг, 0,132 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали, используя колонку с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 4% метанолом в DCM) с получением указанного в заголовке соединения (0,050 г, 66%). LC-MS *m/z*: 572,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.68 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 8.09-8.04 (m, 1H), 7.68-7.51 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.53-4.43 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.10-4.06 (m, 1H), 3.72–3.47 (m, 3H), 2.69 (s, 3H), 1.97-1.82 (m, 3H), 1.40-1.29 (m, 9H), 1.26-1.21 (m, 2H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.34-0.16 (m, 4H).

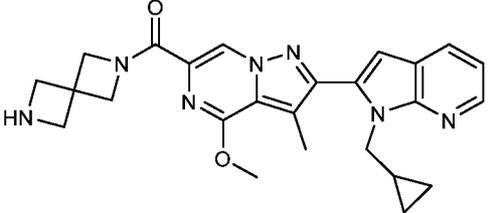
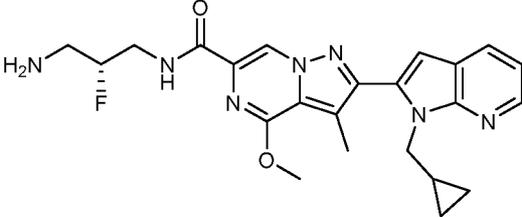
Пример 115

TFA (0,067 мл, 0,875 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 115C (50 мг, 0,087 ммоль) в DCM (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью препаративной LC-MS. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением 17,5 мг (42%) указанного в заголовке соединения. LC-MS *m/z*: 472,3 [M+H]⁺, время удерживания: 1,78 мин (Метод G), 1,338 мин (Метод F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.65 (s, 1H), 8.34 (dd, *J*=1.5, 4.6 Гц, 1H), 8.06 (dd, *J*=1.5, 7.8 Гц, 1H), 7.17 (dd, *J*=4.6, 7.8 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.54-4.44 (m, 3H), 4.20 (s, 1H), 4.16-4.05 (m, 3H), 3.60 (d, *J*=10.3 Гц, 1H), 3.56-3.51 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.09 (d,

$J=11.2$ Гц, 1H), 2.61-2.55 (m, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H), 2.01-1.83 (m, 2H), 1.64-1.34 (m, 1H), 1.25-1.12 (m, 1H), 0.33-0.16 (m, 4H).

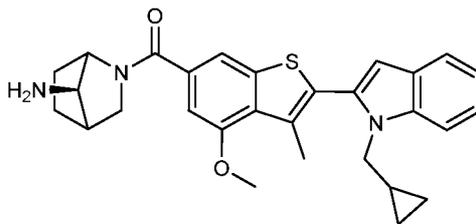
Соединения по примерам 116 и 117 в таблице 14 получали аналогично методике получения соединения по примеру 115 путем сочетания промежуточного соединения 115В с соответствующим амином.

Таблица 14

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
116	 <p>(2-(1-(Циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-ил)(2,6-диазаспиро[3.3]гептан-2-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 472,3, 1,4 мин (Метод F).</p>
117	 <p>(R)-N-(3-Амино-2-фторпропил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиразин-6-карбоксамид</p> <p>Аналитические данные: 452,3, 1,6 мин (Метод G).</p>

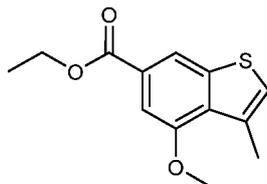
Пример 118

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 118А

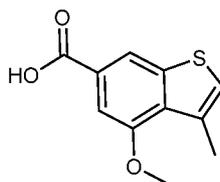
Этил-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбоксилат



K_2CO_3 (1,404 г, 10,16 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-4-гидрокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбоксилата (1,2 г, 5,08 ммоль; публикация США 20080280875) в DMF (6 м). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением метилиодида (0,381 мл, 6,09 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре, выливали в воду (70 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, летучие соединения упаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем, используя градиент EtOAc в гексане. Продукт выделяли при 15% EtOAc в гексане, необходимые фракции собирали и летучие соединения выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета (900 мг, 80%). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.16 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.23-4.46 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.54-2.59 (m, 3H), 1.29-1.44 (m, 3H).

Промежуточное соединение 118В

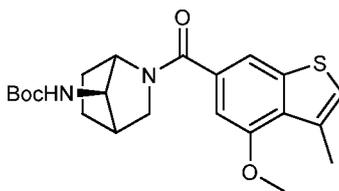
4-Метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбоновая кислота



Гидроксид лития (201 мг, 8,39 ммоль) в воде (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 118А (700 мг, 2,80 ммоль) в смеси этанола (5 мл) и THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли воду (10 мл) и pH реакционной смеси доводили до pH 2 с помощью 1,5 N водного раствора HCl. Полученные таким образом твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией с получением 4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбоновой кислоты (620 мг, 80%). LC-MS m/z: 221,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 12.9 (br, 1H), 8.12 (d, J=1.51 Гц, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (d, J=1.00 Гц, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.57 (d, J=1.00 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 118С

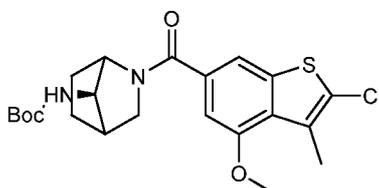
трет-Бутил-((7R)-2-(4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



НАТУ (1591 мг, 4,18 ммоль), DIPEA (1,462 мл, 8,37 ммоль) и трет-бутил ((7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат (592 мг, 2,79 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 118В (620 мг, 2,79 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь дополнительно перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, добавляли воду (30 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 60%). LC-MS m/z: 417,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 118D

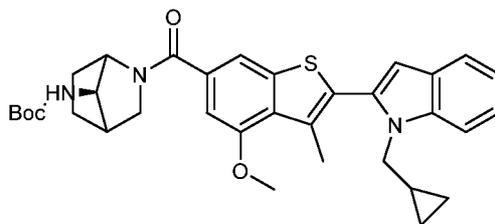
трет-Бутил-((7R)-2-(2-хлор-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



LDA (0,6 мл, 0,120 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 118C (50 мг, 0,120 ммоль) в THF (4 мл) при -78°C , и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор перхлорэтана (28,7 мг, 0,120 ммоль) в THF (4 мл) и реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 5 часов. Позже реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры, гасили водным раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 60%). LC-MS m/z : 451,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 118E

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (92 мг, 0,665 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 118D (100 мг, 0,222 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение 10, 65,9 мг, 0,222 ммоль) в диоксане (3 мл) с последующим добавлением тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 17 часов, давали остыть до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл) и рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 85%). LC-MS m/z : 586,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

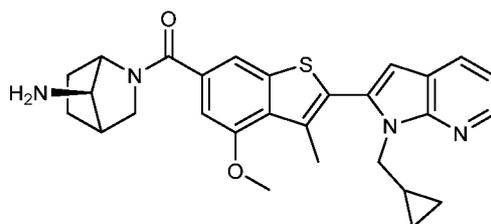
Пример 118

TFA (0,158 мл, 2,049 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 118E (120 мг, 0,205 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную

смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, 2%). LC-MS m/z : 486,3 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,8 мин (Метод F). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 7.79-7.54 (m, 3H), 7.23 (t, $J=7.7$ Гц, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 7.06-6.88 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.07-3.99 (m, 2H), 3.97-3.91 (m, 3H), 3.76-3.71 (m, 1H), 3.61-3.56 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 1H), 3.18 (br, d, $J=10.8$ Гц, 1H), 2.55 (s, 2H), 2.48-2.41 (m, 3H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.62 (br, d, $J=1.0$ Гц, 1H), 1.23 (s, 1H), 0.98 (br, s, 1H), 0.38-0.22 (m, 2H), 0.10 (br, d, $J=2.9$ Гц, 2H).

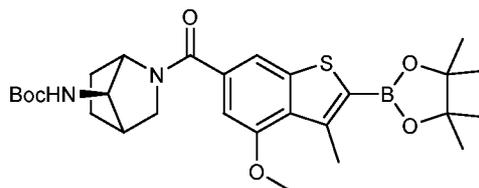
Пример 119

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 119А

трет-Бутил-((7R)-2-(4-метокси-3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат

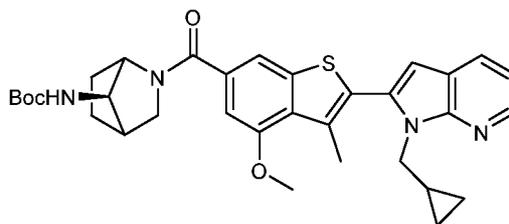


LDA (1,2 мл, 0,480 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере аргона к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 118С (200 мг, 0,480 ммоль) в THF (4 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут с последующим добавлением 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,100 мл, 0,480 ммоль). Реакционную смесь дополнительно перемешивали в течение 1 часа, давали нагреться до комнатной температуры, гасили водным раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои

промывали водой (25 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, неочищенное). LC-MS m/z : 543 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 119В

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (184 мг, 1,330 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 119А (200 мг, 0,443 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-2-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (132 мг, 0,443 ммоль) в диоксане (6 мл) с последующим добавлением $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (20,23 мг, 0,028 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 17 часов, давали остыть до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл) и рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, неочищенное). LC-MS m/z : 587.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

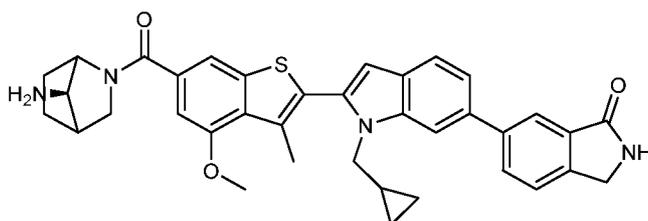
Пример 119

TFA (0,263 мл, 3,41 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 119В (200 мг, 0,341 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученный таким образом остаток очищали с помощью препаративной HPLC. Очищенный продукт дополнительно очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (16,2 мг, 9%). LC-MS m/z : 487,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,4 мин (Метод F). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.38-8.27 (m, 1H), 8.10-7.96 (m, 1H), 7.76-7.58 (m, 1H), 7.22-7.10 (m, 1H), 7.03-6.90 (m, 1H), 6.74-6.65 (m, 1H), 4.17-4.09

(m, 2H), 3.99-3.87 (m, 4H), 3.70 (s, 1H), 3.52-3.48 (m, 1H), 3.17 (br, d, $J=1.2$ Гц, 1H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.58-2.53 (m, 1H), 2.48-2.42 (m, 3H), 2.23-2.09 (m, 1H), 2.03-1.86 (m, 3H), 1.79-1.64 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.07-0.95 (m, 1H), 0.34-0.24 (m, 2H), 0.19-0.10 (m, 2H).

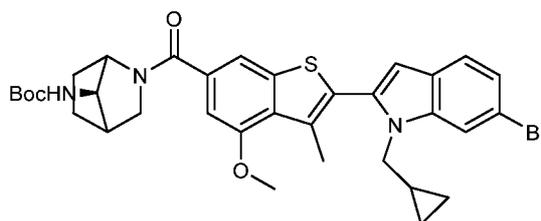
Пример 120

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 120А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат

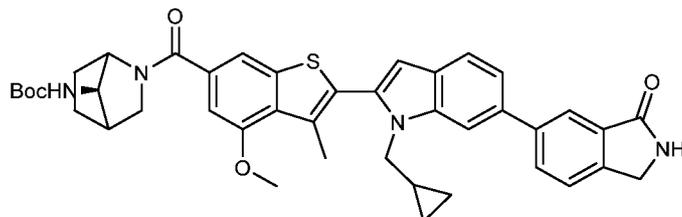


Раствор K_2CO_3 (2,293 г, 16,59 ммоль) в воде (8 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 119А (3 г, 5,53 ммоль), 6-бром-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-индола (промежуточное соединение 12, 2,079 г, 5,53 ммоль) и аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,339 г, 0,415 ммоль) в диоксане (50 мл). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 14 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении, к реакционной смеси добавляли воду (50 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали на колонке с силикагелем, используя градиент $EtOAc$ в гексане. Продукт выделяли при 45% $EtOAc$ в гексане, собирали необходимые фракции и летучие вещества выпаривали до сухого

состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 33%). LCMS m/z: 666,4 [M+2H]⁺.

Промежуточное соединение 120В

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Раствор K₂CO₃ (24,95 мг, 0,181 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 120А (40 мг, 0,060 ммоль) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (15,59 мг, 0,060 ммоль) в диоксане (2 мл) с последующим добавлением аддукта PdCl₂(dppf) DCM (3,30 мг, 4,51 мкмоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 14 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли воду (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, неочищенное). LC-MS m/z: 715 [M-H]⁺.

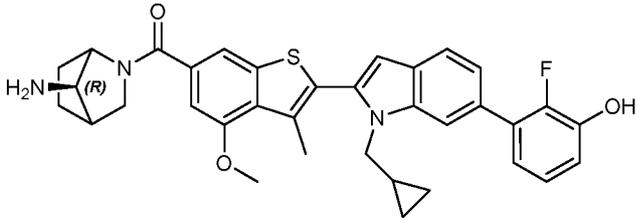
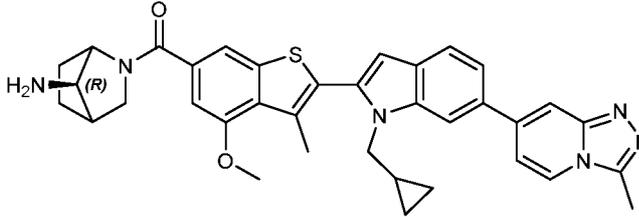
Пример 120

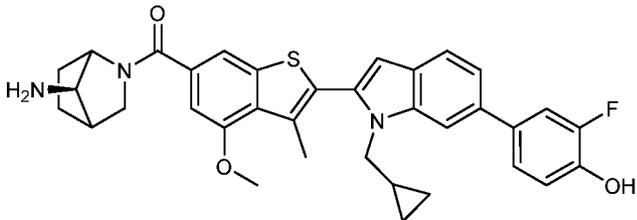
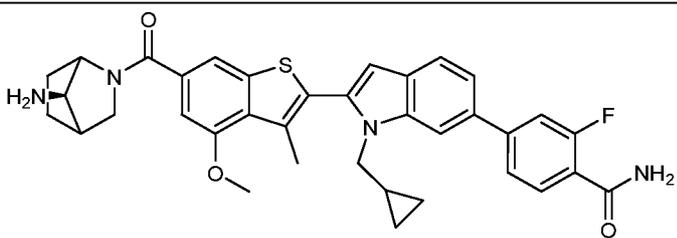
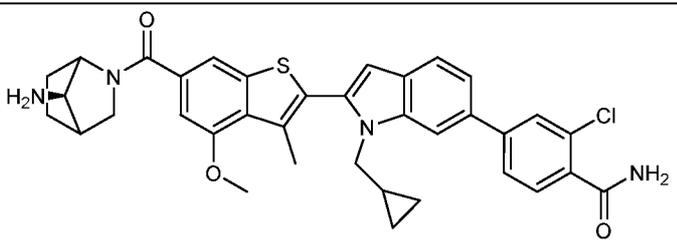
TFA (0,043 мл, 0,558 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 120В (40 мг, 0,056 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2,8 мг, 8%). LC-MS m/z: 617,4 [M-H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,5 мин (Метод F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.60 (s, 1H), 8.06-7.96 (m, 3H), 7.75-7.65 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.03-6.91 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.44 (s, 3H), 4.22-4.12 (m, 2H), 3.96 (s, 4H), 3.71 (br, s, 1H), 3.49 (br, d, J=1.5 Гц, 1H), 3.18

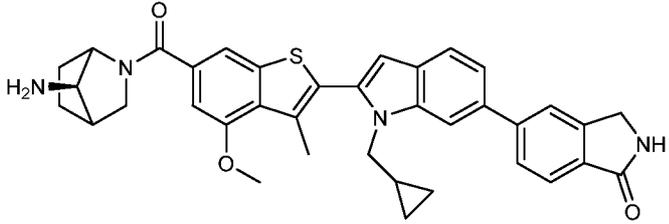
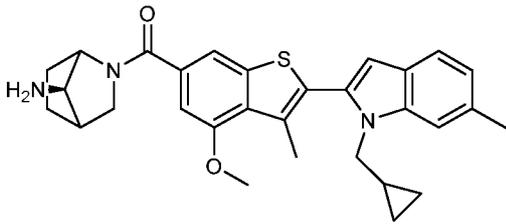
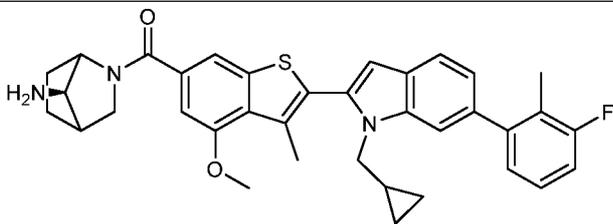
(br, d, J=0.7 Гц, 1H), 3.09-3.03 (m, 1H), 2.20 (br, s, 1H), 2.04-1.81 (m, 3H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.23 (s, 2H), 1.10-1.02 (m, 1H), 0.35 (br, d, J=8.1 Гц, 2H), 0.14 (br, d, J=3.2 Гц, 2H).

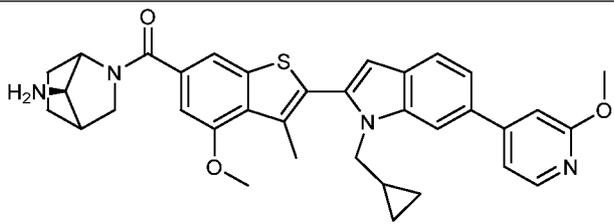
Соединения по примерам 121-129 в таблице 15 получали аналогично методике получения соединения по примеру 120 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 120А с соответствующей бороновой кислотой.

Таблица 15

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
121	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2 -ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 596,3, 2,075 мин (Метод E)</p>
122	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 617,3, 1,7 мин (Метод E)</p>

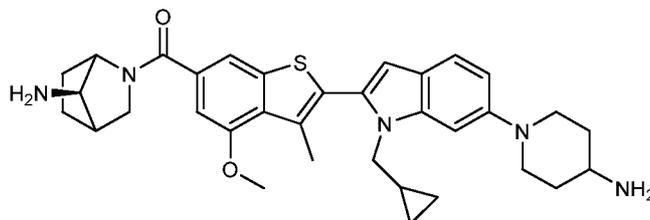
123	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 596,3, 2,0 мин (Метод E)</p>
124	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 623,3, 1,8 мин (Метод E)</p>
125	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид</p> <p>Аналитические данные: 639,3, 1,8 мин (Метод E)</p>

126	 <p>5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 617,3, 1,7 мин (Метод E)</p>
127	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 500, 2,3 мин (Метод E)</p>
128	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-2-метилфенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 594,3, 2,6 мин (Метод E)</p>

129	 <p> ((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[б]тиофен-6-ил)метанон Аналитические данные: 593, 2,0 мин (Метод E) </p>
-----	--

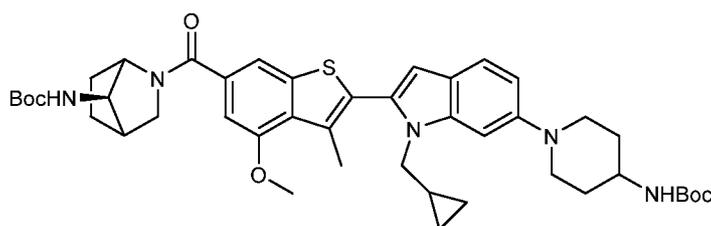
Пример 130

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[б]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 130А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-(4-((трет-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[б]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Карбонат цезия (147 мг, 0,451 ммоль), RUPHOS (35,1 мг, 0,075 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (13,78 мг, 0,015 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 120А (100 мг, 0,150 ммоль) и трет-бутил пиперидин-4-илкарбамата (30,1 мг, 0,150 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 мин, перемешивали при 110°C в течение 16 ч, охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и реакционную смесь экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл) и

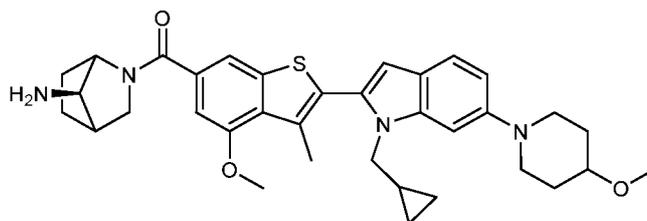
рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением 100 мг указанного в заголовке соединения (неочищенное). LC-MS m/z: 784,5 [M-H]⁺.

Пример 130

TFA (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 130А (100 мг) в DCM (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (9,4 мг, 13%). LC-MS m/z: 584.3 [M-H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,5 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.13 (br, d, J=4.2 Гц, 1H), 8.03-7.85 (m, 4H), 7.76-7.59 (m, 1H), 7.45 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.11-7.04 (m, 1H), 7.04-6.93 (m, 1H), 6.90 (br, d, J=7.6 Гц, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.56-4.12 (m, 3H), 4.03-3.92 (m, 3H), 3.81-3.73 (m, 2H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.20 (br, d, J=11.5 Гц, 1H), 2.87-2.76 (m, 2H), 2.46-2.41 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 4H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.02-0.89 (m, 1H), 0.37-0.26 (m, 2H), 0.14-0.03 (m, 2H).

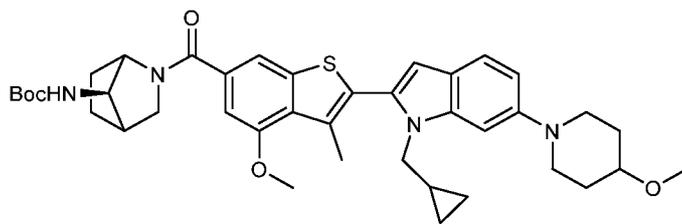
Пример 131

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 131А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



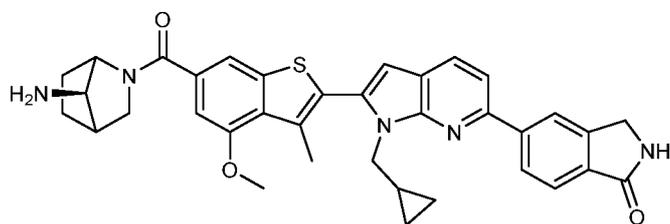
2-Дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил (XPHOS, 10,76 мг, 0,023 ммоль), трет-бутоксид калия (10,13 мг, 0,090 ммоль) и ацетат палладия (II) (3,04 мг, 0,014 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 120А (30 мг, 0,045 ммоль) и 4-метоксипиперидина (5,20 мг, 0,045 ммоль) в диоксане (1 мл). Реакционную смесь дегазировали в атмосфере аргона в течение 5 мин и затем перемешивали при 110°C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением 100 мг указанного в заголовке соединения (неочищенное). LC-MS m/z: 699,5 [M+H]⁺.

Пример 131

TFA (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 131А (100 мг) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученное в результате неочищенное соединение очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (6,6 мг, 18%). LC-MS m/z: 599,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,1 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.72-7.57 (m, 1H), 7.41 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.99-6.92 (m, 1H), 6.87 (dd, J=9.0, 1.2 Гц, 1H), 6.48(s, 1H), 4.01-3.91 (m, 5H), 3.75 (br, s, 1H), 3.54-3.47 (m, 3H), 3.29 (s, 4H), 3.21 (br, d, J=1.7 Гц, 1H), 3.08 (br, d, J=10.8 Гц, 1H), 2.96-2.86 (m, 3H), 2.46-2.42 (m, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.79-1.53 (m, 3H), 1.46-1.37 (m, 1H), 1.02-0.89 (m, 1H), 0.38-0.25 (m, 2H), 0.08 (br, d, J=3.4 Гц, 2H).

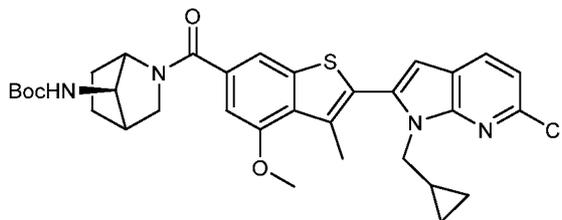
Пример 132

5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 132А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат

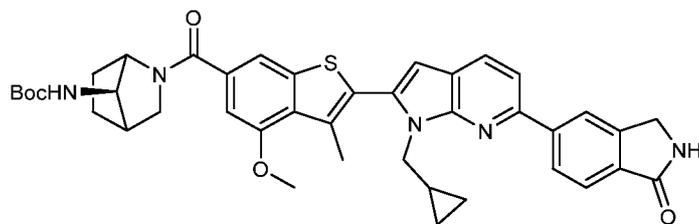


6-Хлор-1-(циклопропилметил)-2-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

(промежуточное соединение 3, 800 мг, 2,406 ммоль) и карбонат калия (831 мг, 6,01 ммоль) в воде (0,5 мл) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 119А (1696 мг, 3,13 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) с последующим добавлением аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (118 мг, 0,144 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 10 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO₂, элюирование 80% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (0,55 г, 36%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 621.3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 132В

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



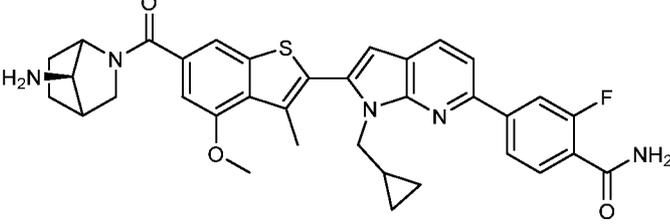
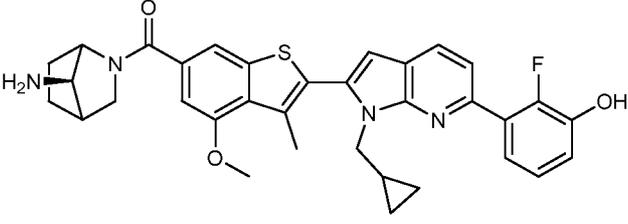
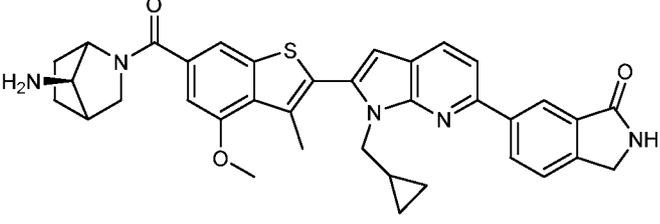
5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (37,5 мг, 0,145 ммоль), трехосновный фосфат калия (64,1 мг, 0,302 ммоль) в воде (0,3 мл) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 132А (75 мг, 0,121 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) с последующим добавлением XPHOS Pd G2 (5,30 мг, 7,24 мкмоль). Полученный раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение 10 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный в результате неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (12 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 80% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 40%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 718.4 [M+H]⁺.

Пример 132

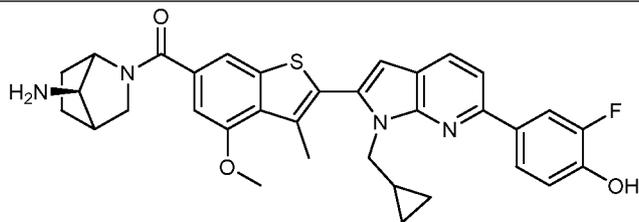
TFA (0,032 мл, 0,418 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 132В (30 мг, 0,042 ммоль) в DCM (5 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 16 часов, концентрировали и полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (0,013 г, 48%). LC-MS m/z: 618,3 [M+H]⁺. Время удерживания HPLC: 6,9 мин (Метод С). ¹H ЯМР (400 МГц, methanol-*d*₄) δ ppm: 8.34-8.44 (m, 2H), 8.12 (d, *J*=8.07 Гц, 1H), 7.92 (d, *J*=7.83 Гц, 1H), 7.82-7.87 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.97-7.11 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.31 (br, d, *J*=6.85 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.73-3.83 (m, 1H), 3.56-3.71 (m, 1H), 2.69-2.90 (m, 1H) 2.59 (s, 3H), 1.93-2.31 (m, 3H), 1.10-1.24 (m, 1H), 0.40 (br, d, *J*=8.07 Гц, 2H), 0.25 (br, d, *J*=5.62 Гц, 2H).

Соединения по примерам 133-136 в таблице 16 получали аналогично методике получения соединения по примеру 132 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 132А с соответствующей бороновой кислотой.

Table 16

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
133	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 624,4, 2,9 мин (UPLC)</p>
134	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанол</p> <p>Аналитические данные: 597,3, 7,5 мин (Метод С)</p>
135	 <p>6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 618,2, 7,39 мин (Метод С)</p>

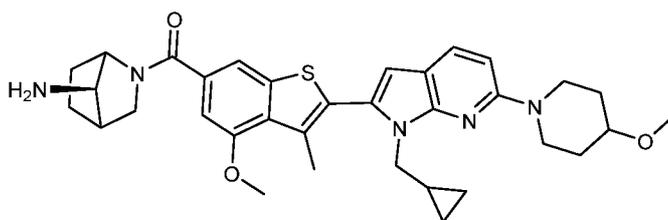
136



((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[б]тиофен-6-ил)метанон
Аналитические данные: 597,3, 7,0 мин (Метод С)

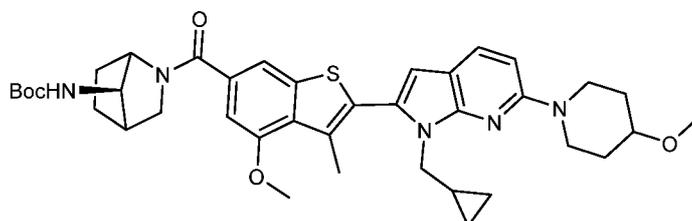
Пример 137

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[б]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 137А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[б]тиофен-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



4-Метоксипиперидин (19,47 мг, 0,169 ммоль), трет-бутоксид калия (25,3 мг, 0,225 ммоль), Pd(OAc)₂ (7,59 мг, 0,034 ммоль) и XPHOS (32,2 мг, 0,068 ммоль) добавляли к дегазированному перемешиваемому раствору промежуточного соединения 132А (70 мг, 0,113 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 часов, концентрировали, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали

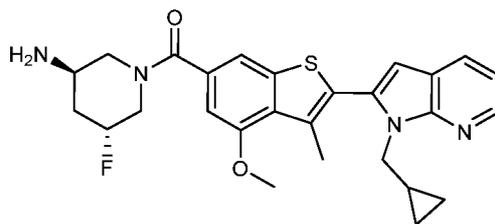
рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (12 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 5% метанолом в DCM) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (40 мг, 50%). LC-MS m/z: 700 [M+H]⁺.

Пример 137

TFA (4,40 мкл, 0,057 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 137А (40 мг, 0,057 ммоль) в DCM (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали, и полученное в результате неочищенное соединение очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (11 мг, 31%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 600,2 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 2,44 мин (Метод С). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ ppm: 7.76 (d, J=8.56 Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.01-6.98(m, 1H), 6.74 (d, J=8.80 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.17-4.06 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.82-3.66 (m, 1H), 3.58-3.49 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.29- 3.12 (m, 3H), 2.57-2.47 (m, 4 H), 2.10 – 1.91 (m, 5H), 1.77-1.53 (m, 3H), 1.43-1.24 (m, 1H), 1.17-1.02 (m, 1H), 0.37-0.28 (m, 2H), 0.23-0.04 (m, 2H).

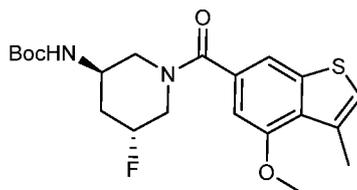
Пример 138

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 138А

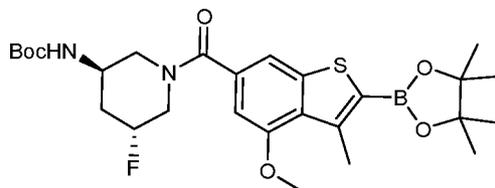
трет-Бутил-((3R,5R)-5-фтор-1-(4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-пиперидин-3-ил)карбамат



НATU (1026 мг, 2,70 ммоль) и DIPEA (1,179 мл, 6,75 ммоль) в DMF (14 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 118B (500 мг, 2,250 ммоль) и трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (491 мг, 2,250 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, добавляли воду (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (40 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 40% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, неочищенное). LC-MS m/z: 421,2 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 138B

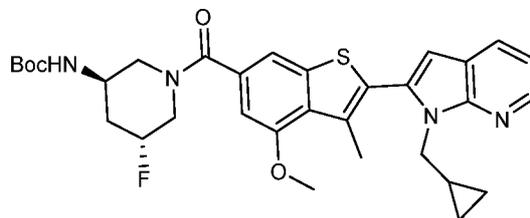
трет-Бутил-((3R,5R)-5-фтор-1-(4-метокси-3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензо[b]тиофен-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



LDA (1 мл, 2 ммоль) добавляли по каплям в атмосфере аргона к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 138A (200 мг, 0,473 ммоль) в THF (13 мл) при -78°C, реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин с последующим добавлением 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,4 мл, 0,473 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, давали нагреться до комнатной температуры, гасили водным раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (25 мл) и рассолом (50 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, неочищенное). LC-MS m/z: 491,2 [M-57+H]⁺.

Промежуточное соединение 138С

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



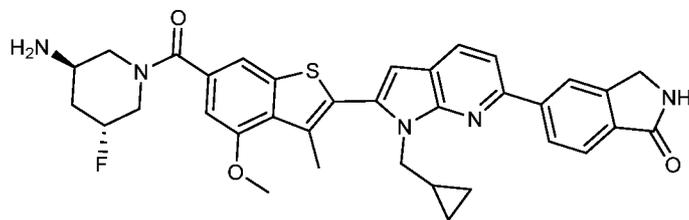
Раствор K_2CO_3 (302 мг, 2,188 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 138В (400 мг, 0,729 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (217 мг, 0,729 ммоль) в диоксане (4 мл) с последующим добавлением тетракис-(трифенилфосфин)палладия(0) (63,2 мг, 0,055 ммоль) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали до $85^\circ C$ и перемешивали в течение 17 часов, давали остыть до комнатной температуры, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (15 мл) и рассолом (20 мл), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 50%). LC-MS m/z : 593,3 $[M+H]^+$.

Пример 138

TFA (0,260 мл, 3,37 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 138С (200 мг, 0,337 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью $RP-HPLC$ с получением указанного в заголовке соединения (13,8, 8%). LC-MS m/z : 493,3 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,8 мин (Метод E). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.34 (dd, $J=1.6, 4.8$ Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.31-6.99 (m, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.13 -4.58 (m, 3H), 4.16 (br, d, $J=7.1$ Гц, 3H), 3.95 (s, 5H), 3.10-2.79 (m, 1H), 2.41-2.32 (m, 3H), 1.98-1.69 (m, 1H), 1.29-1.09 (m, 1H), 1.06-0.94 (m, 1H), 0.36-0.25 (m, 2H), 0.15 (br, d, $J=4.6$ Гц, 2H).

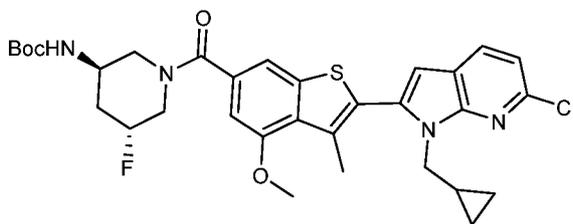
Пример 139

5-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 139А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

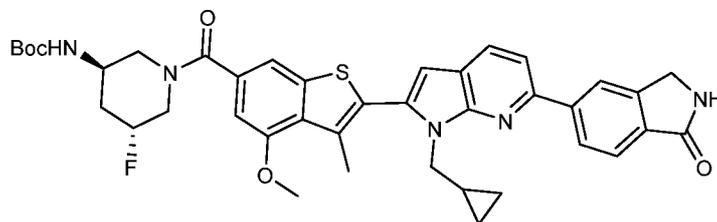


6-Хлор-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридин

(промежуточное соединение-3, 0,8 г, 2,406 ммоль) и K_2CO_3 (0,831 г, 6,01 ммоль) в воде (0,8 мл) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 138В (1,583 г, 2,89 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл) с последующим добавлением аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,118 г, 0,144 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $90^\circ C$ и перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 80% $EtOAc$ в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (40 мг, 46%). LC-MS m/z : 627 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.10 (d, $J=8.53$ Гц, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.03$ Гц, 1H), 6.93 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.05 (dt, $J=14.68, 7.47$ Гц, 2H), 3.95 (br, s, 6H), 3.16-3.30 (m, 2H), 2.44-2.48 (m, 4H), 1.99 (s, 1H), 1.41 (br, s, 9H), 1.08 (s, 1H), 0.34 (br, d, $J=6.53$ Гц, 2H), 0.15 (br, d, $J=6.02$ Гц, 2H).

Промежуточное соединение 139В

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(1-(циклопропилметил)-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



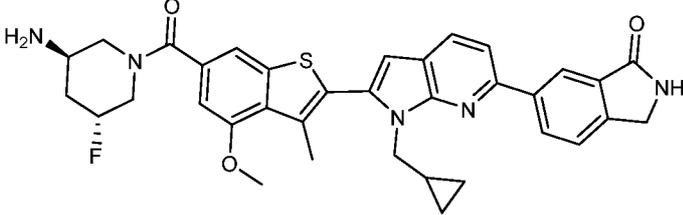
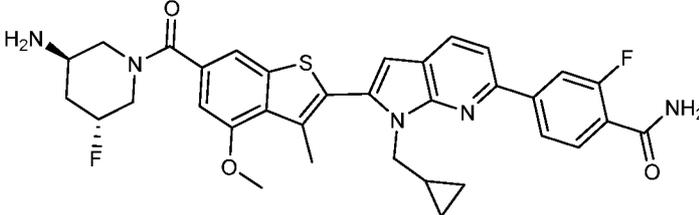
5-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-он (37,2 мг, 0,144 ммоль), K_2CO_3 (63,5 мг, 0,299 ммоль) и XPHOS Pd G2 (5,25 мг, 7,18 мкмоль) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 139А (75 мг, 0,120 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 10 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (12 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 80% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (40 мг, 46%). LC-MS m/z: 724 $[M+H]^+$.

Пример 139

TFA (0,043 мл, 0,553 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 139В (40 мг, 0,055 ммоль) в DCM (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и неочищенное соединение очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 28%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 624.3 $[M+H]^+$. Время удерживания HPLC: 2,37 мин (Метод I). 1H ЯМР (400 МГц, methanol- d_4) δ ppm: 8.40 (s, 1H), 8.35 (d, J=8.2 Гц, 1H), 8.11 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.92 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.82 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.56 (d, J=1.0 Гц, 1H), 6.99-6.93 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.83-4.73 (m, 3H), 4.62-4.57 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.45-2.36 (m, 1H), 1.96-1.93 (m, 1H), 1.75-1.57 (m, 1H), 1.47-1.26 (m, 3H), 1.25-1.14 (m, 1H), 0.99-0.88 (m, 1H), 0.43-0.37 (m, 2H), 0.31-0.21 (m, 2H).

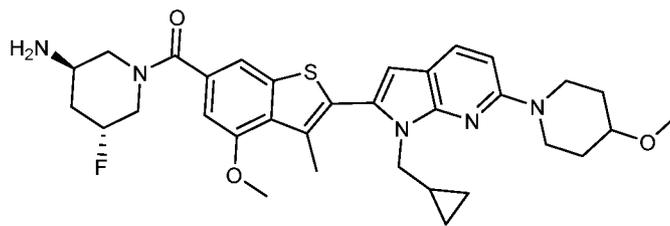
Соединения по примерам 140 и 141 в таблице 17 получали аналогично методике получения соединения по примеру 139 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 139А с соответствующей бороновой кислотой.

Таблица 17

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
140	 <p>6-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 624,2, 7,1 мин (Метод С)</p>
141	 <p>4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 630,2, 7,3 мин (Метод С)</p>

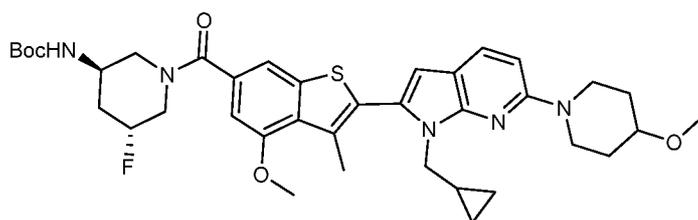
Пример 142

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 142A

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил))-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



4-Метоксипиперидин (19,28 мг, 0,167 ммоль) и трет-бутоксид калия (25,05 мг, 0,223 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 139A (70 мг, 0,112 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 10 мин с последующим добавлением XPHOS (31,9 мг, 0,067 ммоль) и Pd(OAc)₂ (7,52 мг, 0,033 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 12 часов, концентрировали, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (12 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 90% EtOAc в гексане) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества (40 мг, 51%). LC-MS m/z: 706 [M+H]⁺.

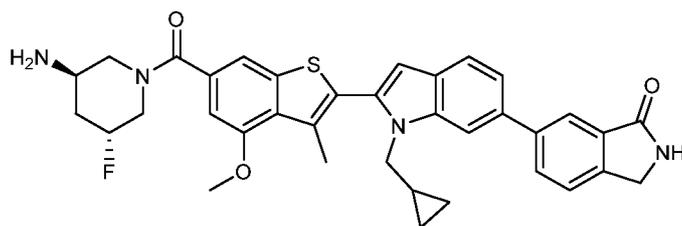
Пример 142

TFA (0,044 мл, 0,567 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 142A (40 мг, 0,057 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и неочищенное соединение очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (7 мг, 19%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 606 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 2,66 мин (Метод F). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ ppm: 7.76 (d, J=8.8 Гц, 1H), 7.56 (d, J=1.0 Гц, 1H), 6.96 (d, J=1.0 Гц, 1H),

6.75 (d, J=8.8 Гц, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.19-4.06 (m, 4H), 4.02-3.98 (m, 3H), 3.52 (br, d, J=4.4 Гц, 2H), 3.68-3.47 (m, 2H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.30-3.15 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.03 (br, s, 2H), 1.73-1.56 (m, 2H), 1.51-1.28 (m, 4H), 1.13-1.00 (m, 1H), 0.38-0.27 (m, 2H), 0.18 (d, J=5.9 Гц, 2H).

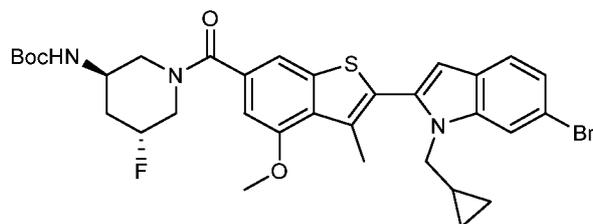
Пример 143

6-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 143А

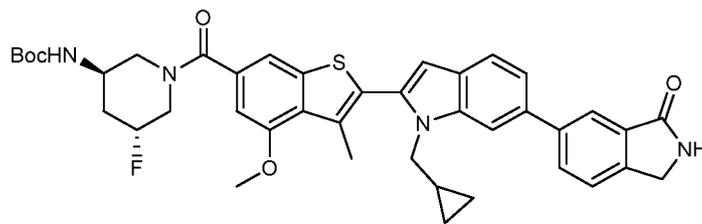
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



K_2CO_3 (287 мг, 2,078 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (38,0 мг, 0,052 ммоль) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 138В (380 мг, 0,693 ммоль) и 6-бром-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-индола (промежуточное соединение 12, 261 мг, 0,693 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 17 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (180 мг). LC-MS m/z: 670.3 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 143В

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



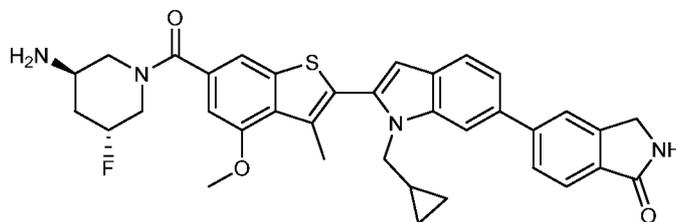
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9,82 мг, 0,013 ммоль) и K_2CO_3 (55,6 мг, 0,403 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 143А (90 мг, 0,134 ммоль) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (34,8 мг, 0,134 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 17 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (80 мг). LC-MS m/z : 723,4 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Пример 143

TFA (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 143В (80 мг) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и полученное неочищенное соединение очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг, 7%). LC-MS m/z : 623.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Время удерживания LCMS: 1,6 мин (Метод F).

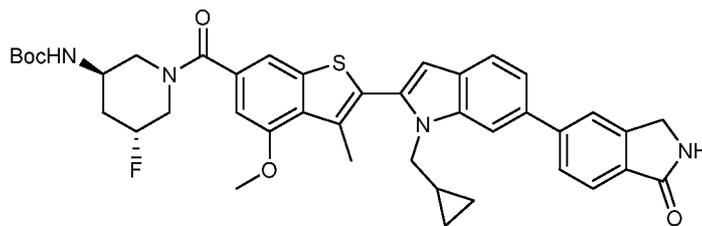
Пример 144

5-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 144А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[b]тиофен-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



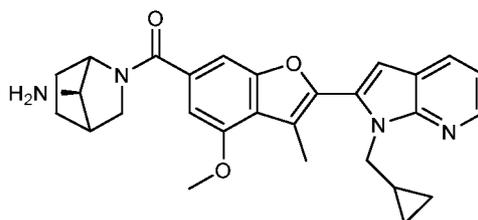
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (9,82 мг, 0,013 ммоль) и K_2CO_3 (55,6 мг, 0,403 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к дегазированному раствору промежуточного соединения 143А (90 мг, 0,134 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (34,8 мг, 0,134 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 17 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (80 мг). LC-MS m/z : 723.4 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Пример 144

TFA (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 144А (80 мг) в DCM (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и полученное в результате неочищенное соединение очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (3,2 мг, 6%). LC-MS m/z : 623.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Время удерживания LCMS: 1,7 мин (Метод F). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8.55 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.76 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.71 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (dd, $J=1.0, 8.3$ Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.08-4.75 (m, 1H), 4.46 (s, 4H), 4.21-4.09 (m, 2H), 3.94 (s, 5H), 3.05-2.80 (m, 2H), 2.19 -2.10 (m, 1H), 1.65-1.41 (m, 1H), 1.11-0.97 (m, 1H), 0.41-0.25 (m, 2H), 0.19-0.05 (m, 2H).

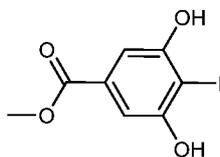
Пример 145

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 145А

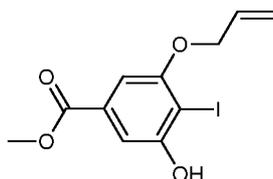
Метил-3,5-дигидрокси-4-иодобензоат



N-Йодосукцинимид (NIS, 26,8 г, 119 ммоль) в MeOH (200 мл) добавляли к перемешиваемому раствору метил 3,5-дигидроксибензоата (20 г, 119 ммоль) в MeOH (200 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, гасили водным раствором тиосульфата натрия (200 мл) и перемешивали в течение 15 мин. Органические растворители удаляли при пониженном давлении, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой (200 мл) и рассолом (200 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (40 г). LC-MS m/z : 294.9 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 10.51 (s, 2H), 6.94 (s, 2H), 3.32 (s, 3H).

Промежуточное соединение 145В

Метил-3-(аллилокси)-5-гидрокси-4-иодобензоат

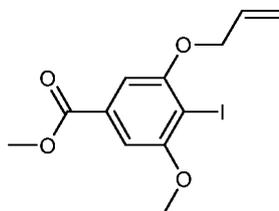


K_2CO_3 (5,44 г, 39,3 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145А (11,57 г, 39,3 ммоль) в DMF (100 мл). Содержимое перемешивали в течение 10 мин с последующим добавлением по каплям аллилбромид (3,40 мл, 39,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, фильтровали, фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали на колонке с силикагелем (80 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 30% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (9,3 г, 54%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z : 335 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 10.73 (s, 1H), 7.13 (d, $J=1.51$ Гц, 1H), 6.92 (d, $J=2.01$ Гц, 1H), 5.88-6.16

(m, 1H), 5.51 (dd, $J=17.07$, 2.01 Гц, 1H), 5.28 (dd, $J=10.54$, 1.51 Гц, 1H), 4.63-4.69 (m, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.52-2.68 (m, 1H).

Промежуточное соединение 145C

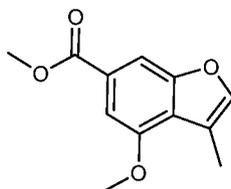
Метил-3-(аллилокси)-4-иод-5-метоксибензоат



K_2CO_3 (5,77 г, 41,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145B (9,3 г, 27,8 ммоль) в DMF (100 мл) и содержимое перемешивали в течение 10 мин, после чего добавляли метилйодид (2,26 мл, 36,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, фильтровали, фильтрат разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на колонке с силикагелем (40 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 35% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 45%) в виде бесцветного масла. LC-MS m/z : 349 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 7.13 (s, 2H), 6.06 (ddt, 1H), 5.45-5.58 (m, 1H), 5.30 (dd, $J=10.76$, 1.71 Гц, 1H), 4.67-4.77 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 3H), 3.32 (s, 2H), 0.01 (s, 1H).

Промежуточное соединение 145D

Метил-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбоксилат

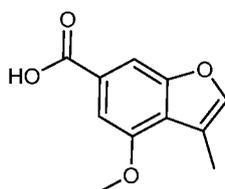


Ацетат палладия (II) (0,177 г, 0,790 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145C (5,5 г, 15,80 ммоль), карбоната натрия (4,19 г, 39,5 ммоль), формиата натрия (1,074 г, 15,80 ммоль) и тетрабутиламмония хлорида (4,83 г, 17,38 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 часов, фильтровали через слой целита и промывали EtOAc (50 мл).

Фильтрат разбавляли водой (150 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении. Полученное в результате неочищенное соединение очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 40-45% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 29%) в виде бесцветного масла. LC-MS m/z: 221 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7.83-7.86 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 3.94 (s, 4H), 3.84-3.91 (m, 5H), 2.53-2.69 (m, 1H), 2.41-2.49 (m, 3H), 2.32 (d, J=1.47 Гц, 5H).

Промежуточное соединение 145E

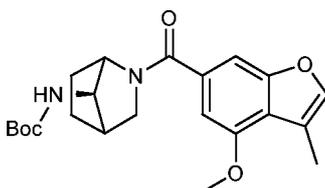
4-Метокси-3-метилбензофуран-6-карбоновая кислота



LiOH (1,631 г, 68,1 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145D (5,0 г, 22,70 ммоль) в THF (3 мл) и MeOH (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния и полученный в результате остаток подкисляли до pH 3, используя охлажденную льдом 1,5 N HCl. Полученные твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (4,34 г, 93%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 205 [M-H]⁻. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7.81 (d, J=1.51 Гц, 1H), 7.68 (d, J=1.00 Гц, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 2.45-2.47 (m, 1H), 2.31 (d, J=1.00 Гц, 3H).

Промежуточное соединение 145F

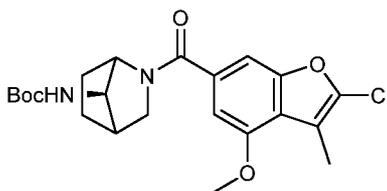
трет-Бутил-((7R)-2-(4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



НАТУ (4,15 г, 10,91 ммоль) в DMF (20 мл) и DIPEA (3,81 мл, 21,82 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил ((7R)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (1,544 г, 7,27 ммоль), 145E (1,5 г, 7,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, упаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученное в результате неочищенное соединение очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 10-90% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г, 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 401.3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 145G

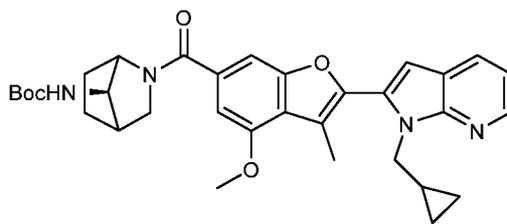
трет-Бутил-((7R)-2-(2-хлор-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



LDA при -78°C (0,7 мл, 1,400 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145F (100 мг, 0,250 ммоль) в THF (15 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 мин с последующим добавлением гексахлорэтана (65,0 мг, 0,275 ммоль) в 2 мл THF. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов, гасили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (120 мг). LC-MS m/z: 435.3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 145H

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



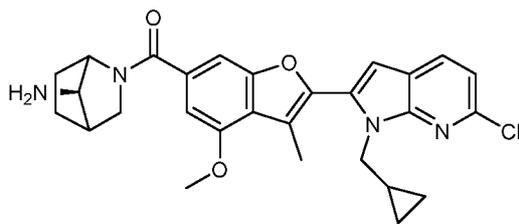
K_2CO_3 (95 мг, 0,690 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145G (100 мг, 0,230 ммоль), 1-(циклопропилметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение 11, 68,6 мг, 0,230 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (266 мг, 0,230 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 120°C в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (10 мл), экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (100 мг). LC-MS m/z: 571,5 [M+H]⁺.

Пример 145

TFA (0,108 мл, 1,402 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145H (80 мг, 0,140 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния и полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 15%). LC-MS m/z: 471,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,4 мин. (Метод F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.35 (dd, *J*=1.5, 4.6 Гц, 1H), 8.07 (dd, *J*=1.5, 7.8 Гц, 1H), 7.44-6.91 (m, 2H), 6.88 (t, *J*=2.0 Гц, 2H), 4.36 (d, *J*=7.1 Гц, 2H), 4.18 (s, 1H), 4.01-3.90 (m, 3H), 3.74 (s, 1H), 3.66-3.50 (m, 1H), 3.21 (s, 1H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 1H), 2.02-1.65 (m, 3H), 1.50 -1.34 (m, 1H), 1.18-1.06 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 2H), 0.27-0.13 (m, 2H).

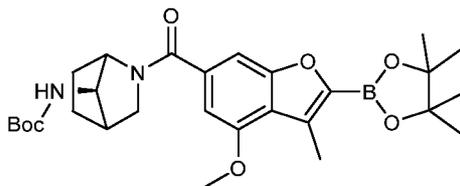
Пример 146

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 146А

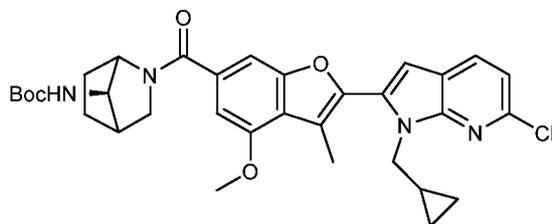
трет-Бутил-((7R)-2-(4-метокси-3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



LDA (3,75 мл, 7,49 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145F (0,6 г, 1,498 ммоль) в THF (6 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,254 г, 6,74 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, гасили водой при -78°C и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,780 г, 99%) в виде коричневого масла. LC-MS m/z : 527 $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 146В

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



K_2CO_3 (37,3 мг, 0,270 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 146А (40 мг, 0,090 ммоль), 6-хлор-1-(циклопропилметил)-2-йод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение-3, 29,9 мг, 0,090 ммоль) и аддукта $\text{PdCl}_2(\text{dppf})-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (5,51 мг, 6,75 мкмоль) в диоксане (3

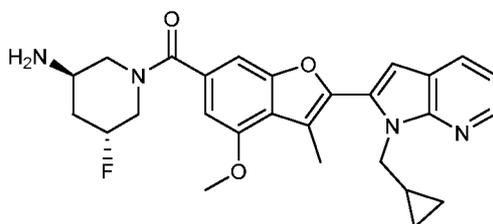
мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (60 мг). LC-MS m/z: 605.3 [M+H]⁺.

Пример 146

TFA (0,076 мл, 0,992 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 146B (60 мг, 0,099 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, концентрировали при пониженном давлении и полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (1,9 мг, 3,6%). LC-MS m/z: 505.2 [M+H]⁺; Время удерживания LC-MS: 1,906 / 2,216 мин. (Метод E / F).

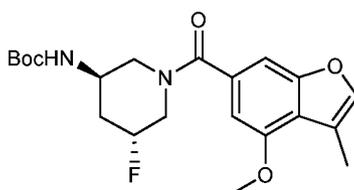
Пример 147

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 147A

трет-Бутил-((3R,5R)-5-фтор-1-(4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат

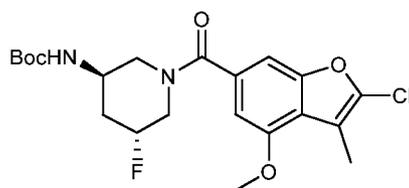


NATU (830 мг, 2,182 ммоль) в DMF (15 мл) и DIPEA (0,762 мл, 4,36 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145E (300 мг, 1,455 ммоль) и трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (318 мг, 1,455

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 40-45% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (450 мг, 76%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 405,3 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 147B

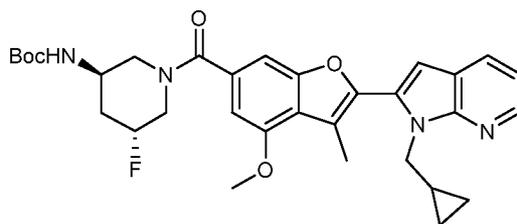
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-хлор-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



LDA (0,7 мл, 1,400 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 147A (110 мг, 0,271 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа с последующим добавлением гексахлорэтана (70,5 мг, 0,298 ммоль) в 2 мл THF при -78°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов, гасили водой и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (112 мг). LC-MS m/z: 441.2 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 147C

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



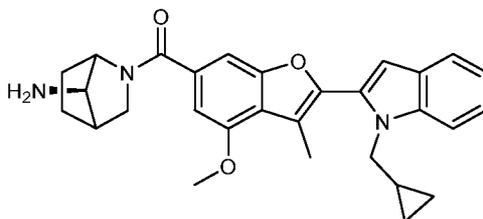
K_2CO_3 (103 мг, 0,748 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 147B (110 мг, 0,249 ммоль), 1-(циклопропилметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение 11, 74,4 мг, 0,249 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (288 мг, 0,249 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 120°C в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения. Неочищенное соединение очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 50-75% EtOAc в n-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг). LC-MS m/z: 575.5 [M-H]⁺.

Пример 147

TFA (0,120 мл, 1,561 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 147C (90 мг, 0,156 ммоль) в DCM (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выпаривали при пониженное давление, и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (0,8 мг, 1%). LC-MS m/z: 477.3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,5 мин (Метод F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.35 (dd, J=1.3, 5.0 Гц, 1H), 8.17-7.86 (m, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.19 (dd, J=4.5, 7.7 Гц, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.04-4.66 (m, 1H), 4.35 (d, J=7.3 Гц, 2H), 3.95 (s, 4H), 2.39-2.33 (m, 1H), 1.93-1.77 (m, 1H), 1.33-1.06 (m, 5H), 0.90-0.77 (m, 1H), 0.41-0.31 (m, 2H), 0.28-0.19 (m, 2H).

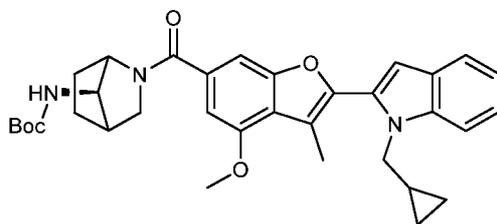
Пример 148

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 148А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



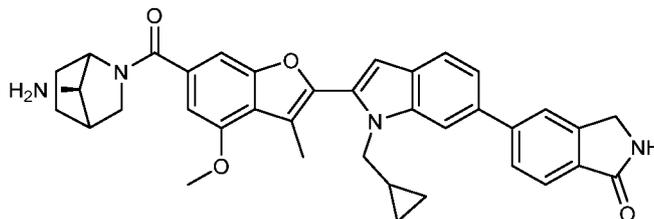
Раствор K_2CO_3 (95 мг, 0,690 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 145G (100 мг, 0,230 ммоль), 1-(циклопропилметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение-10, 68,3 мг, 0,230 ммоль) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладия(0) (266 мг, 0,230 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали до $120^\circ C$ и перемешивали в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (100 мг). LC-MS m/z: 570.4 $[M+H]^+$.

Пример 148

TFA (0,135 мл, 1,755 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 148А (100 мг, 0,176 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (11,1 мг, 13%). LC-MS m/z: 470.3 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,8 мин (Метод F). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 7.64 (dd, $J=3.1, 8.2$ Гц, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.13-7.09 (m, 1H), 6.91-6.82 (m, 2H), 4.24 (d, $J=6.6$ Гц, 2H), 4.00-3.91 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.67-3.54 (m, 1H), 3.50 (br, d, $J=10.8$ Гц, 2H), 3.18-3.15 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.21 (br, s, 1H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.84-1.64 (m, 1H), 1.47-1.31 (m, 1H), 1.13-1.04 (m, 1H), 0.37-0.32 (m, 2H), 0.16 (d, $J=4.4$ Гц, 2H)

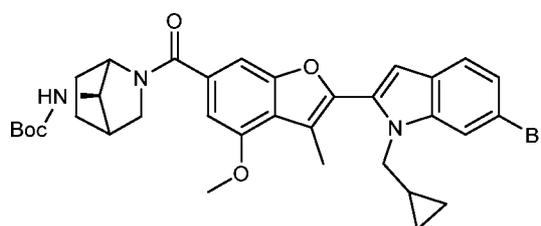
Пример 149

5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 149А

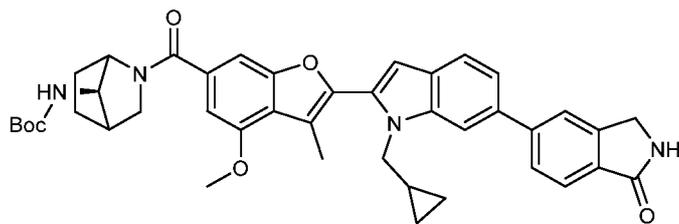
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло [2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (622 мг, 4,50 ммоль) в воде (0,027 мл, 1,501 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 146А (790 мг, 1,501 ммоль), 6-бром-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-индола (промежуточное соединение-12, 1016 мг, 2,70 ммоль) в диоксане (8 мл) с последующим добавлением $Pd(PPh_3)_4$ (130 мг, 0,113 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривают при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 65% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 72%) в виде коричневого масла. LC-MS m/z: 650 $[M-H]^+$.

Промежуточное соединение 149В

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (60,7 мг, 0,439 ммоль) в воде (2,64 мкл, 0,146 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 149А (95 мг, 0,146 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (38,0 мг, 0,146 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном с последующим добавлением аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (8,97 мг, 10,99 мкмоль). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0,040 г, 39%). LC-MS m/z : 701 $[M-H]^+$.

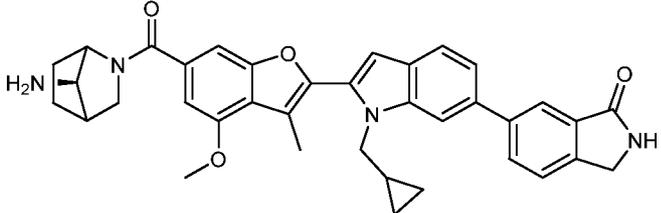
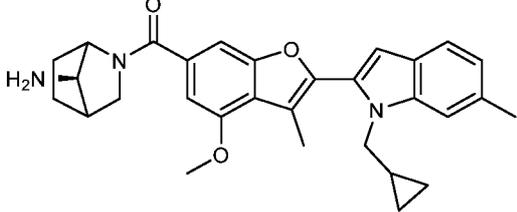
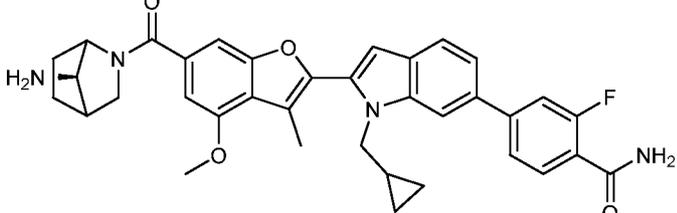
Пример 149

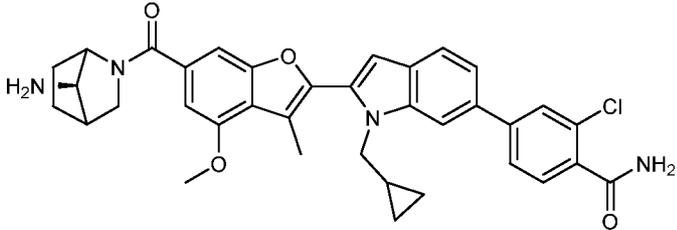
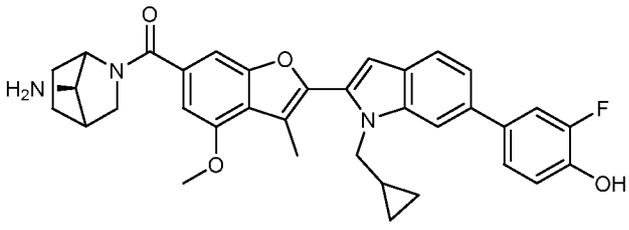
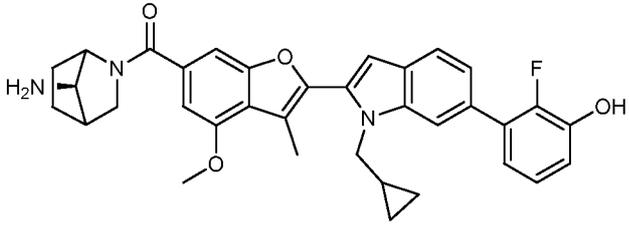
TFA (4,52 мкл, 0,059 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 149В (40 мг, 0,059 ммоль) в DCM (2 мл) и содержимое перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выпаривали при пониженное давление и остаток перемешивали с водным раствором аммиака (2 мл). Водный раствор декантировали, и полученный остаток сушили в вакууме и очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (7,33 мг, 30%). LC-MS m/z : 601 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 2,664 мин (Метод Н). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.50-8.60 (m, 1H), 7.89-8.10 (m, 3H), 7.85-8.00 (m, 2H), 7.81-7.97 (m, 1H), 7.70-7.83 (m, 2H), 7.44-7.58 (m, 1H), 7.22-7.34 (m, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.47 (s, 5 H), 4.30 (s, 2H), 4.23-4.39 (m, 1H), 3.97 (s, 4H), 3.66-3.79 (m, 2H), 3.44-3.59 (m, 2H), 2.97-3.17 (m, 3H), 2.53-2.61 (m, 15 H), 2.35-2.47 (m, 6 H), 2.18-2.29 (m, 2H), 1.83-2.05 (m, 3H), 1.24 (s, 10 H), 0.75-0.96 (m, 3H), 0.26-0.43 (m, 1H), 0.15-0.23 (m, 2H), 0.01-0.02 (m, 2H), -0.06-0.00 (m, 9 H).

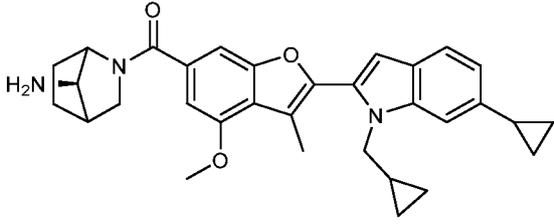
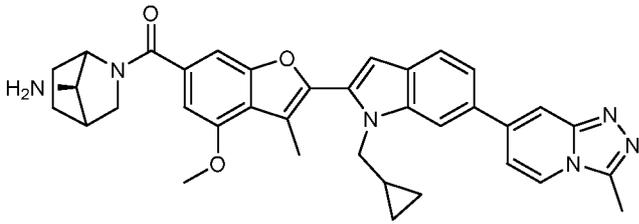
Соединения по примерам 150-157 в таблице 18 получали аналогично методике получения соединения по примеру 149, путем сочетания Сузуки промежуточного

соединения 149А с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты или бороновой кислотой.

Таблица 18

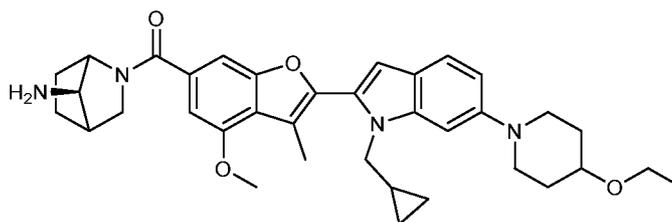
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
150	 <p>6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 601,4, 2,720 мин (Метод H)</p>
151	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 484,3, 3,512 мин (Метод H)</p>
152	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 607,4, 2,853 мин (Метод H)</p>

153	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид</p> <p>Аналитические данные: 623,4, 2,801 мин (Метод H)</p>
154	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 580,3, 2,308 мин (Метод E)</p>
155	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 580,3, 6,998 мин (Метод D)</p>

156	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 510,3, 2,358 мин (Метод E)</p>
157	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4],3-а]пиридин-7-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 601,4, 2,616 мин (Метод H)</p>

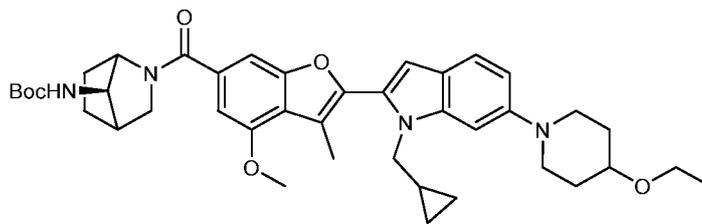
Пример 158

3-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-этоксипиперидин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 158А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-этоксипиперидин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



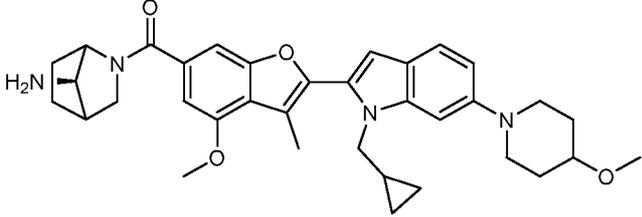
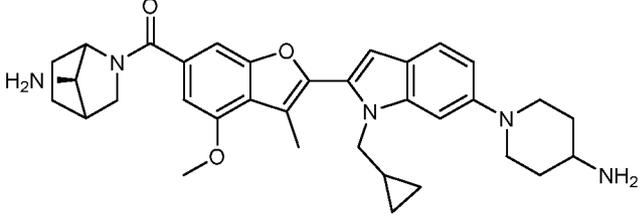
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (15,58 мг, 0,069 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 149А (150 мг, 0,231 ммоль), 4-этоксипиперидина (44,8 мг, 0,347 ммоль), XPHOS (55,1 мг, 0,116 ммоль) и KOtBu (51,9 мг, 0,463 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 часов, фильтровали через слой целита и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC с получением указанного в заголовке соединения в виде грязно-белого твердого вещества (20 мг). LC-MS m/z : 697 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 158

TFA (0,022 мл, 0,287 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 158А (20 мг, 0,029 ммоль) в DCM (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (4,8 мг, 27%). LC-MS m/z : 597.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Время удерживания LC-MS: 2,284 / 1,342 мин (Методы E / F). ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 7.45 (d, $J=8.9$ Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.93-6.85 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 4.22-4.03 (m, 4H), 4.02 -3.88 (m, 5H), 3.84 (br, d, $J=3.2$ Гц, 2H), 3.59-3.38 (m, 13H), 3.30-3.22 (m, 4H), 3.17 (d, $J=5.3$ Гц, 2H), 3.09 (br, d, $J=10.4$ Гц, 3H), 3.00-2.74 (m, 5H), 2.66-2.53 (m, 4H), 2.47-2.40 (m, 5H), 2.08 (s, 1H), 2.03-1.74 (m, 7H), 1.67-1.53 (m, 4H), 1.50 (br, s, 2H), 1.32-1.20 (m, 9H), 1.20 -1.03 (m, 7H), 0.90-0.81 (m, 2H), 0.34 (br, d, $J=7.5$ Гц, 2H), 0.17-0.09 (m, 2H), 0.01 (s, 1H).

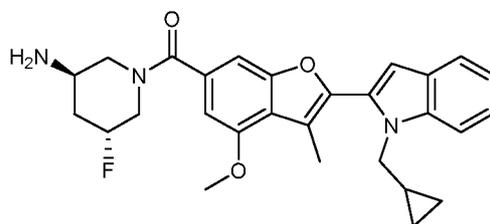
Соединения по примерам 159 и 160 в таблице 19 получали аналогично методике получения соединения по примеру 158, путем сочетания Бухвальда промежуточного соединения 149А с соответствующими аминами.

Таблица 19

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
159	 <p data-bbox="363 660 1417 806">((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2 -ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="363 824 1077 862">Аналитические данные: 583,4, 6,015 мин (Метод D)</p>
160	 <p data-bbox="363 1128 1417 1274">((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2 -ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="363 1292 1077 1330">Аналитические данные: 583,4, 8,803 мин (Метод D)</p>

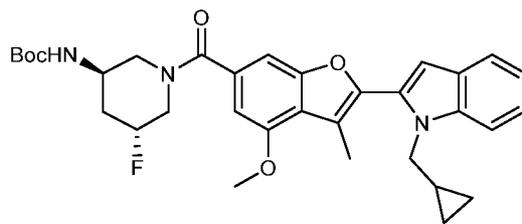
Пример 161

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 161A

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



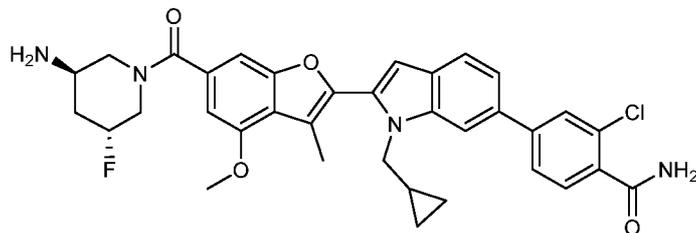
Раствор K_2CO_3 (103 мг, 0,748 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 147В (110 мг, 0,249 ммоль), 1-(циклопропилметил)-2-(4,4, 5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (промежуточное соединение 10, 74,2 мг, 0,249 ммоль) в диоксане (3 мл) с последующим добавлением $Pd(PPh_3)_4$ (288 мг, 0,249 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $115^\circ C$ и перемешивали в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученное таким образом неочищенное соединение очищали на колонке с силикагелем (24 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 75% $EtOAc$ в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг). LC-MS m/z : 576,4 $[M+H]^+$.

Пример 161

TFA (0,120 мл, 1,563 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 161А (90 мг, 0,156 ммоль) в DCM (4 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (6,4 мг, 8,4%). LC-MS m/z : 476,4 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,9 мин (Метод F). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 7.64 (dd, $J=4.5, 7.7$ Гц, 2H), 7.25 (t, $J=7.2$ Гц, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11 (t, $J=7.4$ Гц, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.82-6.79 (m, 1H), 5.02-4.77 (m, 1H), 4.58-4.40 (m, 1H), 4.23 (d, $J=6.8$ Гц, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (s, 3H), 2.97 (br, t, $J=10.4$ Гц, 2H), 2.67 (s, 1H), 2.49-2.46 (m, 3H), 2.33 (s, 1H), 2.15 (br, s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.16-0.99 (m, 1H), 0.39-0.29 (m, 2H), 0.18 (q, $J=4.7$ Гц, 2H).

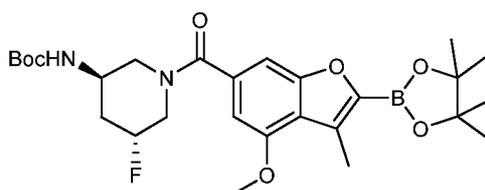
Пример 162

4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4- метокси-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид



Промежуточное соединение 162A

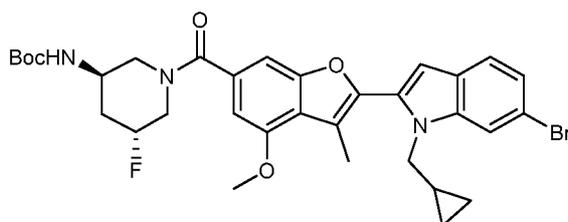
трет-Бутил-((3R,5R)-5-фтор-1-(4-метокси-3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил))бензофуран-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



LDA (4,92 мл, 9,84 ммоль) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 147A (0,4 г, 0,984 ммоль) в THF (4 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин с последующим добавлением 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,916 г, 4,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, гасили водой при -78°C и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (0,520 г, 99%) в виде коричневого масла. LC-MS $m/z = 533$ $[\text{M}-\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 162B

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

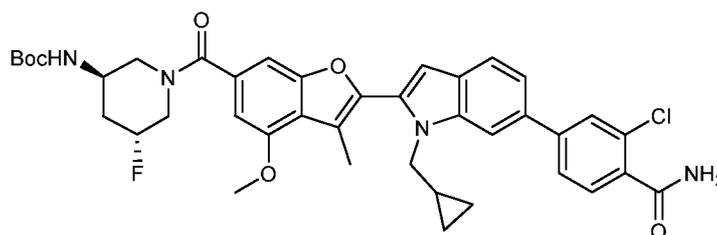


Раствор K_2CO_3 (37,3 мг, 0,270 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 162A (524 мг, 0,984 ммоль), 6-бром-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-индола (промежуточное

соединение 12, 444 мг, 1,181 ммоль) в диоксане (8 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (85 мг, 0,074 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (12 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 5% MeOH в CHCl₃) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (400 мг, 62%). LC-MS m/z =655.3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 162C

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-(4-карбамоил-3-хлорфенил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



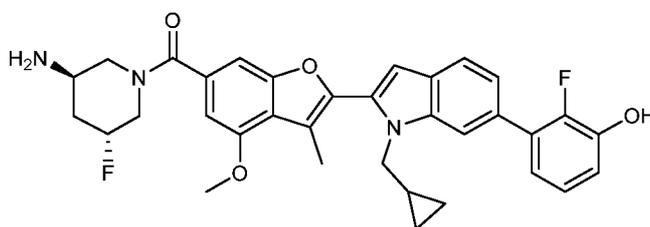
Раствор K₂CO₃ (95 мг, 0,687 ммоль) в воде (4,13 мкл, 0,229 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 162B (150 мг, 0,229 ммоль) и 2-хлор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (97 мг, 0,344 ммоль) в диоксане (2 мл) с последующим добавлением аддукта PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ (14,04 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении, концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной HPLC с получением продукта в виде коричневого масла (0,015 г, 8%). LC/MS m/z: 729 [M-H]⁺.

Пример 162

TFA (0,120 мл, 1,561 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 162С (15 мг, 0,020 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2,2 мг, 14%). LC-MS m/z: 629 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,885 / 1,687 мин (Метод E / F).

Пример 163

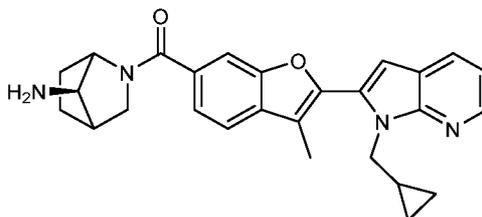
((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Соединение по примеру 163 получали аналогично методике получения соединения по примеру 162 с использованием промежуточного соединения 162В и соответствующей бороновой кислоты. LC-MS m/z: 586.3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,071 мин (Метод Т).

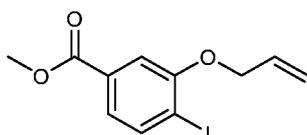
Пример 164

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 164А

Метил-3-(аллилокси)-4-иодбензоат

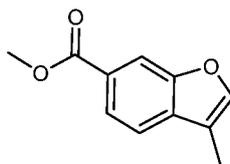


K₂CO₃ (5,47 г, 39,6 ммоль) и 3-бромпроп-1-ен (3,42 мл, 39,6 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору метил 3-гидрокси-4-иодбензоата (5,5 г, 19,78 ммоль) в

DMF (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×150 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с использованием флэш-хроматографии (колонка с 80 г диоксида кремния, 50% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (6,1 г, 97%). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 0.01 (d, $J=0.73$ Гц, 1H), 3.86 (s, 3H), 4.70-4.75 (m, 2H), 5.31 (dd, $J=10.64, 1.10$ Гц, 1H), 5.51 (dd, $J=17.61, 1.47$ Гц, 1H), 6.01-6.11 (m, 1H), 7.33 (dd, $J=8.07, 0.98$ Гц, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.96 (d, $J=8.07$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 164В

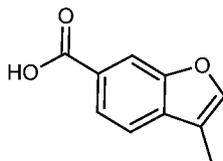
Метил-3-метилбензофуран-6-карбоксилат



Ацетат палладия(II) (0,071 г, 0,314 ммоль), карбонат натрия (1,666 г, 15,72 ммоль) и гидрат хлорида тетрабутиламмония (2,047 г, 6,92 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 164А (2,0 г, 6,29 ммоль) в DMF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали до 80°C в течение 48 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка с 40 г силикагеля, 25% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (1,0 г, 84%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z : 191 [M-H]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 2.25 (d, $J=1.51$ Гц, 3H), 3.82-3.90 (m, 3H), 7.74 (d, $J=8.03$ Гц, 1H), 7.89 (d, $J=7.88$ Гц, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.09 (d, $J=1.51$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение 164С

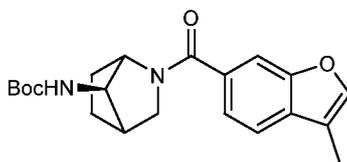
3-Метилбензофуран-6-карбоновая кислота



LiOH (0,378 г, 15,77 ммоль) в воде (5 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 164B (1,0 г, 5,26 ммоль) в THF (5 мл) и MeOH (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, выпаривали при пониженном давлении для удаления летучих растворителей и добавляли 1,5 N раствор HCl до тех пор, пока раствор не становился кислым. Осажденные твердые вещества отфильтровывали и сушили в высоком вакууме с получением указанного в заголовке соединения (0,85 г, 92%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 175.2 [M-H]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 2.24 (d, *J*=1.00 Гц, 3H), 7.71 (d, *J*=8.03 Гц, 1H), 7.80-7.92 (m, 1H), 7.97 (d, *J*=1.51 Гц, 1H), 8.06 (s, 1H).

Промежуточное соединение 164D

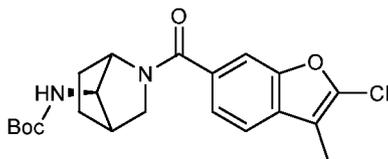
трет-Бутил-((7R)-2-(3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



NATU (2,75 г, 7,24 ммоль) в DMF (20 мл) и DIPEA (1,685 мл, 9,65 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 164C (0,85 г, 4,82 ммоль) и трет-бутил ((7R)-2-азабицикло-[2.2.1]гептан-7-ил)карбамата (1,024 г, 4,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (колонка с 24 г силикагеля, 70% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (1,5 г, 84%). LC-MS m/z: 371 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 164E

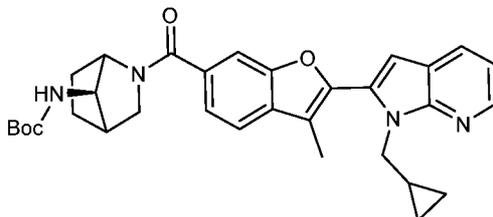
трет-Бутил-((7R)-2-(2-хлор-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



1M Раствор диизопропиламида лития в THF (0,225 мл, 0,540 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 164D (100 мг, 0,270 ммоль) в THF (15 мл) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа с последующим добавлением гексахлорэтана (70,3 мг, 0,297 ммоль) в 2 мл THF. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали еще 4 часа, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (85 мг, 78%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z : 405,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 164F

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



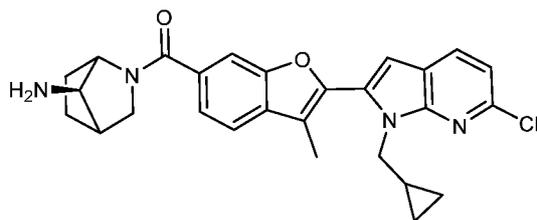
Раствор K_2CO_3 (103 мг, 0,748 ммоль) в воде (0,75 мл) и тетраakis-(трифенилфосфин)палладий(0) (14,27 мг, 0,012 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 164E (100 мг, 0,247 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-2-(триметилстаннил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридину (промежуточное соединение 7, 83 мг, 0,247 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке неочищенного соединения (40 мг) в виде коричневого масла. LC-MS m/z : 541,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 164

TFA (0,057 мл, 0,740 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 164F (40 мг, 0,074 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (1,5 мг, 4%). LC-MS m/z : 441.3 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,3 min (Метод F). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 0.26 (br, s, 2H), 0.35 (br, d, $J=8.31$ Гц, 2H), 0.86 (s, 2H), 1.11-1.27 (m, 16 H), 1.30 (br, s, 2H), 1.38 (s, 4H), 1.90 (br, s, 4H), 2.41-2.47 (m, 4H), 3.11-3.28 (m, 4H), 4.43 (br, d, $J=7.09$ Гц, 2H), 6.96 (s, 2H), 7.17-7.23 (m, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.82 (br, s, 1H), 7.86 (s, 2H), 8.09 (br, d, $J=7.58$ Гц, 2H), 8.37 (br, d, $J=4.40$ Гц, 1H).

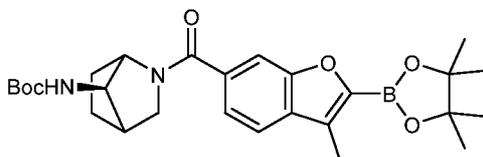
Пример 165

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 165А

трет-Бутил-((7R)-2-(3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат

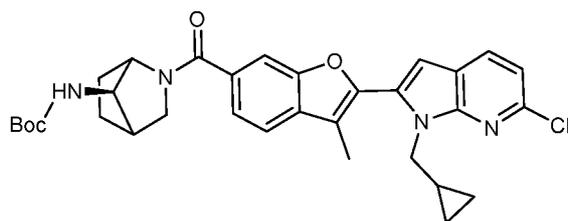


1M раствор диизопропиламида лития в THF (5,40 мл, 10,80 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 164D (1,0 г, 2,70 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 5 мин, затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,826 мл, 4,05 ммоль) при -78°C и реакционную смесь перемешивали при той же температуре еще 2 часа. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50

мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 82%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z : 497,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 165B

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (112 мг, 0,812 ммоль) и воду (1 мл) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (23,45 мг, 0,020 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 165A (134 мг, 0,271 ммоль), 6-хлор-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение 3, 90 мг, 0,271 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь нагревали до $85^\circ C$ и перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z : 575 $[M+H]^+$.

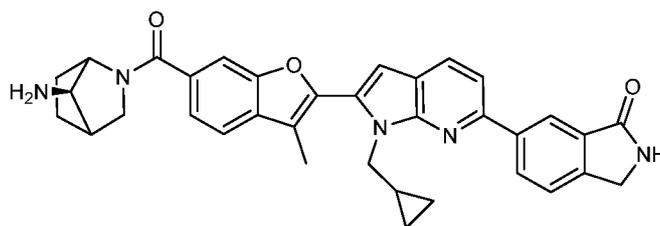
Пример 165

TFA (0,057 мл, 0,740 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 165B (100 мг, 0,074 ммоль) в DCM (2 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,1 мг, 6%). LC-MS m/z : 475 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 2,09 / 1,787 мин (Метод E / F). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.19-8.07 (m, 1H), 7.84-7.67 (m, 2H), 7.52-7.33 (m, 1H), 7.25 (dd, $J=0.9$, 8.2 Гц, 1H), 7.04-6.92 (m, 1H), 4.36 (d,

$J=7.1$ Гц, 2H), 3.66 (br, d, $J=1.7$ Гц, 1H), 3.53-3.48 (m, 1H), 3.17 (br, d, $J=1.7$ Гц, 1H), 3.07 (d, $J=11.2$ Гц, 1H), 2.45-2.41 (m, 3H), 2.22-2.09 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.46-1.31 (m, 1H), 1.27-1.20 (m, 2H), 1.19-1.07 (m, 1H), 0.39-0.32 (m, 2H), 0.28-0.21 (m, 2H).

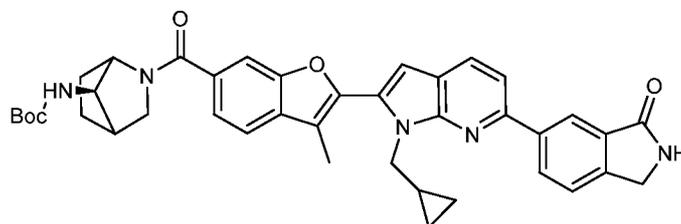
Пример 166

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло [2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 166А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



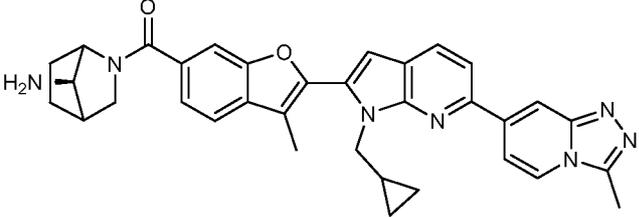
Безводный трехосновный фосфат калия (111 мг, 0,522 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 165В (100 мг, 0,174 ммоль) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (45,1 мг, 0,174 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном с последующим добавлением XPHOS Pd G2 (8,29 мг, 0,017 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (100 мг). LC-MS m/z : 672 $[M+H]^+$.

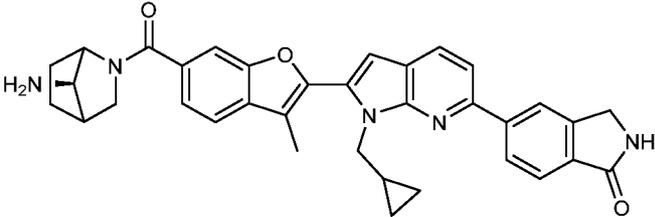
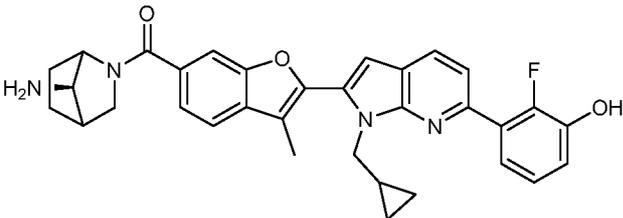
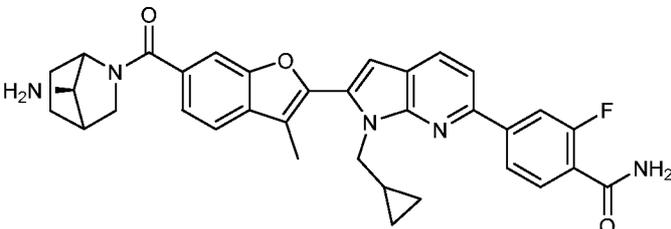
Пример 166

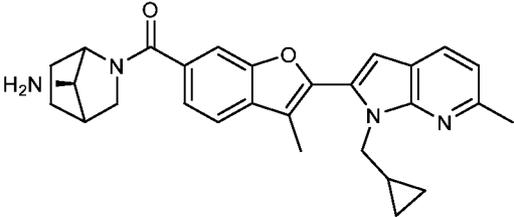
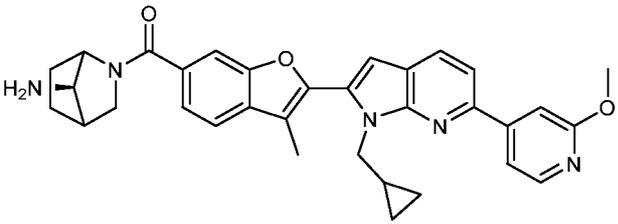
TFA (0,115 мл, 1,489 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 165A (100 мг, 0,149 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, выпаривали при пониженном давлении и неочищенное соединение очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (3,1 мг, 3%). LC-MS m/z : 572 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,72 / 1,49 мин (Метод E / F). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.66 (s, 1H), 8.49-8.38 (m, 3H), 8.18 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 8.02-7.62 (m, 7H), 7.50-7.31 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.94-6.85 (m, 1H), 4.51 (br, d, $J=6.8$ Гц, 2H), 4.46 (s, 3H), 4.30-4.18 (m, 1H), 3.71 (d, $J=12.0$ Гц, 2H), 3.51 (br, s, 1H), 3.16-3.04 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.01-1.82 (m, 3H), 1.77-1.41 (m, 4H), 1.32-1.16 (m, 6H), 0.92-0.82 (m, 2H), 0.60-0.49 (m, 1H), 0.43-0.31 (m, 4H).

Соединения по примерам 167-172 в таблице 20 получали аналогично методике получения соединения по примеру 166, путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 165B с соответствующими бороновыми кислотами.

Таблица 20

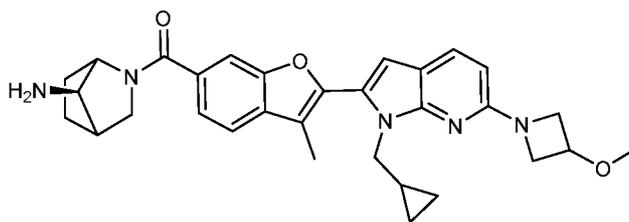
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
167	 <p data-bbox="363 1653 1342 1910">((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4],3-а]пиридин-7-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанонциклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин- 1-один Аналитические данные: 572,3, 1,679 мин (Метод E)</p>

168	 <p>5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло [2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p>Аналитические данные: 572,4, 1,176 мин (Метод F)</p>
169	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 551,3, 1,913 мин (Метод E)</p>
170	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло [2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 578,3, 1,765 мин (Метод E)</p>

171	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2 -ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 455,3, 1,342 мин (Метод F)</p>
172	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 548,3, 1,704 мин (Метод F)</p>

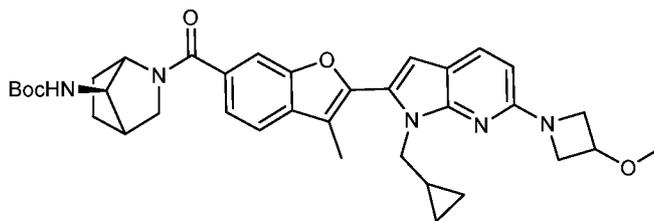
Пример 173

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 173А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



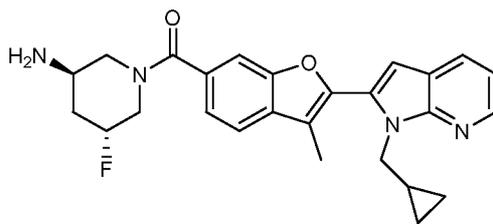
RUPHOS (0,041 г, 0,087 ммоль) и карбонат цезия (0,113 г, 0,348 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 165В (0,1 г, 0,174 ммоль), 3-метоксиазетидина (0,015 г, 0,174 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 мин с последующим добавлением Pd₂(dba)₃ (0,016 г, 0,017 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 часов, фильтровали через слой целита, промывали с помощью EtOAc и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением остатка. К полученному остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (100 мг). LC-MS m/z: 626 [M+H]⁺.

Пример 173

TFA (0,031 мл, 0,400 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 173А (0,05 г, 0,080 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (9,7 мг, 19%). LC-MS m/z: 526 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,024 / 1,599 мин (Метод E / F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.81 (d, J=8.6 Гц, 1H), 7.75-7.61 (m, 2H), 7.47-7.33 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.30 (d, J=8.3 Гц, 1H), 4.39-4.32(m, 1H), 4.27-4.16 (m, 4H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.71-3.49 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.20-3.15 (m, 2H), 3.07 (br, d, J=11.0 Гц, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.15 (m, 1H), 2.00-1.65 (m, 3H), 1.45-1.32 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 1H), 0.39-0.31 (m, 2H), 0.31-0.22 (m, 2H).

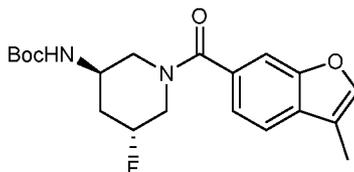
Пример 174

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанол



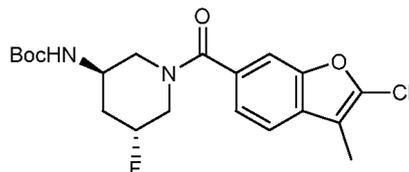
Промежуточное соединение 174А

трет-Бутил-((3R,5R)-5-фтор-1-(3-метилбензофуран-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 174В

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-хлор-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

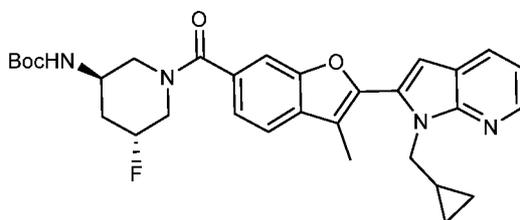


1M раствор LDA в THF (0,266 мл, 0,531 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточное соединение 174А (100 мг, 0,266 ммоль) в THF (15 мл) при -78°C в атмосфере азота и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа с

последующим добавлением гексахлорэтана (69,2 мг, 0,292 ммоль) в 2 мл THF. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 часов, гасили водой (15 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (120 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 409,3 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 174C

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Раствор K₂CO₃ (121 мг, 0,876 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 174B (120 мг, 0,292 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-2-(4,4, 5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (87 мг, 0,292 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном с последующим добавлением Pd(PPh₃)₄ (338 мг, 0,292 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 115°C и перемешивали в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (100 мг) в виде коричневого твердого вещества. LC/MS m/z: 547.4 [M+H]⁺.

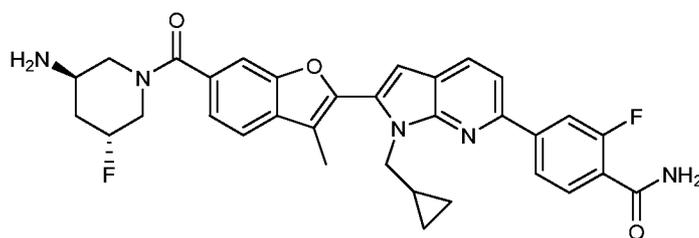
Пример 174

TFA (0,141 мл, 1,829 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 174C (100 мг, 0,183 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов, выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (14,2 мг, 17%). LC-MS m/z:

447.2 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,4 мин (Метод F). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.37 (dd, $J=1.5, 4.6$ Гц, 1H), 8.17-7.99 (m, 3H), 7.83 (d, $J=8.1$ Гц, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.40 (dd, $J=1.2, 8.1$ Гц, 1H), 7.27-7.18 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.07-4.85 (m, 1H), 4.81-4.66 (m, 1H), 4.42 (d, $J=7.1$ Гц, 2H), 3.57 (br, s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.62-2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (br, d, $J=13.9$ Гц, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.90 (s, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.25-1.14 (m, 1H), 0.38-0.31 (m, 2H), 0.31-0.25 (m, 2H).

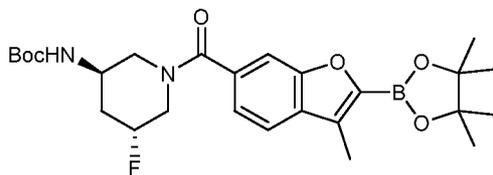
Пример 175

6-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 175А

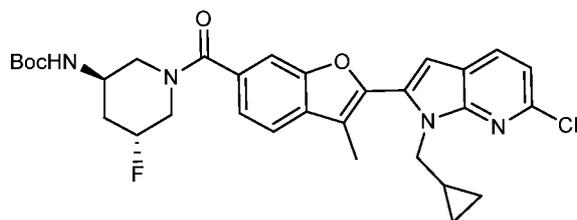
трет-Бутил-((3R,5R)-5-фтор-1-(3-метил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензофуран-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



1M раствор LDA в THF (5,31 мл, 10,63 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 174А (1,0 г, 2,66 ммоль) в THF (20 мл) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,084 мл, 5,31 ммоль) при -78°C и перемешивали при -78°C в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,1 г, 82%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z : 503 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 175В

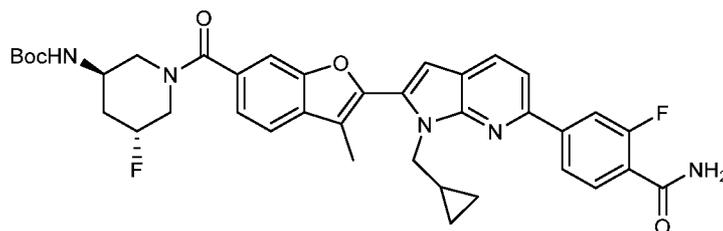
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (413 мг, 2,99 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 175A (500 мг, 0,995 ммоль) и 6-хлор-1-(циклопропилметил)-2-иод-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (промежуточное соединение 3, 331 мг, 0,995 ммоль) в диоксане (2 мл) с последующим добавлением $PdCl_2(dppf)$ (72,8 мг, 0,100 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 17 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного соединения (180 мг, 40%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z : 581.3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 175C

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (64,2 мг, 0,465 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 175B (90 мг, 0,155 ммоль) и 2-фтор-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензамида (40,1 мг, 0,155 ммоль) в диоксане (2 мл) с последующим добавлением $PdCl_2(dppf)$ (56,7 мг, 0,077 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 16 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (20

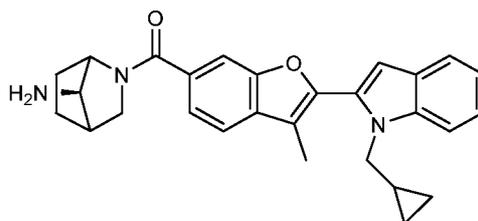
мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл), объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (90 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z 678.4 $[M+H]^+$.

Пример 175

TFA (0,141 мл, 1,829 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 175C (90 мг, 0,183 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов, выпаривали при пониженном давлении и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (6,9 мг, 16%). LC-MS m/z : 578 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,803 / 1,607 мин. (Метод E / F). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.70-8.58 (m, 2H), 8.49-8.39 (m, 3H), 8.18 (d, J=8.3 Гц, 1H), 8.03-7.82 (m, 2H), 7.81 (d, J=8.1 Гц, 1H), 7.75- 7.62 (m, 3H), 7.37 (d, J=7.8 Гц, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.56-4.41 (m, 6H), 3.02 (td, J=4.2, 1.6 Гц, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.22-2.09 (m, 1H), 1.63-1.42 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 2H), 0.61-0.49 (m, 1H), 0.44-0.31 (m, 4H).

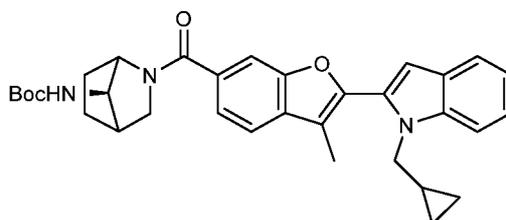
Пример 176

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил) метанон



Промежуточное соединение 176А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



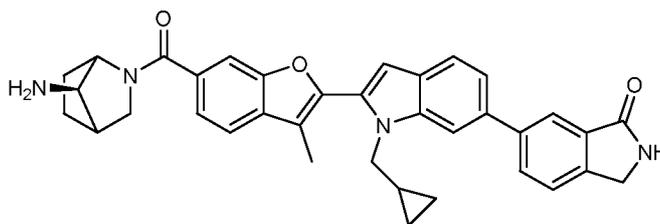
Раствор K_2CO_3 (71,7 мг, 0,519 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 164E (70 мг, 0,173 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (промежуточное соединение 10, 51,4 мг, 0,173 ммоль) в диоксане (2 мл) с последующим добавлением $Pd(PPh_3)_4$ (200 мг, 0,173 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение 6 часов, выпаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (25 мл) и экстрагировали EtOAc (2×25 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (25 мл) и рассолом (25 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC/MS m/z: 540.3 $[M+H]^+$.

Пример 176

TFA (0,143 мл, 1,853 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 176A (100 мг, 0,185 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов, выпаривали при пониженном давлении и полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения. LC-MS m/z: 441.2 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 2,9 мин. (Метод H). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ ppm: 8.29-7.99 (m, 3H), 8.28-7.98 (m, 2H), 7.82-7.67 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 1H), 7.23 (t, J=7.5 Гц, 1H), 7.16 (d, J=9.0 Гц, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 4.30-4.24 (m, 2H), 4.27 (br, d, J=7.0 Гц, 1H), 4.14 (br, s, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.75-3.41 (m, 2H), 3.25-3.04 (m, 1H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.99-1.82 (m, 3H), 1.74-1.51 (m, 1H), 1.16-0.96 (m, 1H), 0.39-0.27 (m, 2H), 0.15 (br, d, J=4.5 Гц, 2H).

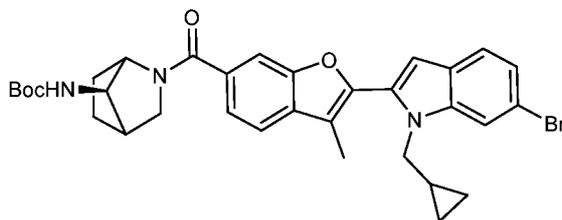
Пример 177

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол -6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 177A

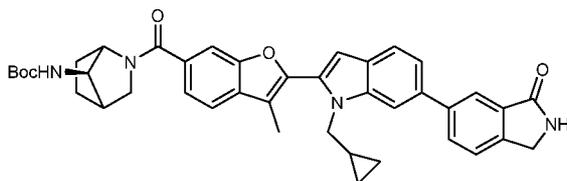
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (0,368 г, 2,66 ммоль) в воде (0,1 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 165A (0,551 г, 1,330 ммоль) и 6-бром-1-(циклопропилметил)-2-йод-1H-индола (промежуточное соединение 12, 0,5 г, 1,330 ммоль) в диоксане (10 мл) с последующим добавлением $Pd(PPh_3)_4$ (0,123 г, 0,106 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 3 часов, фильтровали через слой целита, используя EtOAc, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (колонка с 12 г силикагеля, 70% EtOAc в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке очищенного соединения (0,28 г, 34%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z: 620 [M+H].

Промежуточное соединение 177B

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-оксоизоиндолин-5-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (0,045 г, 0,323 ммоль) в воде (0,1 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 177A (0,1 г, 0,162 ммоль) и 6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (0,050 г, 0,194 ммоль) в диоксане (2 мл) с последующим добавлением аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,013 г, 0,016 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 2 часов, фильтровали через слой целита, используя EtOAc, и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке

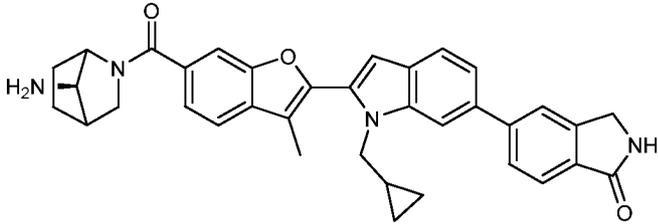
соединения (100 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z : 672 $[M+H]^+$.

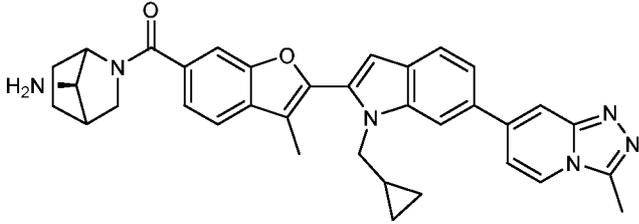
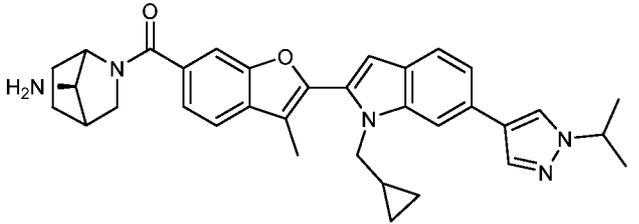
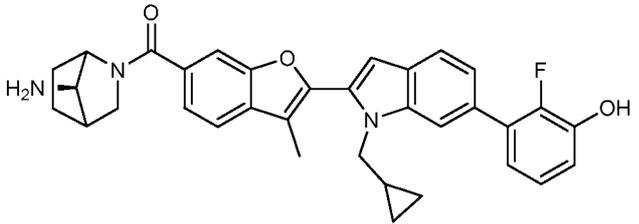
Пример 177

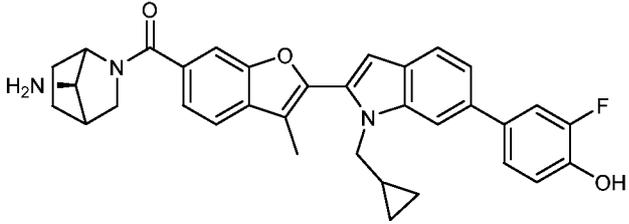
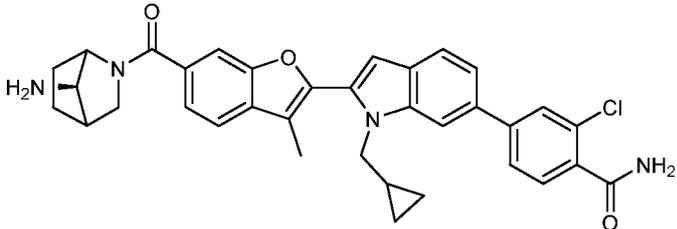
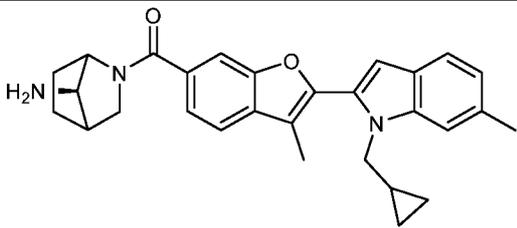
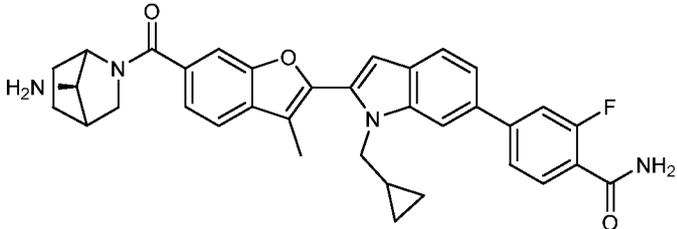
TFA (0,057 мл, 0,745 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 177В (0,1 г, 0,149 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (5,6 мг, 6,4%). LC-MS m/z : 572 $[M+H]^+$. LC-MS время удерживания: 1,739 / 1,532 мин (Метод E / F). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.60 (s, 1H), 8.08-7.99 (m, 2H), 7.81-7.65 (m, 2H), 7.54-7.38 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 4.54-4.38 (m, 5H), 3.68 (s, 1H), 3.52 (br, d, $J=10.0$ Гц, 1H), 3.17 (br, s, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 4H), 2.25-2.12 (m, 1H), 2.03-1.81 (m, 3H), 1.75-1.65 (m, 1H), 1.48-1.30 (m, 1H), 1.19-1.04 (m, 1H), 0.41-0.33 (m, 2H), 0.21 (q, $J=5.1$ Гц, 2H).

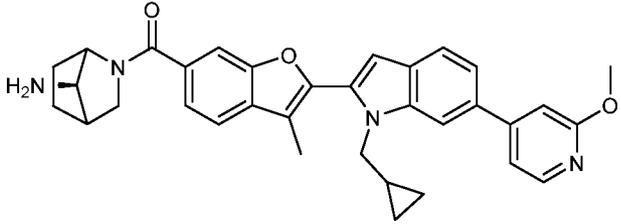
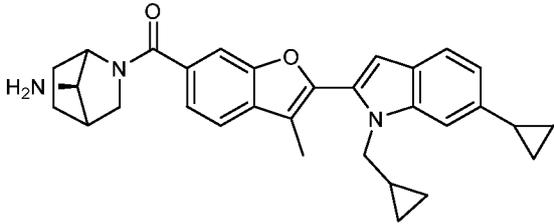
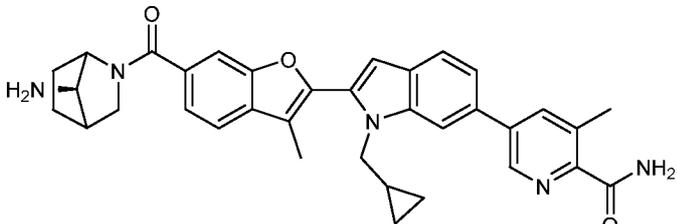
Соединения по примерам 178-188 в таблице 21 получали аналогично методике получения соединения по примеру 177 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 177А с соответствующим сложным эфиром бороновой кислоты или бороновой кислотой.

Таблица 21

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
178	 <p data-bbox="336 1821 1225 1966">5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он</p> <p data-bbox="336 1989 1043 2022">Аналитические данные: 571,3, 1,704 мин (Метод E)</p>

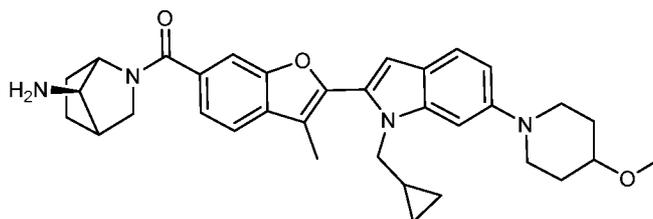
179	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 571,3, 1,578 мин (Метод E)</p>
180	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-изопропил-1Н-пиразол-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 548,4, 1,991 мин (Метод E)</p>
181	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 550,3, 1,962 мин (Метод E)</p>

182	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 550,3, 1,944 мин (Метод E)</p>
183	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид</p> <p>Аналитические данные: 593,4, 1,782 мин (Метод E)</p>
184	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 454,3, 2,177 мин (Метод E)</p>
185	 <p>4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 577,3, 1,790 мин (Метод E)</p>

186	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 547,4, 2,146 мин (Метод E)</p>
187	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 480,3, 2,252 мин (Метод E)</p>
188	 <p>5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-3-метилпиколинамид</p> <p>Аналитические данные: 574,3, 1,802 мин (Метод E)</p>

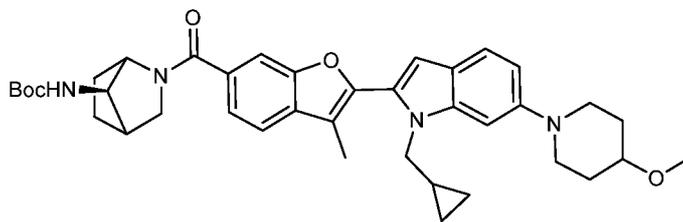
Пример 189

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 189А

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



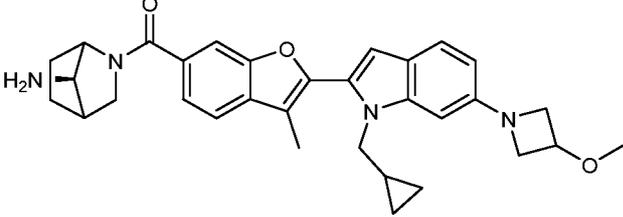
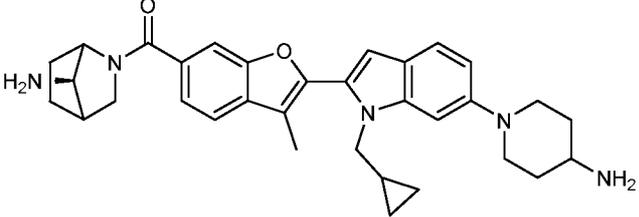
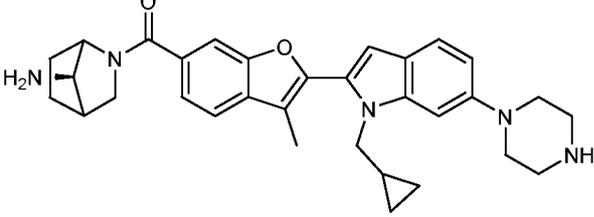
К перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 177А (0,1 г, 0,162 ммоль), 4-метоксипиперидина (0,019 г, 0,162 ммоль) добавляли трет-бутоксид калия (0,036 г, 0,323 ммоль) и XPHOS (0,039 г, 0,081 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут с последующим добавлением ацетата палладия (II) (10,89 мг, 0,048 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 часов, фильтровали через слой целита с использованием EtOAc (50 мл) и фильтрат упаривали при пониженном давлении с получением остатка. К остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 85%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 653 [M+H].

Пример 189

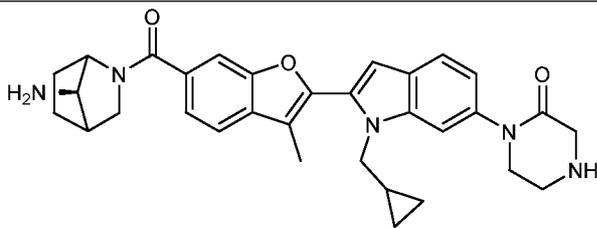
TFA (0,059 мл, 0,766 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 189А (0,1 г, 0,153 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (9,6 мг, 10%). LC-MS m/z: 553 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,009 / 1,117 мин (Метод E / F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 1H), 7.39 (dd, *J*=0.7, 7.6 Гц, 1H), 7.03 (d, *J*=1.0 Гц, 1H), 6.91-6.87 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.24 (br, d, *J*=6.8 Гц, 2H), 3.70 (br, d, *J*=1.2 Гц, 1H), 3.57-3.50 (m, 3H), 3.07 (br, d, *J*=10.8 Гц, 1H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.26-2.15 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 5H), 1.73-1.54 (m, 3H), 1.12-1.04 (m, 1H), 0.39-0.28 (m, 2H), 0.17 (br, d, *J*=4.2 Гц, 2H).

Соединения по примерам 190-193 в таблице 22 получали аналогично методике получения соединения по примеру 189 с использованием промежуточного соединения 177А и соответствующего амина.

Таблица 22

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
190	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 525,4, 1,389 мин (Метод F)</p>
191	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 538,3, 1,375 мин (Метод E)</p>
192	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-2-ил))-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 524,3, 1,377 мин (Метод E)</p>

193

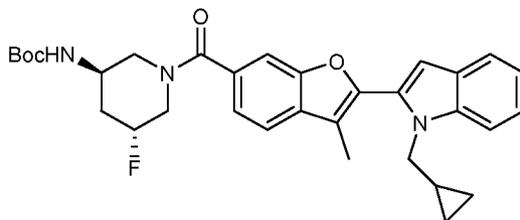


1-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)пиперазин-2-он

Аналитические данные: 538,3, 1,289 мин (Метод E)

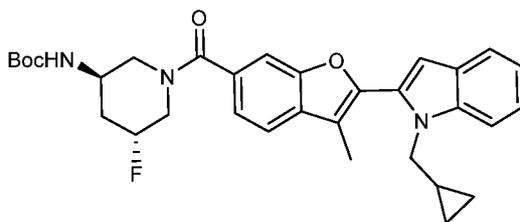
Пример-194

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 194А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (101 мг, 0,730 ммоль) в воде (0,75 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 174В (100 мг, 0,243 ммоль) и 1-(циклопропилметил)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индола (промежуточное соединение 10, 72,3 мг, 0,243 ммоль) в диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном с последующим добавлением $Pd(PPh_3)_4$ (281 мг, 0,243 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $115^\circ C$ и перемешивали в течение 6 часов, упаривали при пониженном давлении до сухого состояния, добавляли воду (25 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали

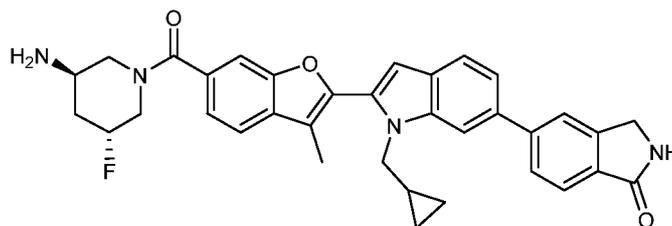
водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z: 546,5 [M+H]⁺.

Пример 194

TFA (0,141 мл, 1,833 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 194А (100 мг, 0,183 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов, выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (1,3 мг, 1,4%). LC-MS m/z: 446,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,8 мин (Метод F). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7.79 (d, *J*=7.8 Гц, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.37 (dd, *J*=1.3, 7.9 Гц, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 1H), 6.90(s, 1H), 5.04-4.82 (m, 1H), 4.73-4.39 (m, 1H), 4.30 (d, *J*=6.8 Гц, 2H), 3.94-3.83 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.84 -1.64 (m, 1H), 1.24 (s, 2H), 1.18-1.07 (m, 1H), 0.41-0.27 (m, 2H), 0.24-0.11 (m, 2H).

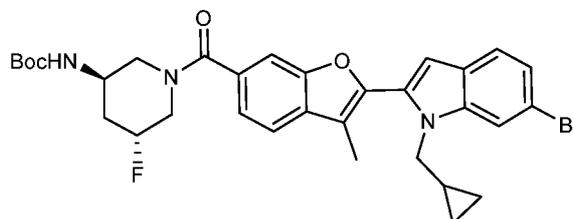
Пример 195

5-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)изоиндолин-1-он



Промежуточное соединение 195А

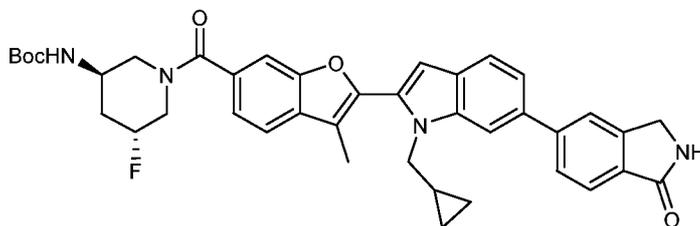
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(6-бром-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3 -ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (0,715 г, 5,18 ммоль) в воде (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 175А (1,3 г, 2,59 ммоль) и 6-бром-1-(циклопропилметил)-2-йод-1Н-индола (промежуточное соединение 12, 0,973 г, 2,59 ммоль) в диоксане (12 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном с последующим добавлением аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,190 г, 0,233 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 3 часов, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали $EtOAc$ (2×100 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Неочищенный материал очищали с использованием колонки с силикагелем (40 г, колонка с силикагелем, 70% $EtOAc$ в петролейном эфире) с получением указанного в заголовке соединения (1,1 г, 68%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z : 626 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 195В

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-оксоизоиндолин-5-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Раствор K_2CO_3 (0,044 г, 0,320 ммоль) в воде (0,5 мл) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 195А (0,1 г, 0,160 ммоль) и 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)изоиндолин-1-она (0,050 г, 0,192 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном с последующим добавлением аддукта $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ (0,013 г, 0,016 ммоль). Реакционную смесь нагревали до $80^\circ C$ и перемешивали в течение 12 часов, фильтровали через слой целита с использованием этилацетата и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 91%). LC/MS $m/z=677,4$ $[M+H]^+$.

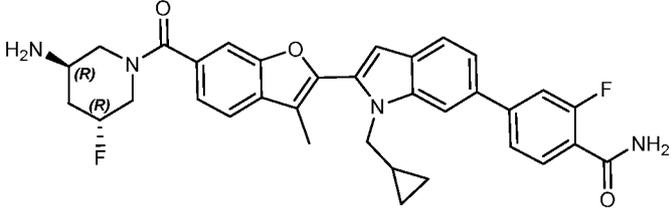
Пример 195

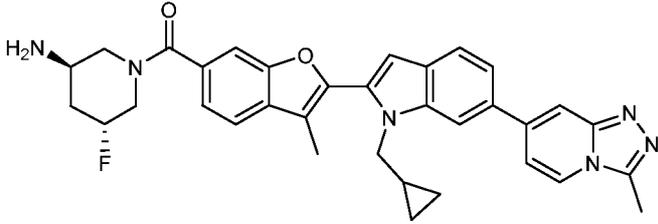
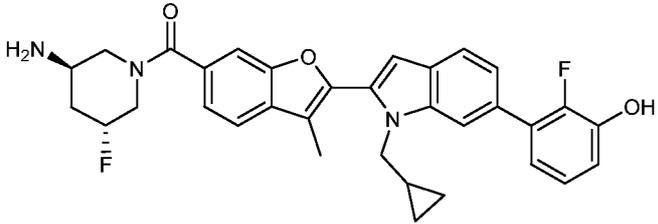
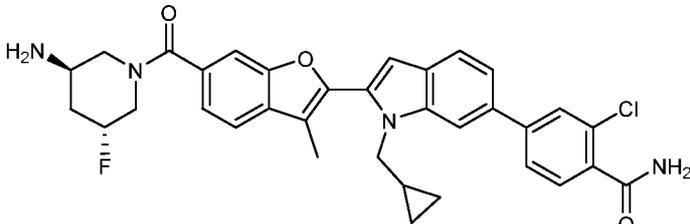
TFA (0,056 мл, 0,732 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 195В (0,1 г, 0,146 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 1 часа, выпаривали при пониженном давлении и полученный неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (2 мг, 2,1%). LC/MS m/z: 577,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,678 / 1,529 мин (Метод E / F); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.55 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (br, dd, J=1.1, 8.4 Гц, 2H), 7.83-7.74 (m, 4H), 7.70 (br, d, J=0.7 Гц, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Гц, 1H), 7.39 (d, J=7.6 Гц, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.47 (s, 3H), 4.45-4.39 (m, 2H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.28 (br, t, J=7.5 Гц, 1H), 1.92-1.74 (m, 2H), 1.57-1.39 (m, 2H), 1.30-1.08 (m, 14H), 0.90-0.79 (m, 2H), 0.43-0.32 (m, 2H), 0.25-0.17 (m, 2H).

Соединения по примерам 196-199 в таблице 23 получали аналогично методике получения соединения по примеру 195 с использованием промежуточного соединения 195А и соответствующих сложных эфиров бороновой кислоты или кислот.

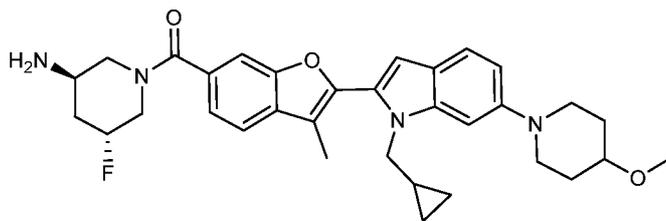
Таблица 23

Примера	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
196	 <p data-bbox="363 1422 1284 1568">4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p data-bbox="363 1585 1072 1624">Аналитические данные: 583,4, 1,755 мин (Метод E)</p>

197	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 577,3, 1,562 мин (Метод E)</p>
198	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 556,3, 1,933 мин (Метод E)</p>
199	 <p>4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-2-хлорбензамид</p> <p>Аналитические данные: 599,3, 1,741 мин (Метод E)</p>

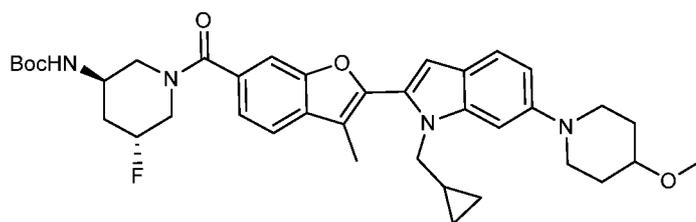
Пример 200

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 200А

трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Трет-бутоксид калия (0,036 г, 0,320 ммоль), XPHOS (0,038 г, 0,080 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 195А (0,1 г, 0,160 ммоль), (0,018 г, 0,160 ммоль) в диоксане (2 мл). Реакционную смесь продували азотом в течение 5 минут с последующим добавлением ацетата палладия (II) (10,89 мг, 0,048 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение 12 часов, фильтровали через слой целита с использованием EtOAc (50 мл) и фильтрат упаривали при пониженном давлении. К полученному в результате остатку добавляли воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (90 мг, 85%) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z : 659,4 $[M+H]^+$.

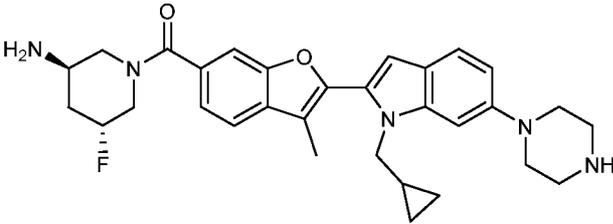
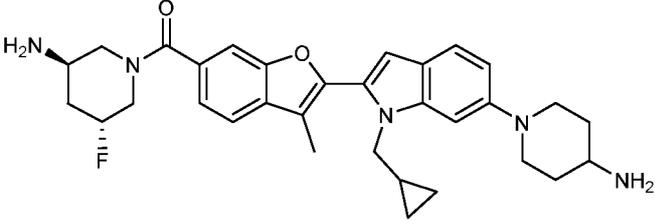
Пример 200

TFA (0,029 мл, 0,379 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 200А (0,05 г, 0,076 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, выпаривали при пониженном давлении и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (6,8 мг, 15%). LC-MS m/z : 559 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,959 / 1,161 мин, (Метод E / F). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.17-7.91 (m, 2H), 7.77 (d, $J=8.3$ Гц, 1H), 7.67 (s,

1H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.37 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.07-6.96 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.26 (br, d, $J=6.8$ Гц, 2H), 3.57 (br, dd, $J=1.6, 4.5$ Гц, 3H), 3.31 (s, 6H), 3.12-2.87 (m, 2H), 2.38 (s, 5H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.89-1.58 (m, 1H), 1.23 (s, 1H), 1.11 (br, d, $J=7.1$ Гц, 1H), 0.41-0.30 (m, 2H), 0.19 (d, $J=4.6$ Гц, 2H).

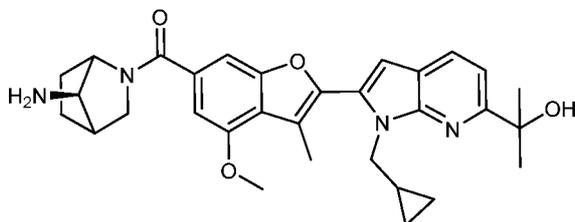
Соединения по примерам 201 и 202 в таблице 24 получали аналогично методике получения соединения по примеру 200 с использованием промежуточного соединения 195А и соответствующего амина.

Таблица 24

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
201	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: LC-MS m/z: 530,3 [M+H]⁺; время удерживания HPLC: 1,171 мин (Метод E)</p>
202	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: LC-MS m/z: 544,3[M+H]⁺; время удерживания HPLC: 2,007 мин (Метод E)</p>

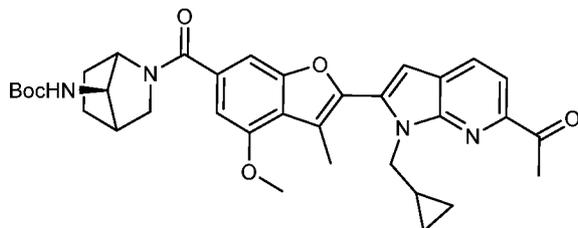
Пример 203

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанол



Промежуточное соединение 203А

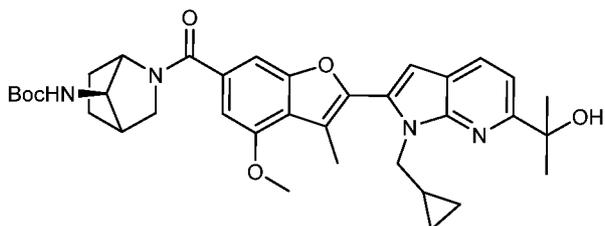
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-ацетил-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Трибутил (1-этоксивинил)олово (119 мг, 0,331 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (38,2 мг, 0.033 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 146В (200 мг, 0,331 ммоль) в толуоле (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 85°C и перемешивали в течение 14 часов, выпаривали при пониженном давлении досуха и полученный в результате неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (12 г, колонка Redisep® SiO_2 , элюируя 45% EtOAc в н-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (120 мг, 59%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z : 613,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 203В

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



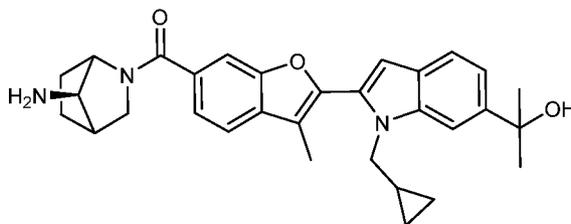
Бромид метилмагния (0,245 мл, 0,490 ммоль, 2М в THF) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 203А (100 мг, 0,163 ммоль) в THF при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (130 мг) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 629,5 [M+H]⁺.

Пример 203

TFA (0,123 мл, 1,590 ммоль) добавляли к раствору 203В (100 мг, 0,159 ммоль) в DCM (3 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов. Реакционную смесь упаривали при пониженном давлении и полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (1,21 мг, 1%). LC-MS m/z: 529,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,921 / 1,643 мин (Метод E / F).

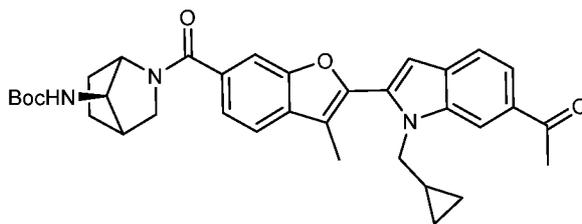
Пример 204

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанол



Промежуточное соединение 204А

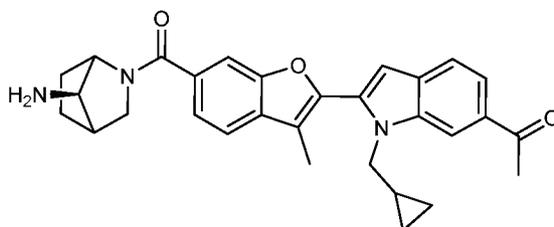
трет-Бутил-((7R)-2-(2-(6-ацетил-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



Трибутил(1-этоксивинил)станнан (0,234 г, 0,647 ммоль) и Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0,023 г, 0,032 ммоль) добавляли к перемешиваемому и дегазированному раствору промежуточного соединения 177А (0,2 г, 0,323 ммоль) в толуоле (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 3 часов, выпаривали при пониженном давлении и полученный в результате неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем (4 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 70% EtOAc в n-гексане) с получением указанного в заголовке соединения (0,13 г, 69%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z: 582,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 204В

трет-Бутил-((7R)-2-(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-карбонил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-ил)карбамат



TFA (0,040 мл, 0,516 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 204А (0,06 г, 0,103 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, упаривали при пониженном давлении, разбавляли 10% раствором бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (50 мг) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z: 482,3 [M+H]⁺.

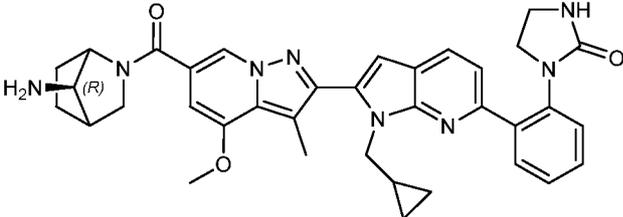
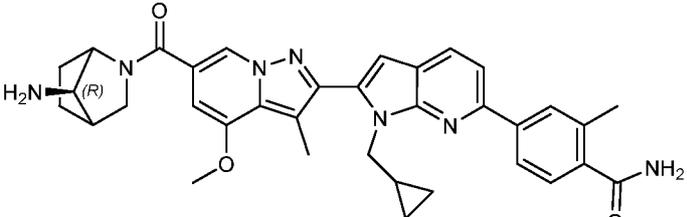
Пример 204

Бромид метилмагния (0,125 мл, 0,125 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 204В (0,05 г, 0,104 ммоль) в THF (2 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали водой (20 мл) и рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и фильтрат выпаривали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный

продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (3,5 мг, 6%). LC/MS m/z: 498,4 [M+H]⁺, время удерживания: 3,476 мин (Метод Н). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 7.76 (s, 1H), 7.73-7.66 (m, 3H), 7.55 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.27 (d, J=7.0 Гц, 2H), 3.51 (s, 4H), 2.39-2.36 (m, 4H), 2.29-2.19 (m, 4H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.56-1.41 (m, 6H), 1.36 (br, d, J=8.0 Гц, 1H), 1.34-1.10 (m, 4H), 0.98-0.77 (m, 1H), 0.39-0.34 (m, 2H), 0.19 (br, d, J=4.0 Гц, 2H).

Соединения по примерам 205 и 206 в таблице 25 получали аналогично методике получения соединения по примеру 3 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 2E с соответствующей бороновой кислотой или сложными эфирами бороновой кислоты.

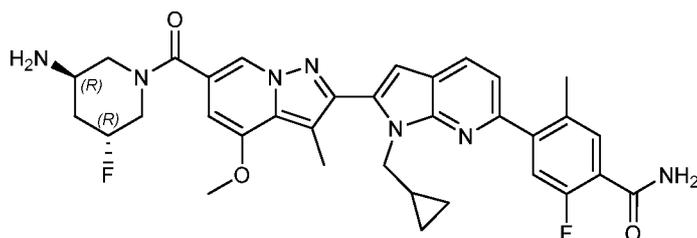
Таблица 25

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
205	 <p>1-[2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 631,4; 1,568 мин (Метод E)</p>
206	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-</p>

пирроло[2,3- <i>b</i>]пиридин-6-ил)-2-метилбензамид Аналитические данные: 604,4; 1,781 мин (Метод E)
--

Пример 207

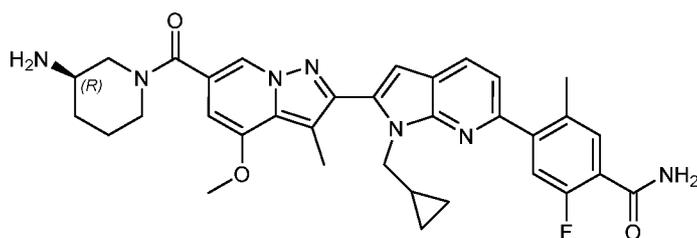
4-(2-{6-[(3*R*,5*R*)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид



Соединение по примеру 207 получали аналогично методике получения соединения по примеру 16 с использованием промежуточного соединения 15A и соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты. LC-MS m/z : 627.3 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,762 мин (HPLC Метод E).

Пример 208

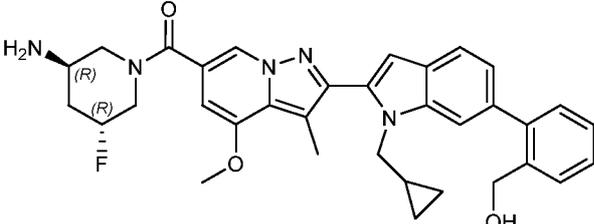
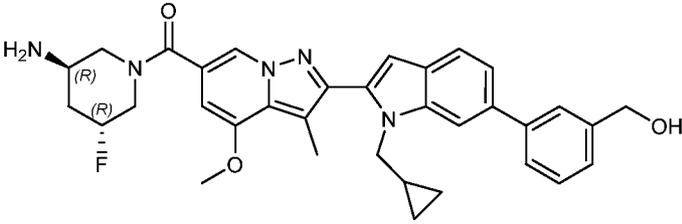
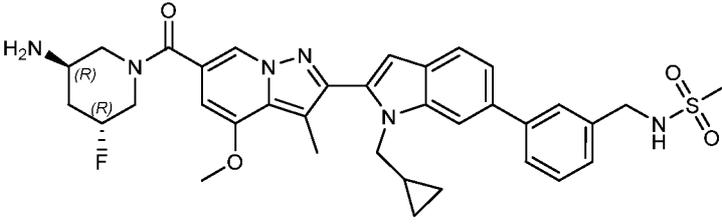
4-(2-{6-[(3*R*)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид

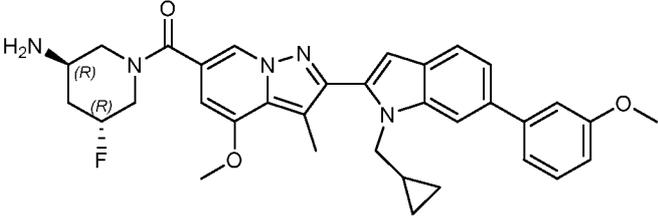
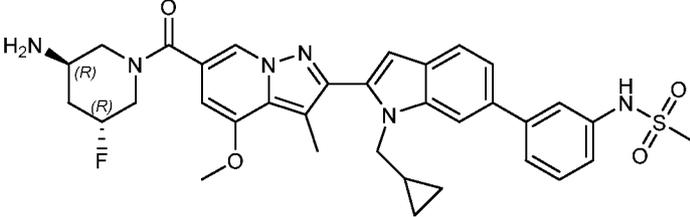
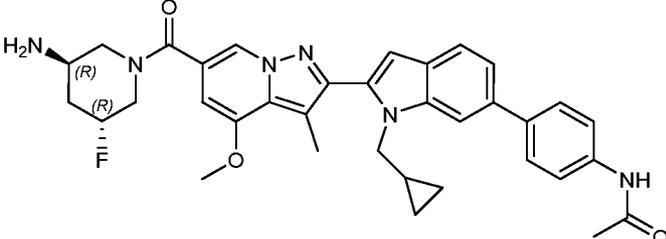


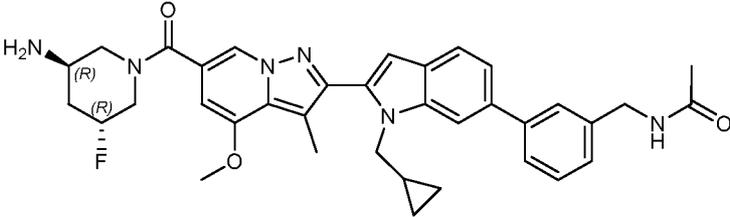
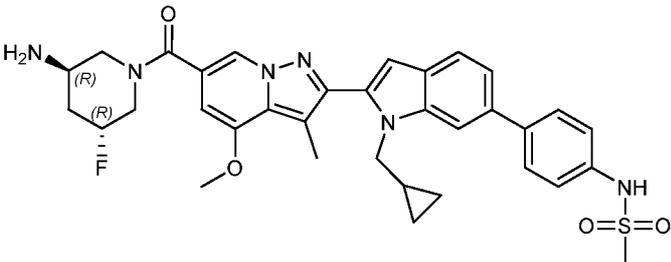
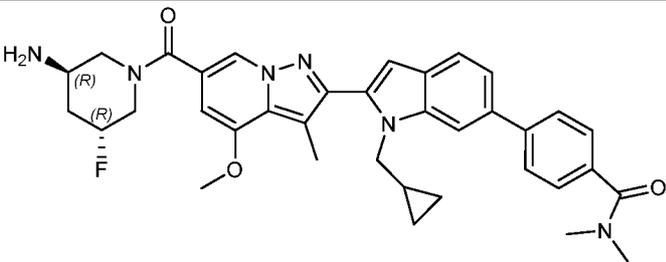
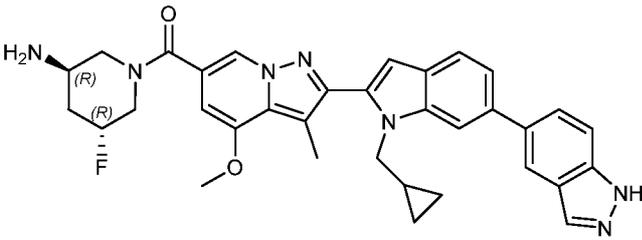
Соединение по примеру 208 получали аналогично методике получения соединения по примеру 3 с использованием промежуточного соединения 2D и трет-бутил-(*R*)-пиперидин-3-илкарбамата в реакции образования амида и соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты в реакции сочетания Сузуки. LC-MS m/z : 609,3 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,710 мин (HPLC Метод E).

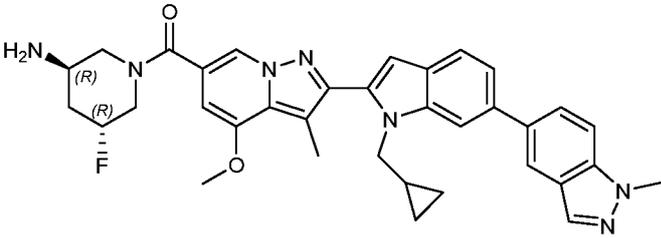
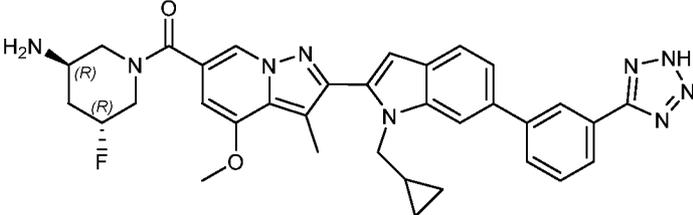
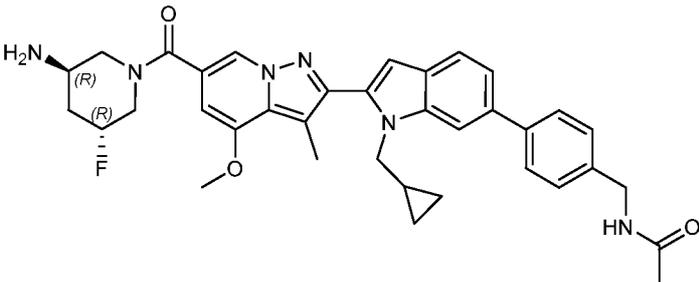
Соединения по примерам 209-226 в таблице 26 получали аналогично методике получения соединения по примеру 29 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 29А с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты.

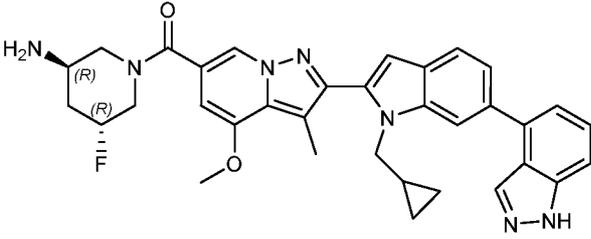
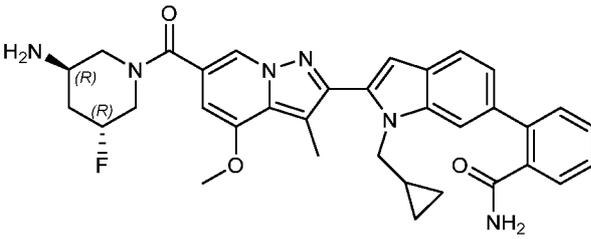
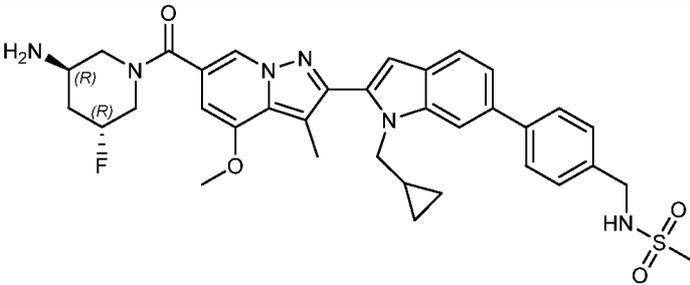
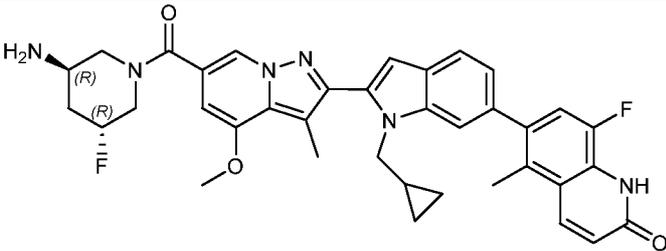
Таблица 26

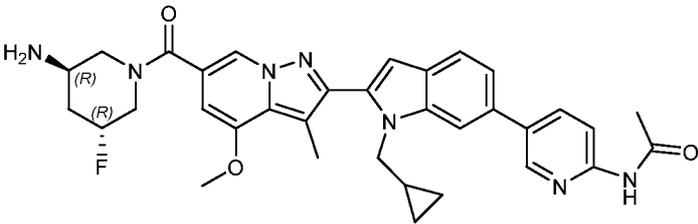
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (HPLC Метод 1)
209	 <p>[2-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол</p> <p>Аналитические данные: 582,3; 1,913 мин (Метод E)</p>
210	 <p>[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол</p> <p>Аналитические данные: 582,3; 1,856 мин (Метод E)</p>
211	 <p>N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-</p>

	<p>3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 659,3; 1,878 мин (Метод E)</p>
212	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(3-метоксифенил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 582,3; 2,275 мин (Метод E)</p>
213	 <p>N-[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 645,3; 1,871 мин (Метод E)</p>
214	 <p>N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 609,3; 1,772 мин (Метод E)</p>

215	 <p>N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 623,2,3; 1,782 мин (Метод E)</p>
216	 <p>N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 645,2; 1,828 мин (Метод E)</p>
217	 <p>4-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-N,N-диметилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 623,3; 1,864 мин (Метод E)</p>
218	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-индол-2-</p>

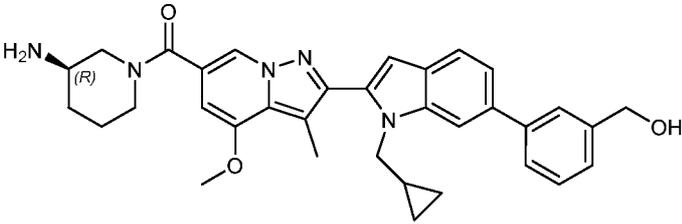
	<p>ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 592,3; 1,819 мин (Метод E)</p>
219	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 606,3; 2,054 мин (Метод E)</p>
220	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 620,3; 1,455 мин (Метод E)</p>
221	 <p>N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 623,3; 1,742 мин (Метод E)</p>

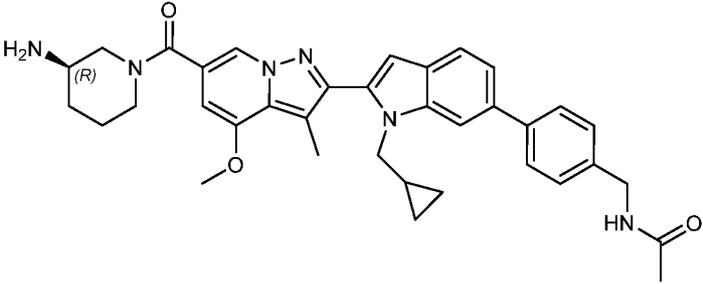
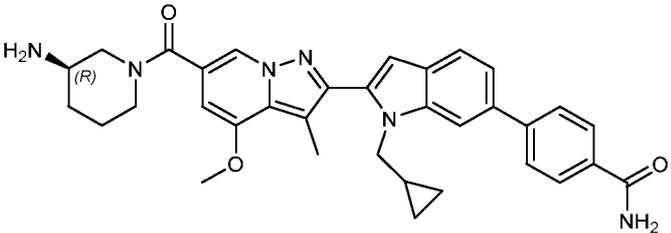
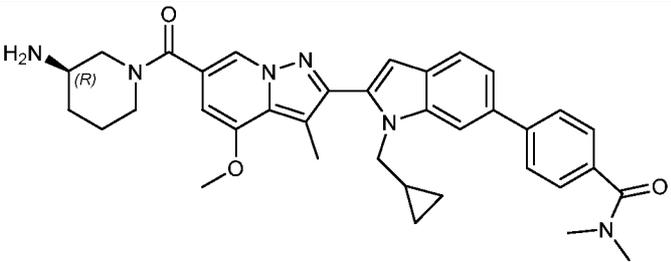
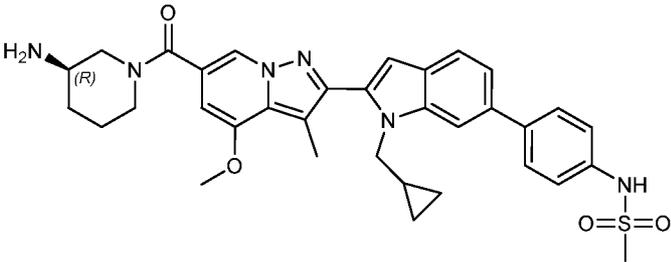
222	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 592,3; 1,876 мин (Метод E)</p>
223	 <p>2-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид</p> <p>Аналитические данные: 595,3; 1,653 мин (Метод E)</p>
224	 <p>N-{[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 659,2; 1,865 мин (Метод E)</p>
225	 <p>6-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-фтор-5-метил-1H-индол-3-карбонил</p>

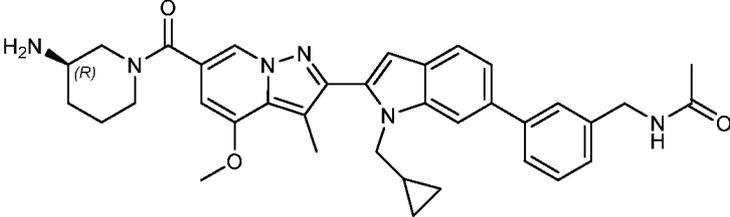
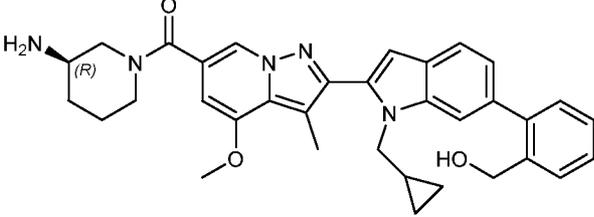
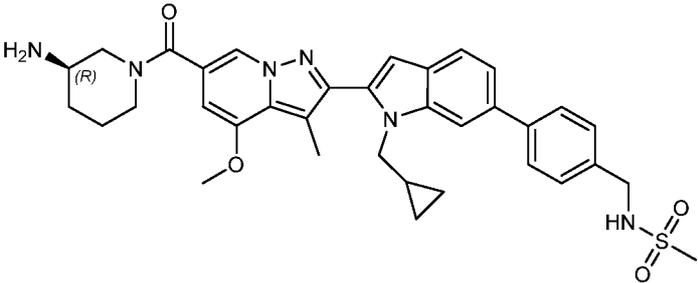
	<p>метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 651,3, 1,807 мин (Метод E)</p>
226	 <p>N-[5-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиридин-2-ил]ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 610,3; 1,721 мин (Метод E)</p>

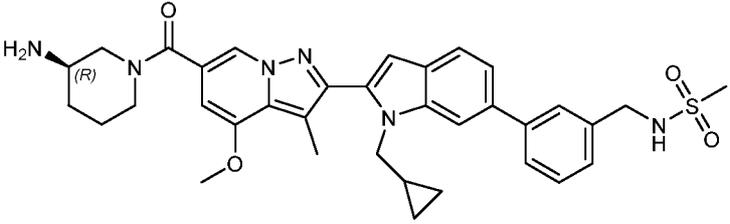
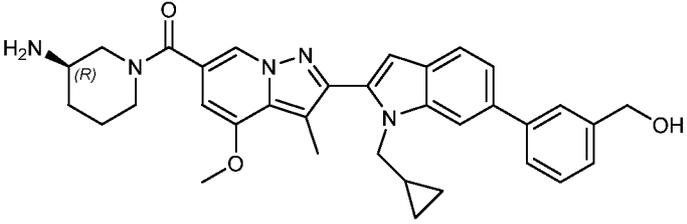
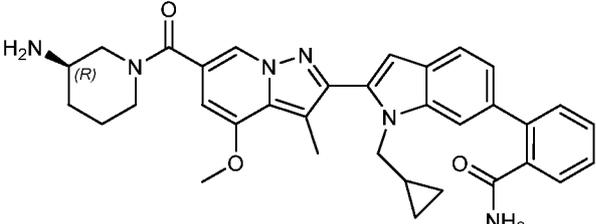
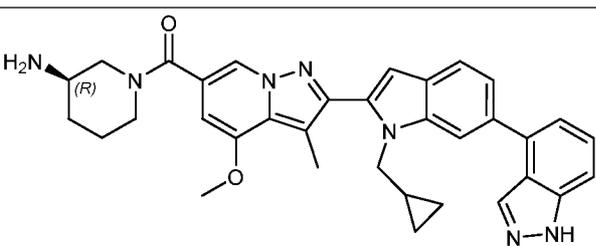
Соединения по примерам 227-240 в таблице 27 получали аналогично методике получения соединения по примеру 29 с использованием промежуточного соединения 23D и трет-бутил-(R)-пиперидин-3-илкарбамата в образовании амида и подходящей бороновой кислоты/сложного эфира бороновой кислоты в реакции сочетания Сузуки.

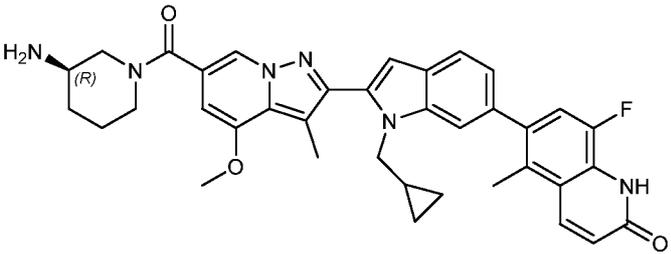
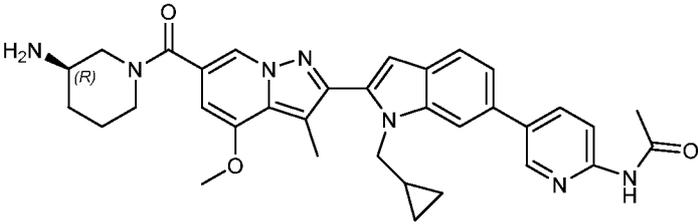
Таблица 27

Пример	<p>Структура</p> <p>Наименование</p> <p>Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H]⁺; время удерживания HPLC (HPLC Метод 1)</p>
227	 <p>[3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол</p> <p>Аналитические данные: 564,3; 1,777 мин (Метод E)</p>

228	 <p>N-([4-(2-(6-((3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 605,3; 1,602 мин (Метод E)</p>
229	 <p>4-(2-(6-((3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид</p> <p>Аналитические данные: 577,3; 1,557 мин (Метод E)</p>
230	 <p>4-(2-(6-((3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-N,N-диметилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 605,3; 1,771 мин (Метод E)</p>
231	 <p>4-(2-(6-((3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензенесульфамид</p> <p>Аналитические данные: 605,3; 1,771 мин (Метод E)</p>

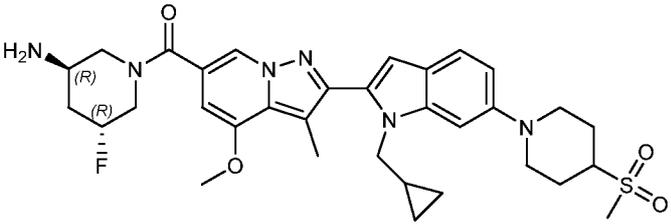
	<p>N-[4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 625,3; 1,743 мин (Метод E)</p>
232	 <p>N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 605,3; 1,699 мин (Метод E)</p>
233	 <p>[2-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол</p> <p>Аналитические данные: 564,3; 1,831 мин (Метод E)</p>
234	 <p>N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 641,2; 1,763 мин (Метод E)</p>

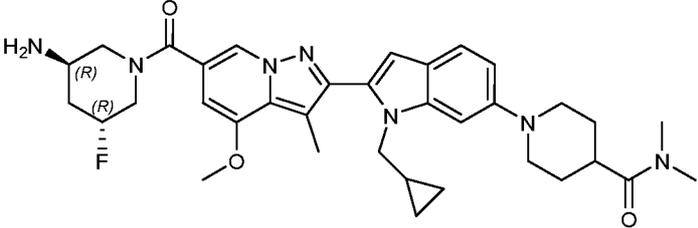
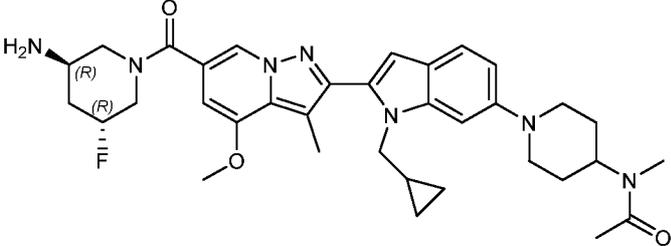
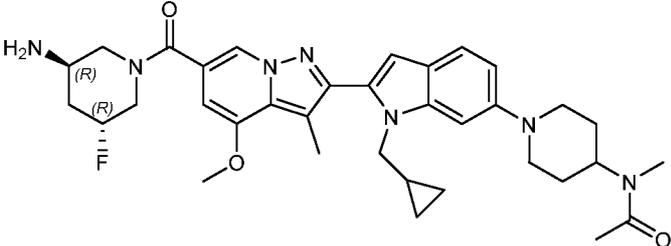
235	 <p>N-([3-(2-(6-((3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 641,3; 1,802 мин (Метод E)</p>
236	 <p>[3-(2-(6-((3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол</p> <p>Аналитические данные: 564,2; 1,738 мин (Метод E)</p>
237	 <p>2-(2-(6-((3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид</p> <p>Аналитические данные: 577,3; 1,573 мин (Метод E)</p>
238	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p>

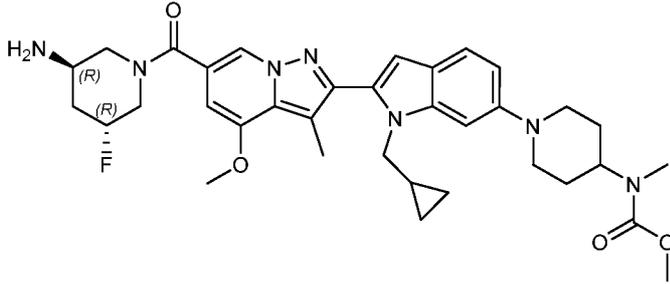
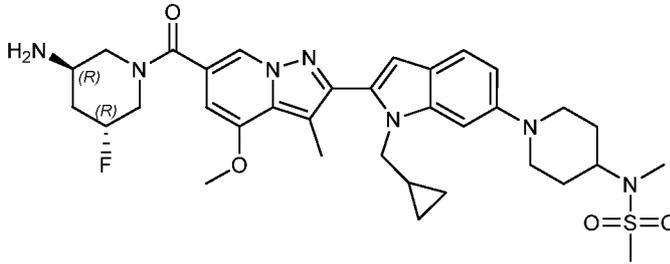
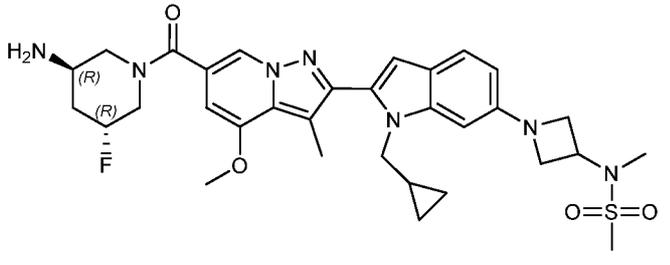
	Аналитические данные: 574,3; 1,703 мин (Метод E)
239	 <p>6-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 633,3; 1,753 мин (Метод E)</p>
240	 <p>N-[5-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)пиридин-2-ил]ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 592,3; 1,640 мин (Метод E)</p>

Соединения по примерам 241-247 в таблице 28 получали аналогично методике получения соединения по примеру 33 путем сочетания Бухвальда промежуточного соединения 29А с соответствующим амином.

Таблица 28

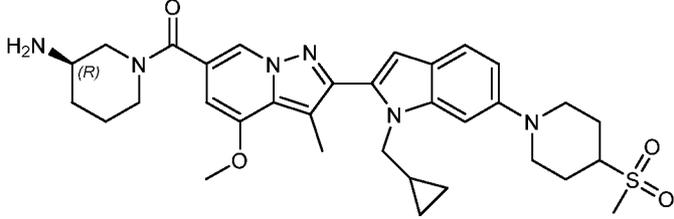
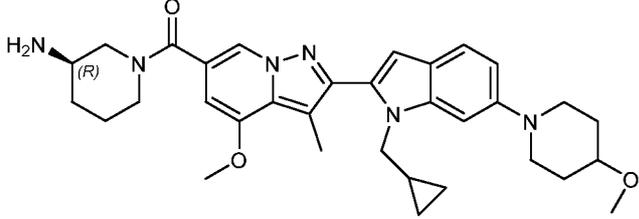
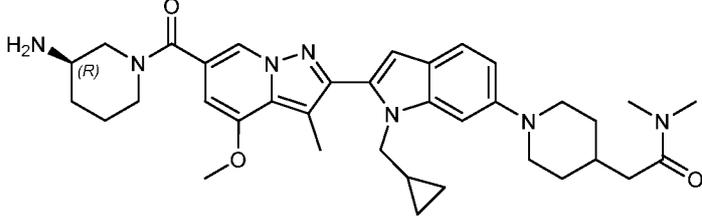
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (HPLC Метод)
241	

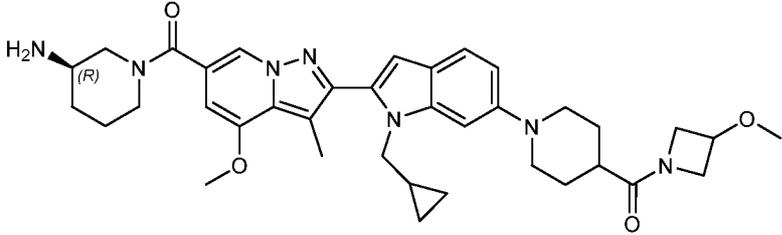
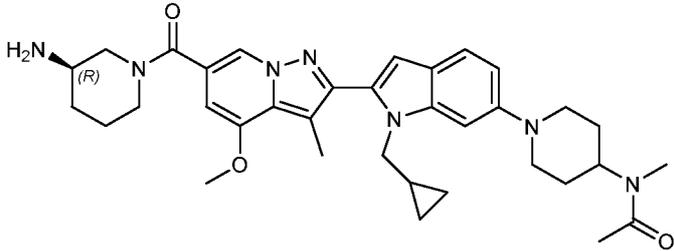
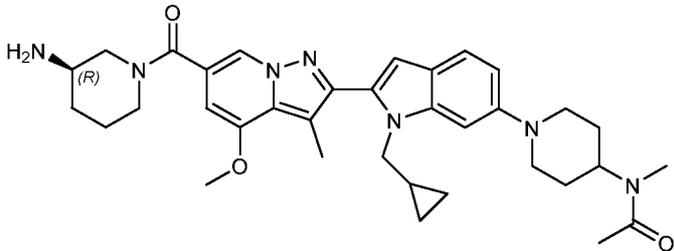
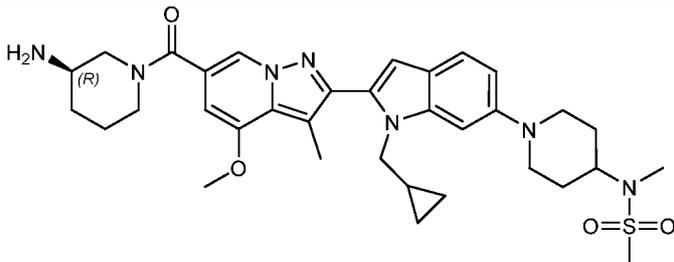
	<p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 637,2; 1,588 мин (Метод E)</p>
242	 <p>1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-карбоксамид</p> <p>Аналитические данные: 630,4; 1,634 мин (Метод E)</p>
243	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид</p> <p>Аналитические данные: 630,4; 1,423 мин (Метод E)</p>
244	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид</p> <p>Аналитические данные: 630,4; 1,617 мин (Метод E)</p>

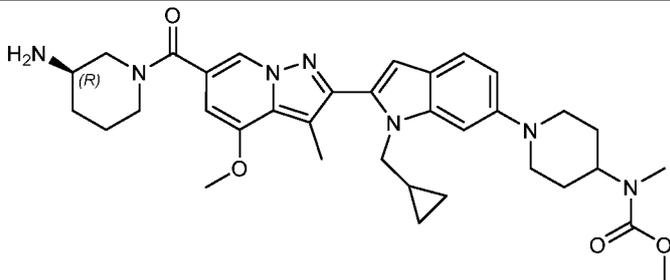
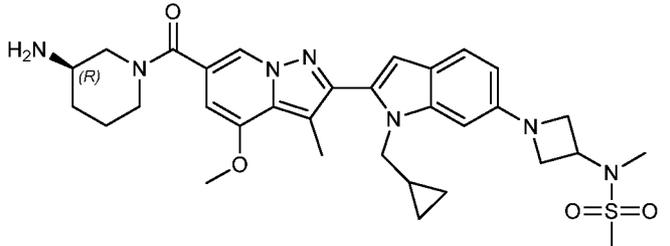
245	 <p>Метил N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат</p> <p>Аналитические данные: 646,3; 1,895 мин (Метод E)</p>
246	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 666,3; 1,733 мин (Метод E)</p>
247	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)азетидин-3-ил]-N-метилметансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 638,3; 1,670 мин (Метод E)</p>

Соединения по примерам 248-256 в таблице 29 получали аналогично методике получения соединения по примеру 33 с использованием промежуточного соединения 23D и трет-бутил-(R)-пиперидин-3-илкарбамата для образования амида и соответствующего вторичного амина в реакции сочетания Бухвальда.

Таблица 29

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
248	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 619,3; 1,530 мин (Метод E)</p>
249	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 571,3, 1,837 мин (Метод E)</p>
250	 <p>2-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N,N-диметилацетамид</p> <p>Аналитические данные: 626,3; 1,647 мин (Метод E)</p>

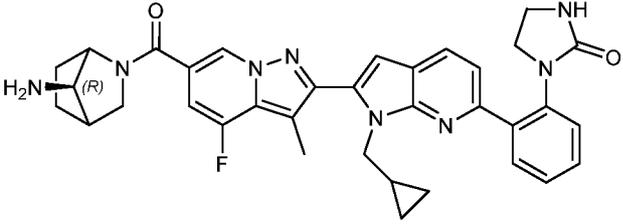
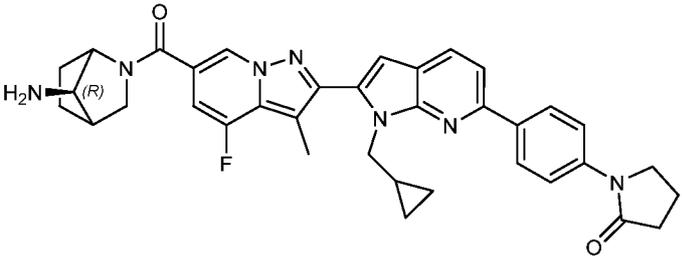
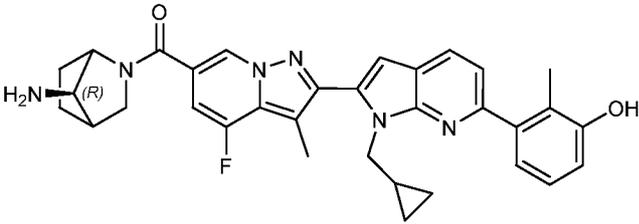
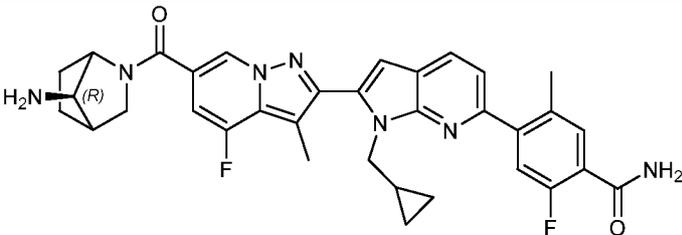
251	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-[4-(3-метоксиазетидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 654,4; 1,565 мин (Метод E)</p>
252	 <p>N-[1-(2-{6-[3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид</p> <p>Аналитические данные: 612,4; 1,571 мин (Метод E)</p>
253	 <p>N-[1-(2-{6-[3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид</p> <p>Аналитические данные: 612,4; 1,566 мин (Метод E)</p>
254	 <p>N-[1-(2-{6-[3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-</p>

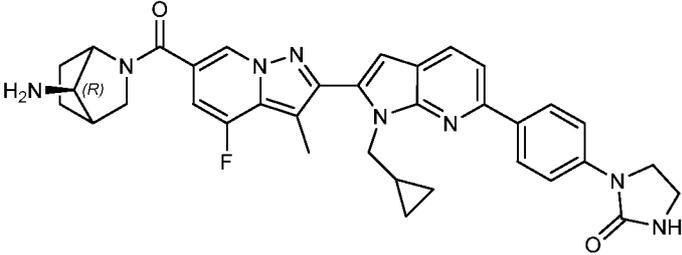
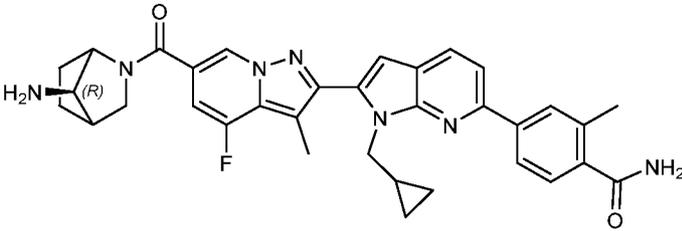
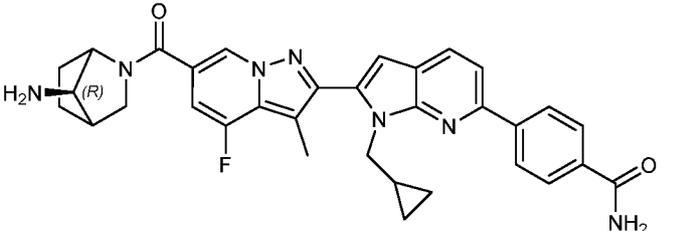
	<p>метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 648,3; 1,677 мин (Метод E)</p>
255	 <p>Метил N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат</p> <p>Аналитические данные: 628,4; 1,840 мин (Метод E)</p>
256	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)азетидин-3-ил]-N-метилметансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 620,3; 1,631 мин (Метод E)</p>

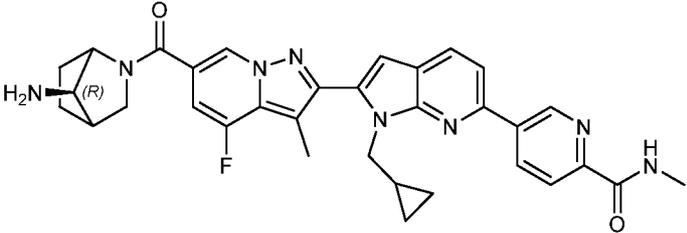
Соединения по примерам 257-264 в таблице 30 получали аналогично получению соединения по примеру 40 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 39E с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты.

Таблица 30

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)

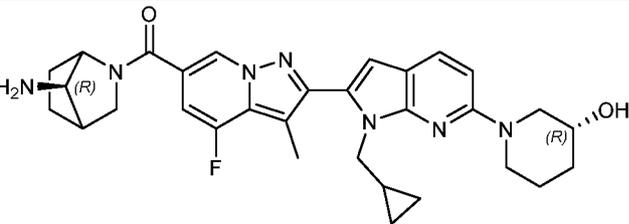
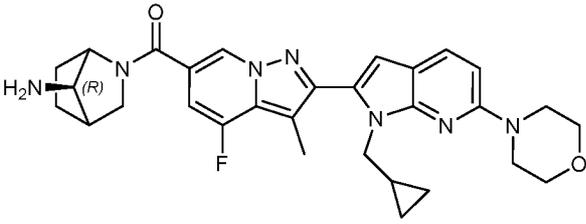
257	 <p>1-[2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 619,2; 1,678 мин (Метод E)</p>
258	 <p>1-[4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 618,3; 1,984 мин (Метод E)</p>
259	 <p>3-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-метилфенол</p> <p>Аналитические данные: 565,3; 1,900 мин (Метод E)</p>
260	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-</p>

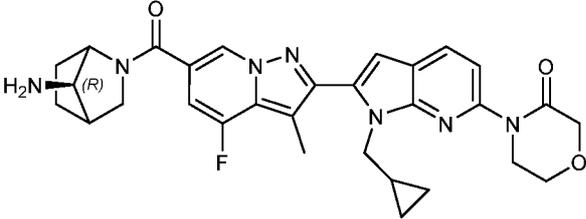
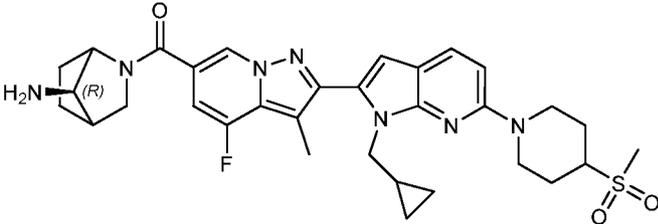
	<p>пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 610,3; 1,760 мин (Метод E)</p>
261	 <p>1-[4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 619,4; 1,844 мин (Метод E)</p>
262	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-2-метилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 592,4; 1,734 мин (Метод E)</p>
263	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)бензамид</p> <p>Аналитические данные: 578,3; 1,682 мин (Метод E)</p>

264	 <p>5-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид</p> <p>Аналитические данные: 593,3; 1,783 мин (Метод E)</p>
-----	---

Соединения по примерам 265-268 в таблице 31 получали аналогично методике получения соединения по примеру 50 с использованием промежуточного соединения 39E и соответствующего вторичного амина в реакции сочетания Бухвальда.

Таблица 31

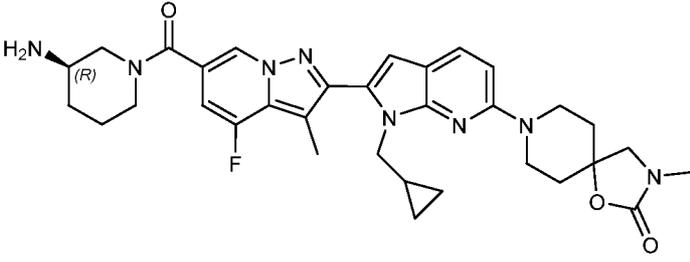
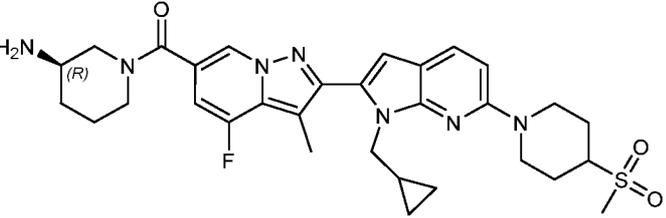
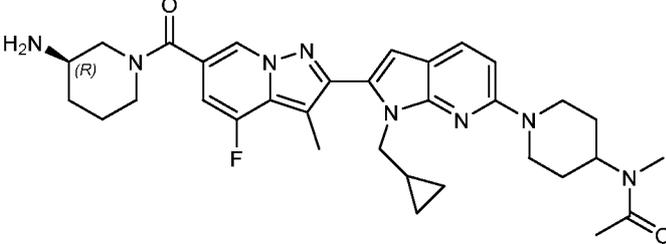
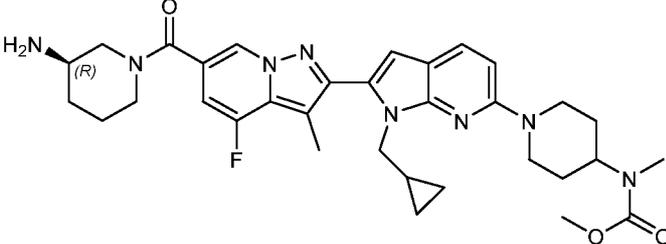
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
265	 <p>((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-((R)-3-гидроксипиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 558,4; 5,795 мин (Метод C)</p>
266	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(морфолин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-</p>

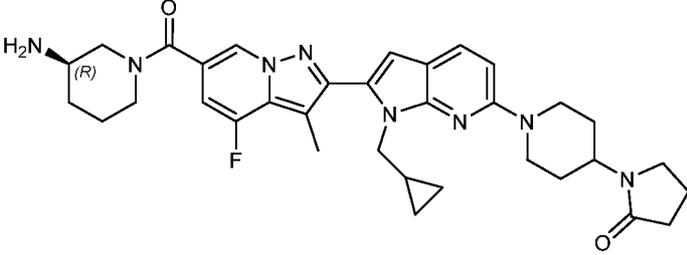
	<p>b]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 544,3; 1,668 мин (Метод E)</p>
267	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин-3-он</p> <p>Аналитические данные: 558,3; 1,595 мин (Метод E)</p>
268	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 620,2; 1,713 мин (Метод E)</p>

Соединения по примерам 269-273 в таблице 32 получали аналогично методике получения соединения по примеру 50 с использованием промежуточного соединения 39D и трет-бутил-(R)-пиперидин-3-илкарбамата при образовании амида и с соответствующим вторичным амином в реакции сочетания Бухвальда.

Таблица 32

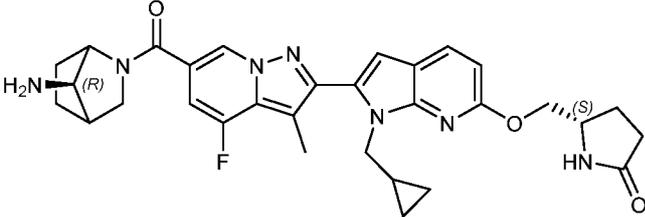
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
--------	--

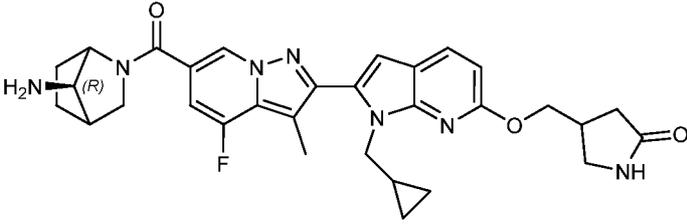
269	 <p>8-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-3-метил-1-окса-3,8-диазаспиро[4.5]декан-2-он</p> <p>Аналитические данные: 615,3; 1,703 мин (Метод E)</p>
270	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 608,3; 1,558 мин (Метод E)</p>
271	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид</p> <p>Аналитические данные: 601,3; 1,618 мин (Метод E)</p>
272	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметанкарбамат</p>

	<p>Метил N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат</p> <p>Аналитические данные: 617,3; 1,905 мин (Метод E)</p>
273	 <p>1-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 613,3; 1,640 мин (Метод E)</p>

Соединения по примерам 274 и 275 в таблице 33 получали аналогично методике получения соединения по примеру 50 с использованием промежуточного соединения 39E с соответствующим первичным спиртом в реакции сочетания Бухвальда.

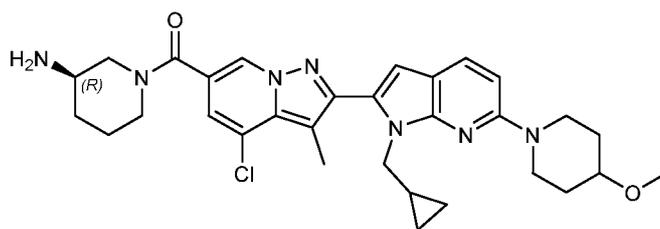
Таблица 33

Пример	<p>Структура</p> <p>Наименование</p> <p>Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H]⁺; время удерживания HPLC (Метод HPLC)</p>
274	 <p>(5S)-5-{[(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)окси]метил}пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 572,2; 1,453 мин (Метод E)</p>

275	 <p>4-([(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)окси]метил} пирролидин-2-он (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 572,4; 1,519 мин (Метод E)</p>
-----	--

Пример 276

(3R)-1-{4-Хлор-2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил} пиперидин-3-амин

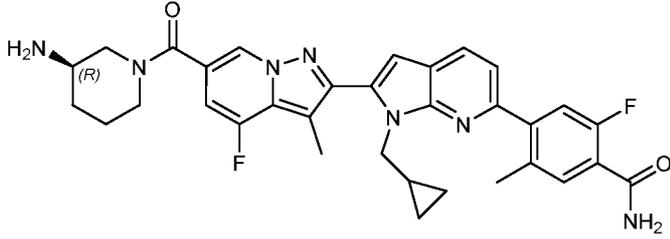
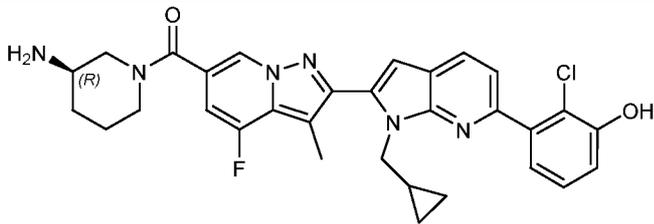
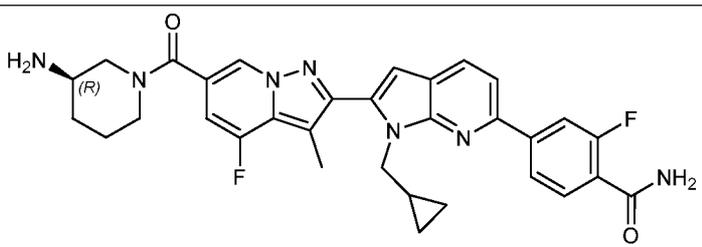


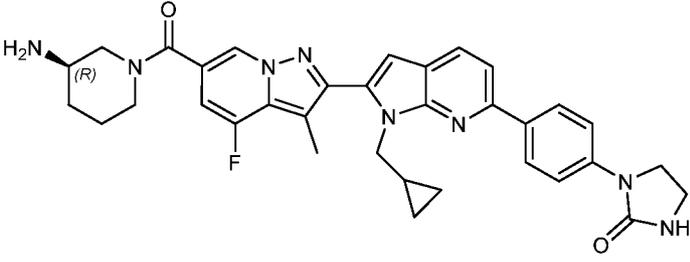
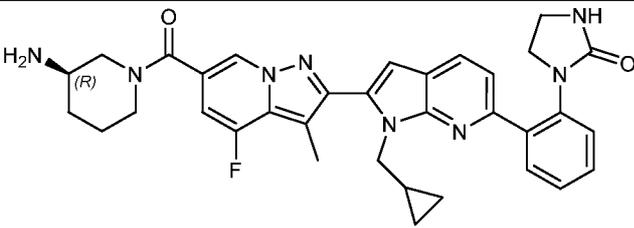
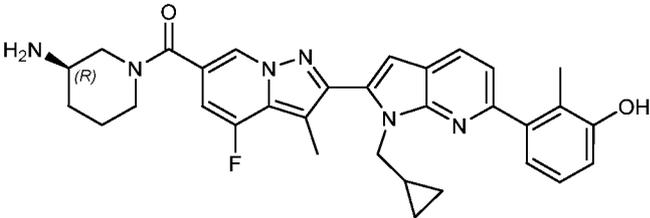
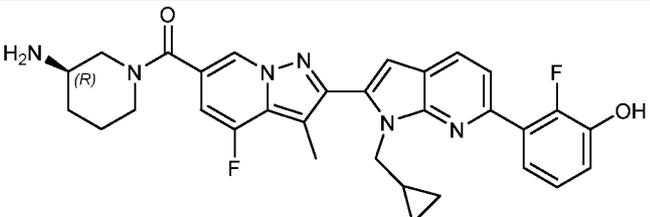
Соединение по примеру 276 получали аналогично методике получения соединения по примеру 50 с использованием промежуточного соединения 24 с карбоновой кислотой и трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбаматом при образовании амида и с соответствующим вторичным амином в реакции сочетания Бухвальда. LC-MS m/z: 576,3 [M+H]⁺; время удерживания HPLC: 1,649 мин (Метод F)

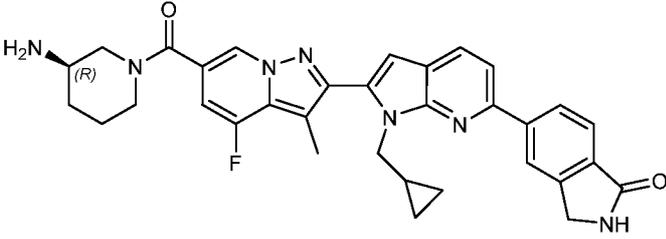
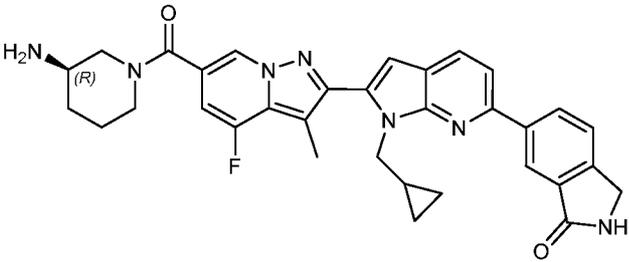
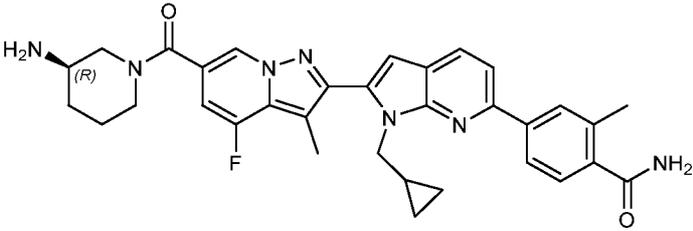
Соединения по примерам 277-288 в таблице 34 получали аналогично методике получения соединения по примеру 54 с использованием промежуточного соединения 39D и трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамата при образовании амида и соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты в реакции сочетания Сузуки.

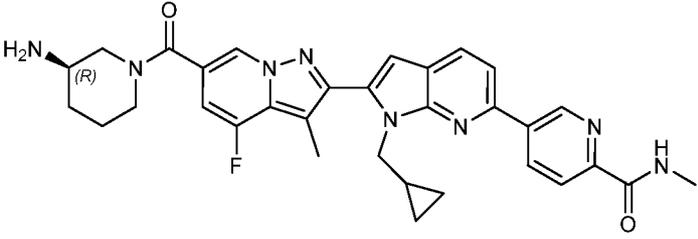
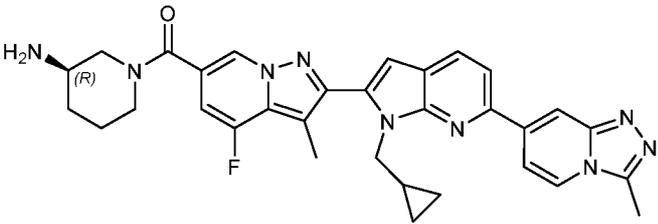
Таблица 34

Пример	Структура Наименование

	Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
277	 <p>4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 598,3; 1,689 мин (Метод E)</p>
278	 <p>3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-хлорфенол</p> <p>Аналитические данные: 573,2; 1,777 мин (Метод E)</p>
279	 <p>4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид</p> <p>Аналитические данные: 584,3; 1,603 мин (Метод E)</p>

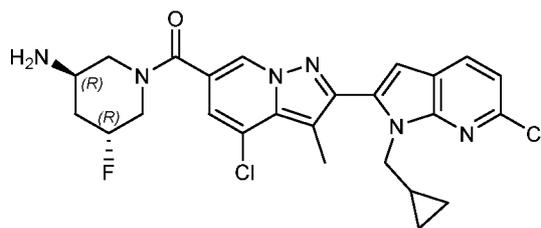
280	 <p>1-[4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 607,3; 1,710 мин (Метод E)</p>
281	 <p>1-[2-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 607,3; 1,554 мин (Метод E)</p>
282	 <p>3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-метилфенол</p> <p>Аналитические данные: 555,3; 1,782 мин (Метод E)</p>
283	 <p>3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-</p>

	<p>пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-2-фторфенол</p> <p>Аналитические данные: 557,3; 1,735 мин (Метод E)</p>
284	 <p>5-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он</p> <p>Аналитические данные: 578,3; 1,533 мин (Метод E)</p>
285	 <p>6-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он</p> <p>Аналитические данные: 578,3; 1,625 мин (Метод E)</p>
286	 <p>4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-<i>a</i>]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-<i>b</i>]пиридин-6-ил)-2-метилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 580,3; 1,618 мин (Метод E)</p>

287	 <p>5-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид</p> <p>Аналитические данные: 581,2; 1,693 мин (Метод E)</p>
288	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-{3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил}-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 578,3; 1,441 мин (Метод E)</p>

Пример 289

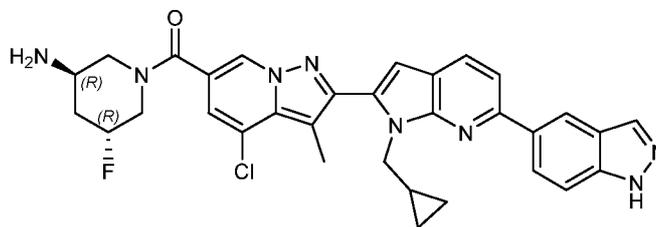
(3R,5R)-1-{4-Хлор-2-[6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин



Соединение по примеру 289 получали аналогично методикам получения соединения по примеру 53 с использованием промежуточного соединения 24 с карбоновой кислотой и трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбаматом при образовании амида. LC-MS m/z : 515,1 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 2,048 мин (Метод E).

Пример 290

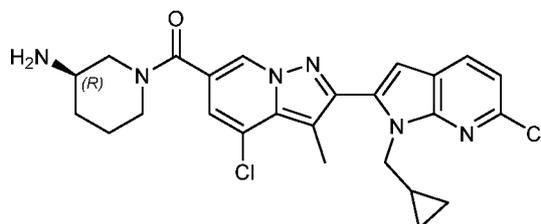
(3R,5R)-1-{4-Хлор-2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин



Соединение по примеру 290 получали аналогично методикам получения соединения по примеру 54 с использованием промежуточного соединения 24 с карбоновой кислотой и трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбаматом при образовании амида, и соответствующей бороновой кислоты или сложного боронатного эфира в реакции сочетания Сузуки. LC-MS m/z : 597,2 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,878 мин (Метод E).

Пример 291

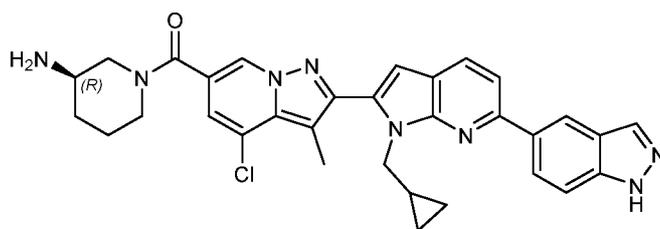
(3R)-1-{4-Хлор-2-[6-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин



Соединение по примеру 291 получали аналогично методике получения соединения по примеру 53 с использованием промежуточного соединения 24 с карбоновой кислотой и трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбаматом при образовании амида. LC-MS m/z : 497,1 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,992 мин (Метод E).

Пример 292

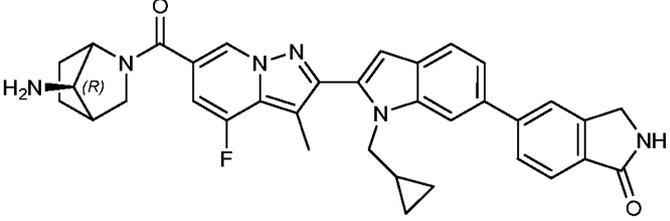
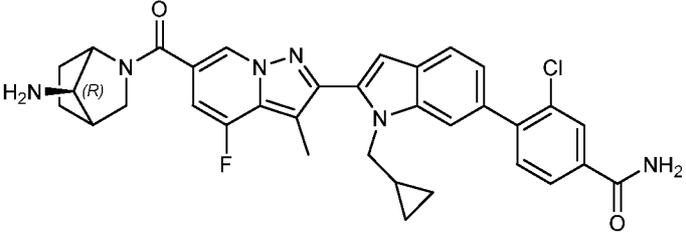
(3R)-1-{4-Хлор-2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин

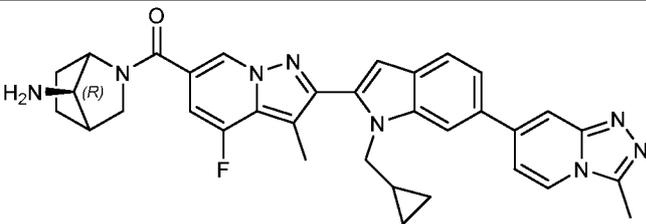


Соединение по примеру 292 получали аналогично методикам получения соединения по примеру 54 с использованием промежуточного соединения 24 с карбоновой кислотой и трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбаматом при образовании амида, и соответствующей бороновой кислотой или боронатным эфиром в реакции сочетания Сузуки. LC-MS m/z : 579,2 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,787 мин (Метод E)

Соединения по примерам 293-295 в таблице 35 получали аналогично методике получения соединения по примеру 58 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 58E с соответствующей бороновой кислотой.

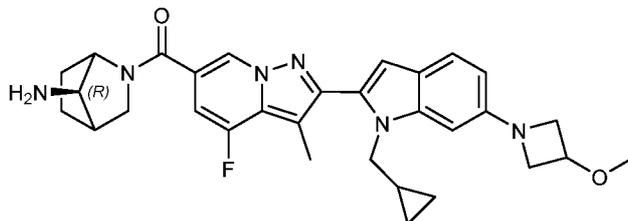
Таблица 35

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
293	 <p>5-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он</p> <p>Аналитические данные: 589,3; 1,808 мин (Метод E)</p>
294	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-</p>

	<p>метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-3-хлорбензамид</p> <p>Аналитические данные: 611,3; 1,880 мин (Метод E)</p>
295	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-{3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил}-1Н-индол-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 589,4; 1,784 мин (Метод D)</p>

Пример 296

(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(3-метоксиазетидин-1-ил)-1Н-индол-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин

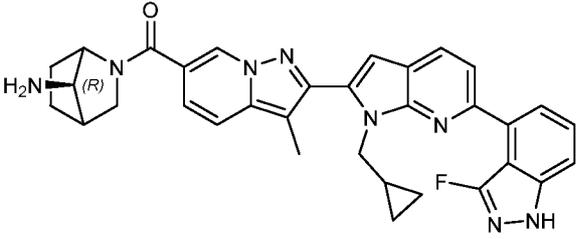
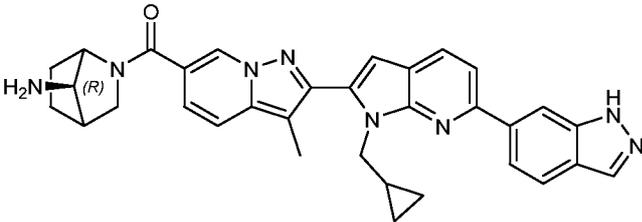
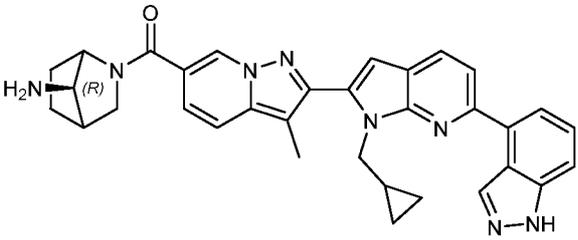
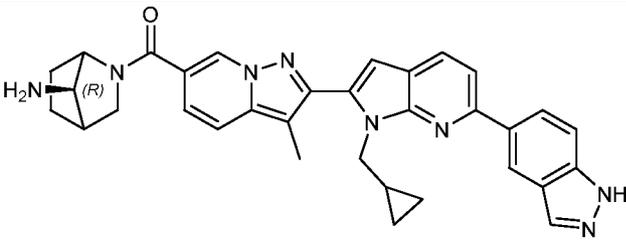


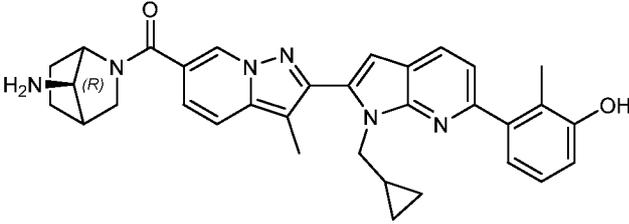
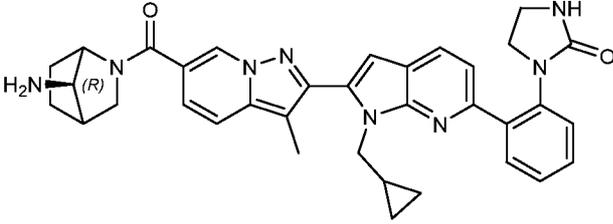
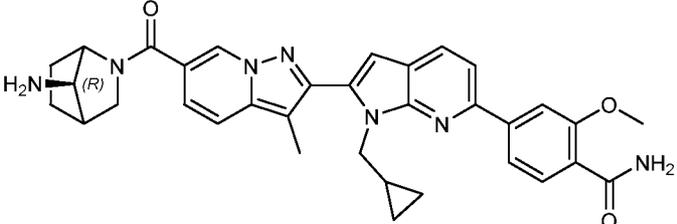
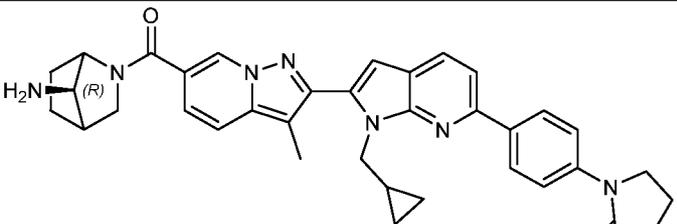
Соединение по примеру 296 получали аналогично методике получения соединения по примеру 50 с использованием промежуточного соединения 58E и соответствующего вторичного амина в реакции сочетания Бухвальда. LC-MS m/z : 543,3 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 2,028 мин (Метод E).

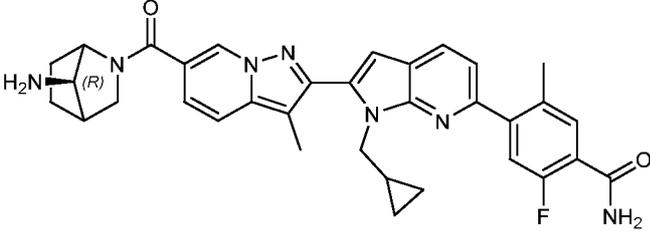
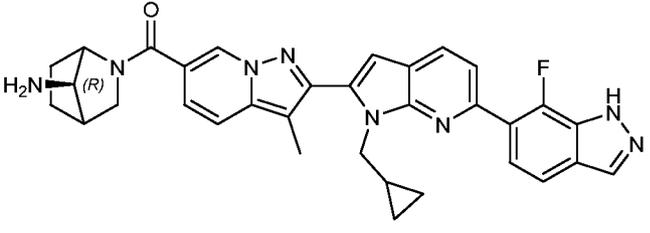
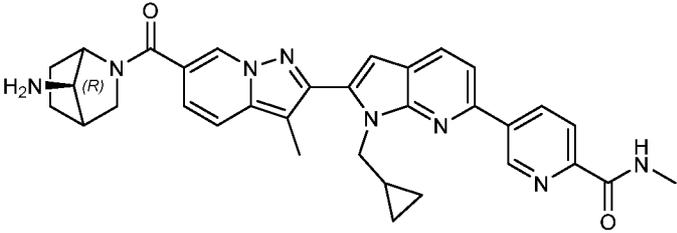
Соединения по примеру 297-308 в таблице 36 получали аналогично методике получения соединения по примеру 64 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 64E с соответствующей бороновой кислотой.

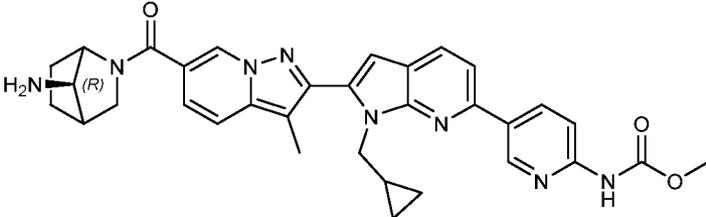
Таблица 36

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (Метод HPLC)

297	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(3-фтор-1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 575,3; 1,56 мин (Метод E)</p>
298	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 557,2, 1,754 мин (Метод E)</p>
299	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 557,2; 1,749 мин (Метод E)</p>
300	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-</p>

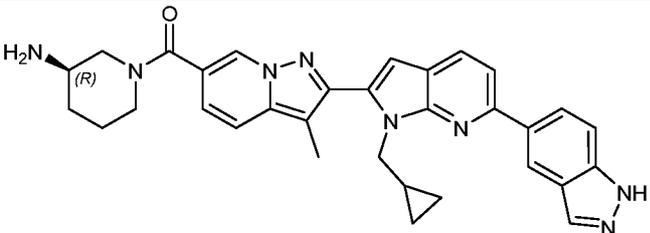
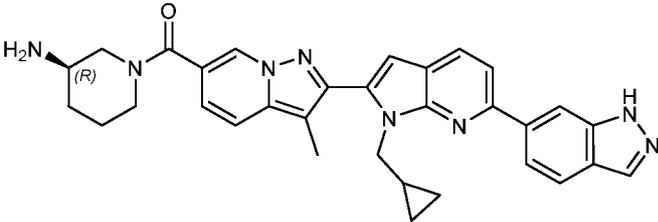
	<p>азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 557,2; 1,702 мин (Метод E)</p>
301	 <p>3-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-метилфенол</p> <p>Аналитические данные: 547,3; 1,491 мин (Метод E)</p>
302	 <p>1-[2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 601,3; 1,395 мин (Метод E)</p>
303	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-метоксибензамид</p> <p>Аналитические данные: 590,3; 1,752 мин (Метод E)</p>
304	

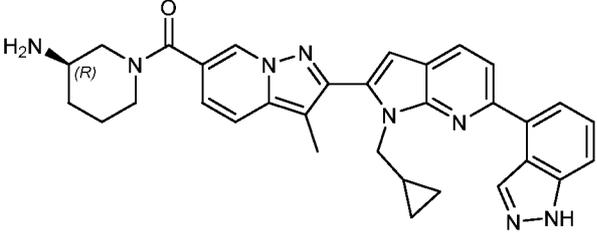
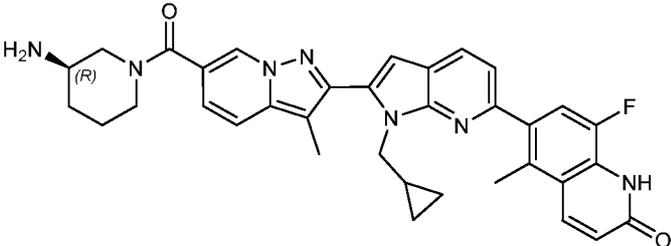
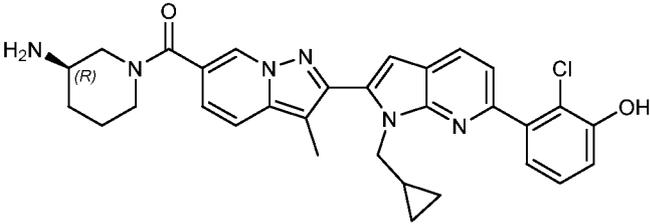
	<p>1-[4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)фенил]пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 600,4; 1,875 мин (Метод E)</p>
305	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 592,3; 1,433 мин (Метод E)</p>
306	 <p>(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(7-фтор-1H-индазол-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 575,3; 2,036 мин (Метод E)</p>
307	 <p>5-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид</p> <p>Аналитические данные: 575,4; 1,508 мин (Метод E)</p>

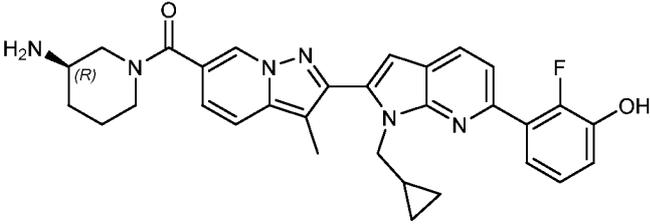
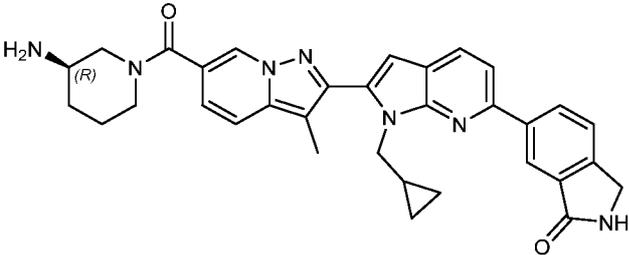
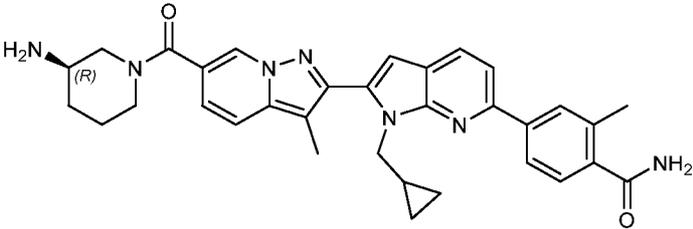
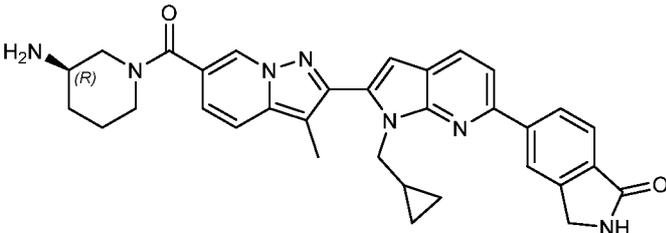
308	 <p>Метил N-[5-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил]карбамат</p> <p>Аналитические данные: 591,4; 1,748 мин (Метод E)</p>
-----	---

Соединения по примерам 309-317 в таблице 37 получали аналогично методике получения соединения по примеру 64 с использованием промежуточного соединения 64D и трет-бутил-(R)-пиперидин-3-илкарбамата в образовании амида и соответствующей бороновой кислоты/сложного эфира бороновой кислоты в сочетании Сузуки.

Таблица 37

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
309	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 545,3; 1,523 мин (Метод E)</p>
310	

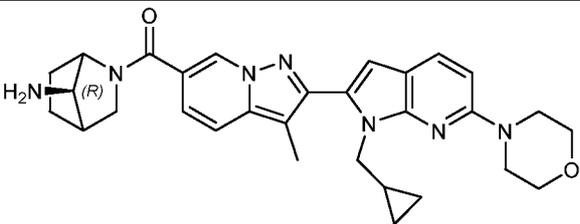
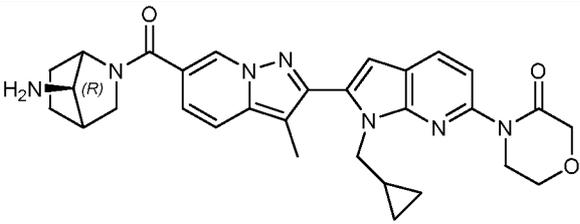
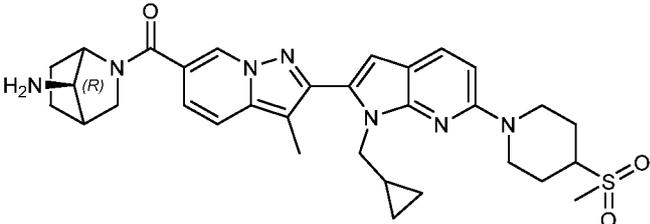
	<p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 545,3; 1,608 мин (Метод E)</p>
311	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 545,3; 1,581 мин (Метод E)</p>
312	 <p>6-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 604,4; 1,454 мин (Метод E)</p>
313	 <p>3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-хлорфенол</p> <p>Аналитические данные: 555,3; 1,606 мин (Метод E)</p>

314	 <p>3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-фторфенол</p> <p>Аналитические данные: 539,3; 1,579 мин (Метод E)</p>
315	 <p>6-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2,3-дигидро-1Н-изоиндол-1-он</p> <p>Аналитические данные: 560,4; 1,507 мин (Метод E)</p>
316	 <p>4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)-2-метилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 562,4; 1,415 мин (Метод E)</p>
317	 <p>5-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-</p>

	ил)-2,3-дигидро-1H-изоиндол-1-он Аналитические данные: 560,4; 1,391 мин (Метод E)
--	--

Соединения по примерам 318-320 в таблице 38 получали аналогично методике получения соединения по примеру 76 путем сочетания Бухвальда промежуточного соединения 64E с соответствующими аминами.

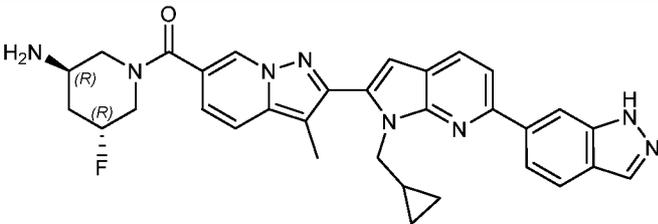
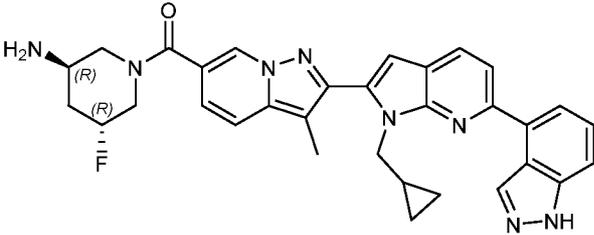
Таблица 38

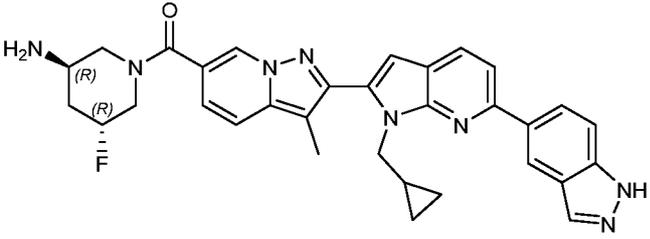
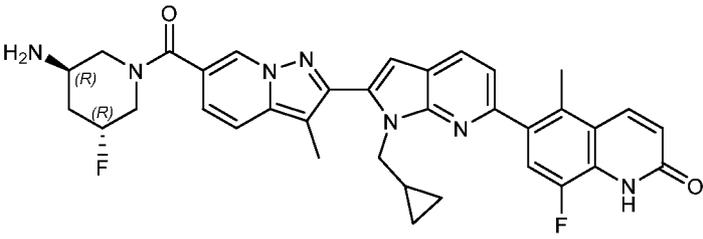
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
318	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(морфолин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабцикло[2.2.1]гептан-7-амин Аналитические данные: 526,3, 1,782 мин (Метод E)</p>
319	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабцикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин-3-он Аналитические данные: 540,4; 1,458 мин (Метод E)</p>
320	

(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин Аналитические данные: 602,2; 1,326 мин (Метод E)
--

Соединения по примерам 321-324 в таблице 39 получали аналогично методике получения соединения по примеру 81 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 81А с соответствующей бороновой кислотой.

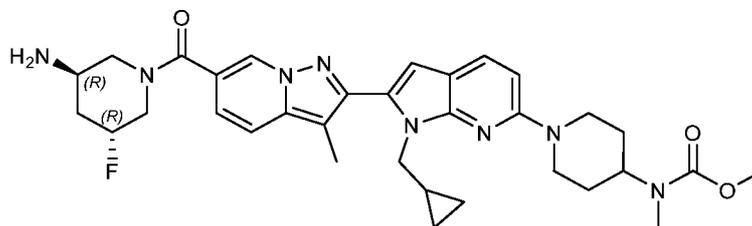
Таблица 39

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
321	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло [1,5-a]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин Аналитические данные: 563,3; 2,191 мин (Метод E)</p>
322	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло [1,5-a]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин Аналитические данные: 563,2; 1,744 мин (Метод E)</p>

323	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло [1,5-a]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 563,3; 1,670 мин (Метод E)</p>
324	 <p>6-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 622,3; 1,461 мин (Метод E)</p>

Пример 325

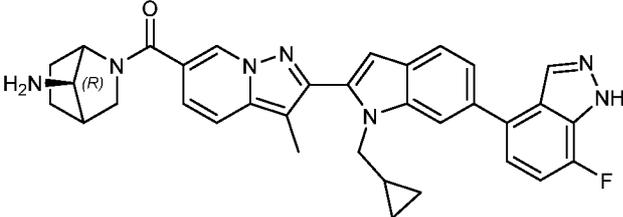
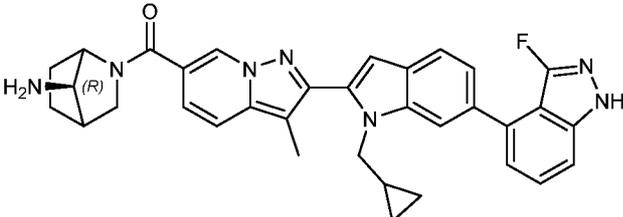
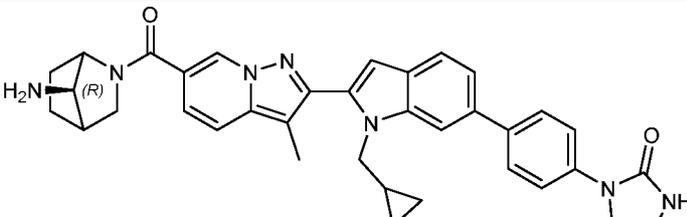
Метил N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат

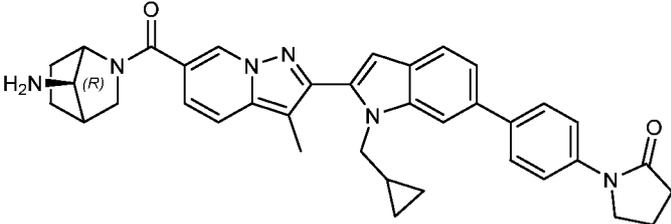
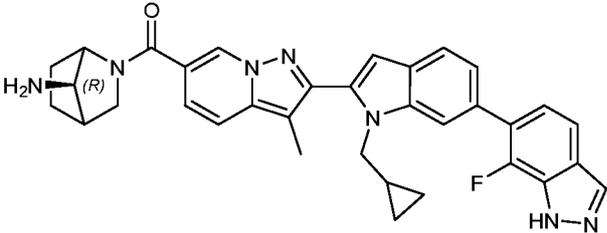
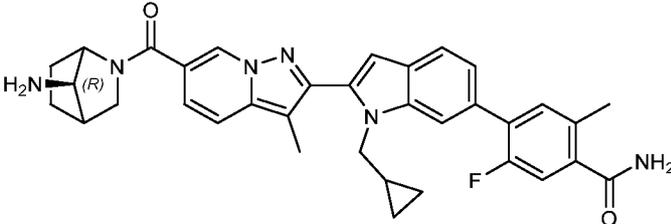
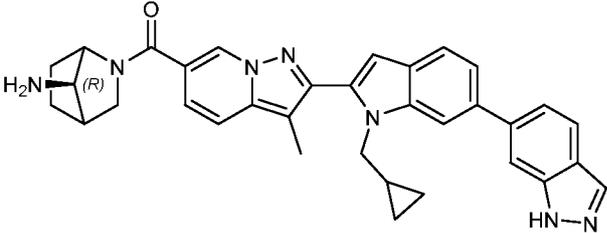


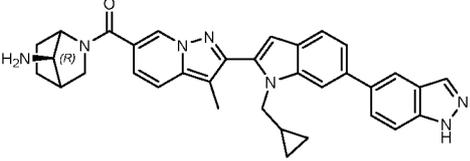
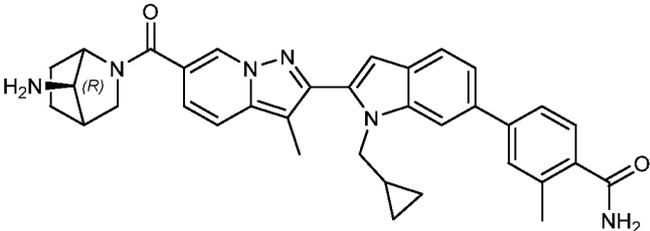
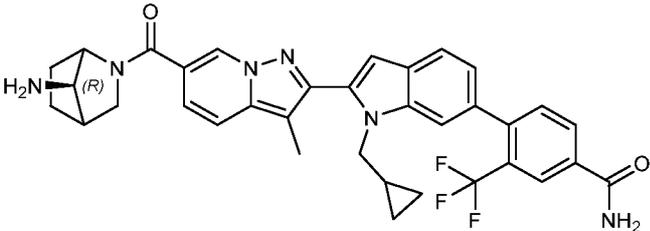
Соединение по примеру 325 получали аналогично методике получения соединения по примеру 87 путем сочетания Бухвальда промежуточного соединения 81А с соответствующим вторичным амином. LC-MS m/z : 617 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,530 мин (Метод E).

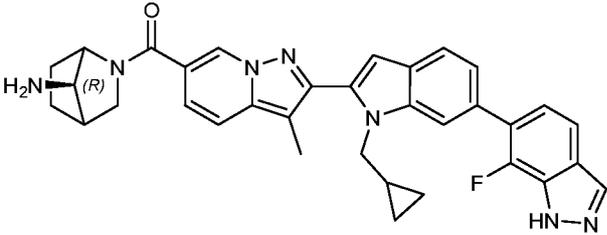
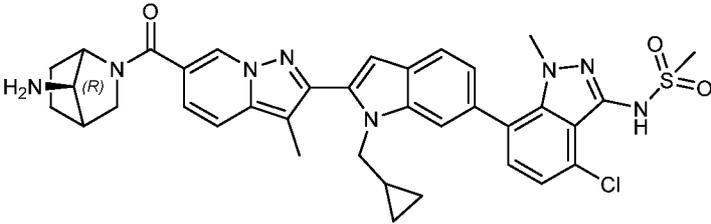
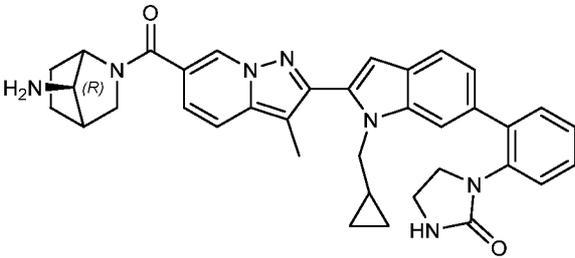
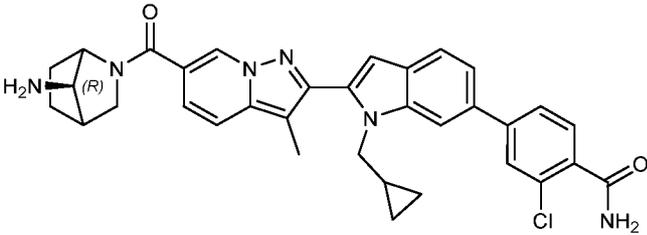
Соединения по примерам 326-341 в таблице 40 получали аналогично методике получения соединения по примеру 89 путем сочетания Сузуки промежуточного соединения 89Е с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты.

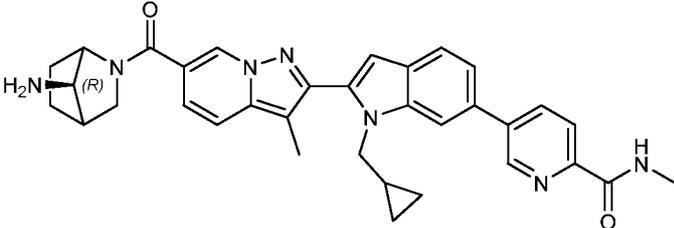
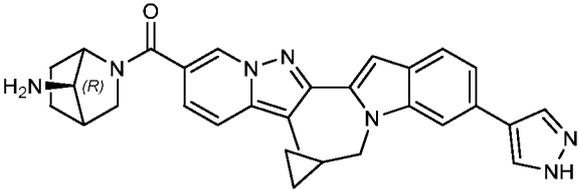
Таблица 40

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
326	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(7-фтор-1H-индазол-4-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 574,3; 2,144 мин (Метод E)</p>
327	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(3-фтор-1H-индазол-4-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 574,3; 2,173 мин (Метод E)</p>
328	 <p>1-[4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-1H-имидазол-4-ил]-1H-имидазол</p>

	ил)фенил]имидазолидин-2-он Аналитические данные: 600,4; 1,762 мин (Метод E)
329	 <p>1-[4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]пирролидин-2-он Аналитические данные: 599,4; 1,883 мин (Метод E)</p>
330	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(7-фтор-1H-индазол-6-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин Аналитические данные: 574,4; 2,053 мин (Метод E)</p>
331	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-5-фтор-2-метилбензамид Аналитические данные: 591,2; 1,481 мин (Метод E)</p>
332	

	<p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-6-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 556,2; 1,772 мин (Метод E)</p>
333	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 556,2; 1,703 мин (Метод E)</p>
334	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-метилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 573,2; 1,383 мин (Метод E)</p>
335	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-3-(трифторметил)бензамид</p> <p>Аналитические данные: 627,3; 1,493 мин (Метод E)</p>

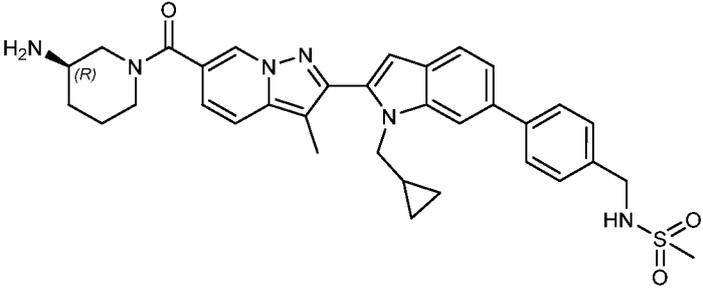
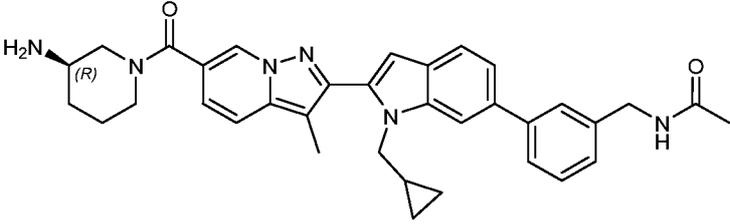
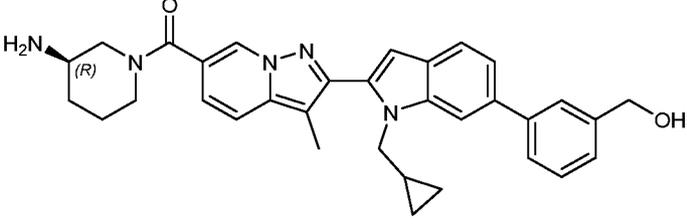
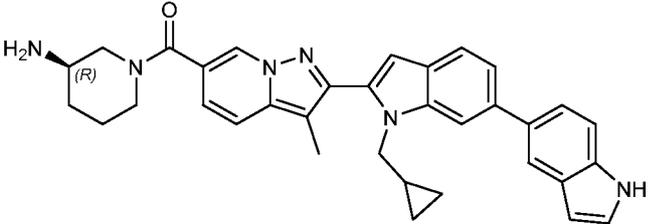
336	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(7-фтор-1H-индазол-6-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 574,3; 2,128 мин (Метод E)</p>
337	 <p>N-[7-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил]метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 698,3; 2,217 мин (Метод E)</p>
338	 <p>1-[2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 601,4; 1,825 мин (Метод E)</p>
339	 <p>4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-</p>

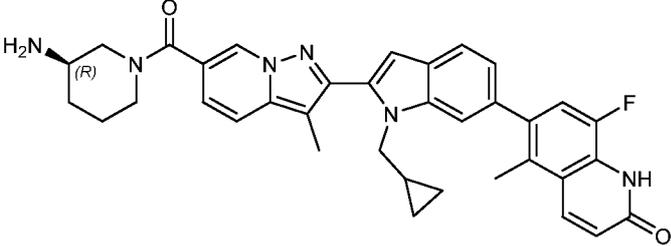
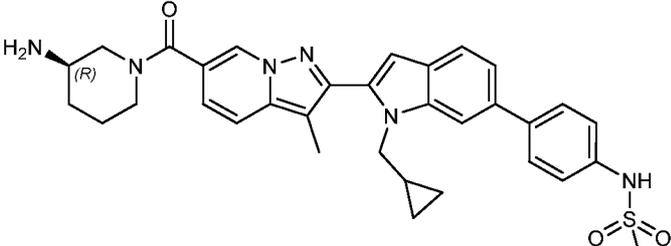
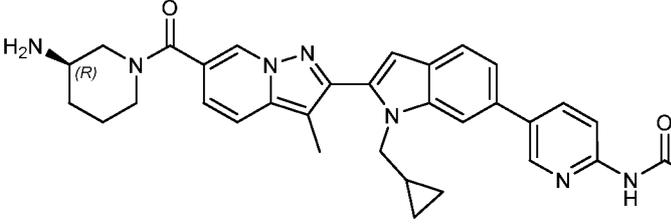
	ил)-2-хлорбензамид Аналитические данные: 594,2; 1,755 мин (Метод E)
340	 <p>5-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид Аналитические данные: 574,2; 1,441 мин (Метод E)</p>
341	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин Аналитические данные: 506,2; 1,554 мин (Метод E)</p>

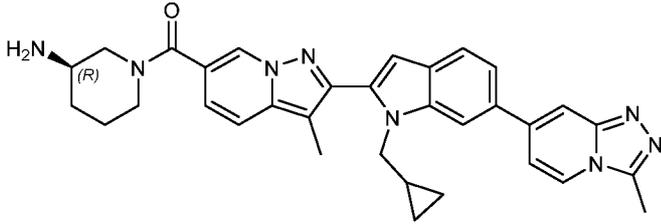
Соединения по примерам 342-349 в таблице 41 получали аналогично методике получения соединения по примеру 92 с использованием промежуточного соединения 89D и трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамата в образовании амида и с помощью соответствующей бороновой кислоты или сложного эфира бороновой кислоты в сочетании Сузуки.

Таблица 41

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
--------	---

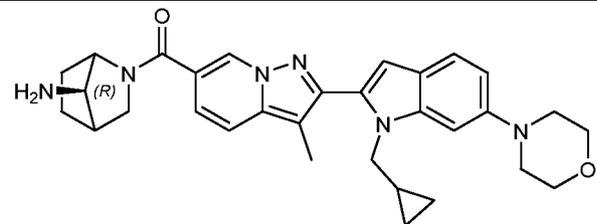
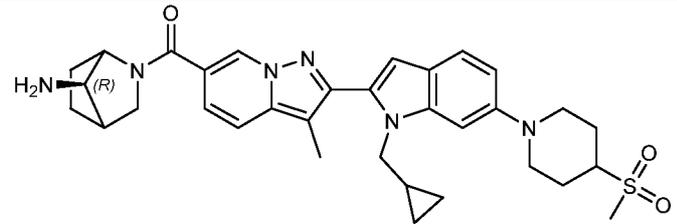
342	 <p>N-{[4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 611,2; 1,571 мин (Метод E)</p>
343	 <p>N-{[3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 575,3; 1,584 мин (Метод E)</p>
344	 <p>[3-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол</p> <p>Аналитические данные: 534,3; 1,556 мин (Метод E)</p>
345	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-1H,1'H-[5,6'-бииндол]-2'-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}пиперидин-3-амин</p>

	<p>Аналитические данные: 543,2; 1,869 мин (Метод E)</p>
346	 <p>6-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 603,3; 1,535 мин (Метод E)</p>
347	 <p>N-[4-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 597,3; 1,625 мин (Метод E)</p>
348	 <p>N-[5-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)пиридин-2-ил]ацетамид</p> <p>Аналитические данные: 562,3; 1,625 мин (Метод E)</p>

349	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил))-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 559,3; 1,452 мин (Метод E)</p>
-----	--

Соединения по примерам 350 и 351 в таблице 42 получали аналогично методике получения соединения по примеру 91 путем сочетания Бухвальда промежуточного соединения 89E с соответствующим вторичным амином.

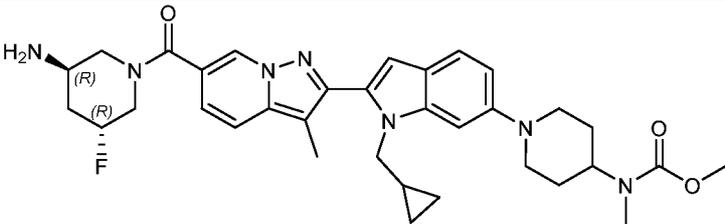
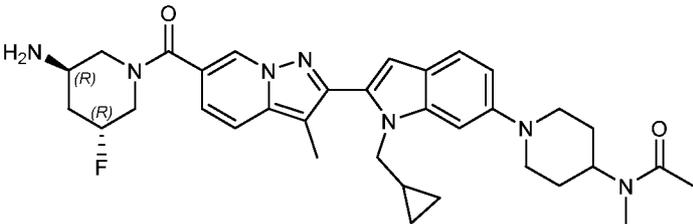
Таблица 42

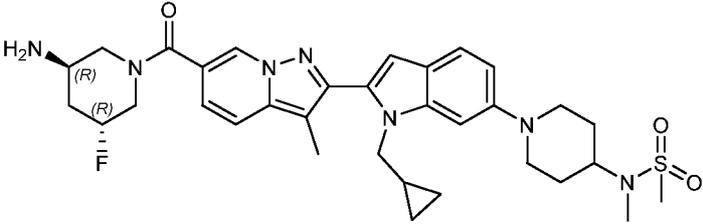
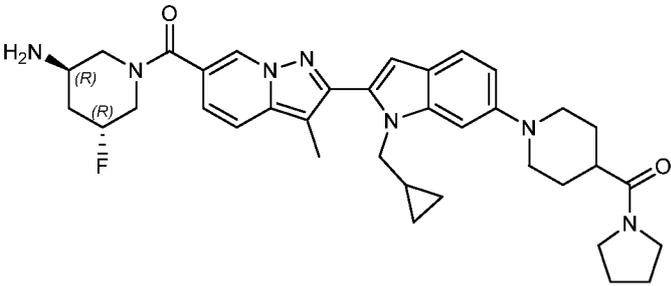
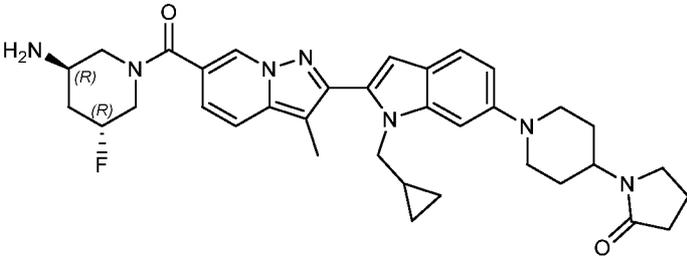
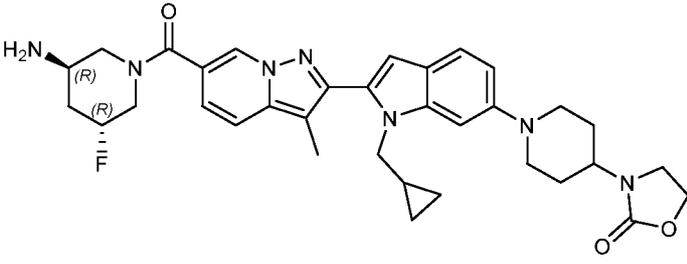
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
350	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(морфолин-4-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 525,3; 1,755 мин (Метод E)</p>
351	 <p>(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p>

<p>1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин</p> <p>Аналитические данные: 601,3; 1,500 мин (Метод E)</p>
--

Соединения по примерам 352-357 в таблице 43 получали аналогично методике получения соединения по примеру 91 с использованием промежуточного соединения 89D и трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата в образовании амида и с помощью соответствующего вторичного амина в реакции сочетания Бухвальда.

Таблица 43

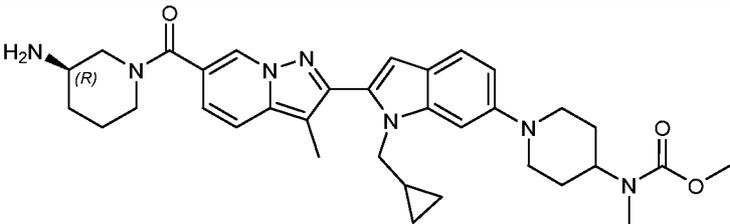
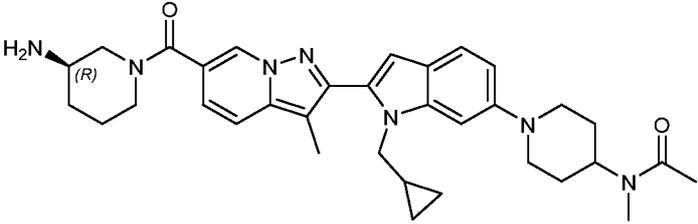
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
352	 <p>Метил N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат</p> <p>Аналитические данные: 616,3; 1,830 мин (Метод E)</p>
353	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид</p> <p>Аналитические данные: 600,4, 1,059 мин (Метод E)</p>

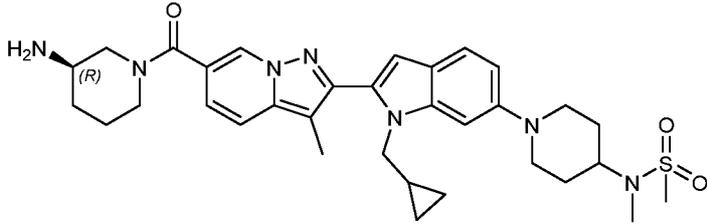
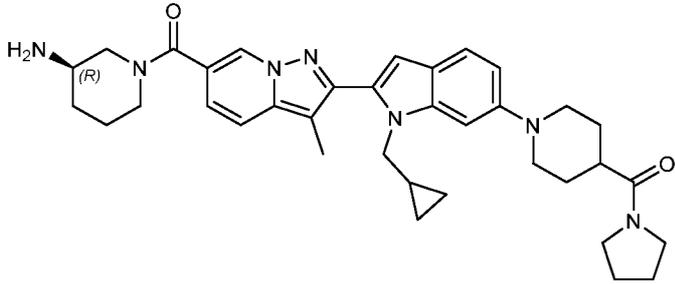
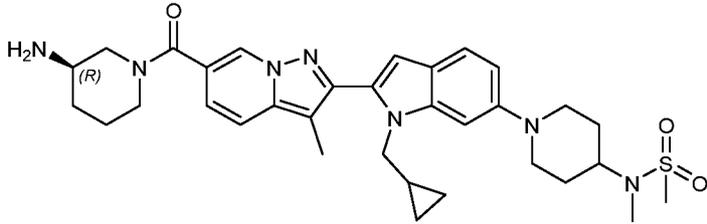
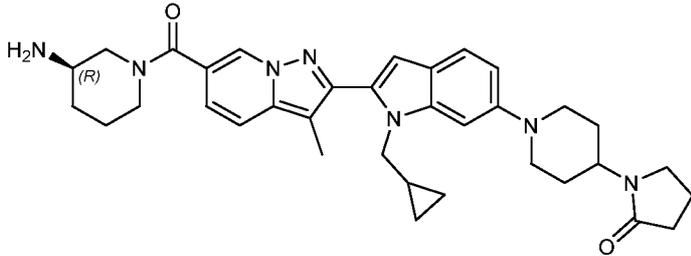
354	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 636,2; 1,656 мин (Метод E)</p>
355	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 626,4; 1,636 мин (Метод E)</p>
356	 <p>1-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 612,3; 1,512 мин (Метод E)</p>
357	

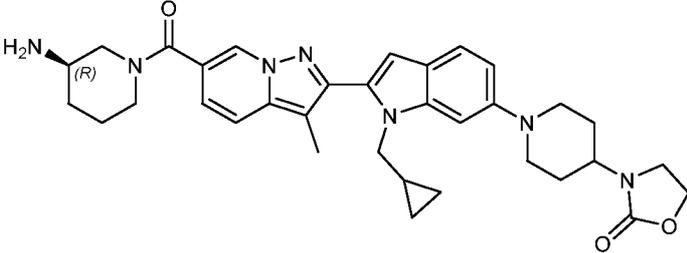
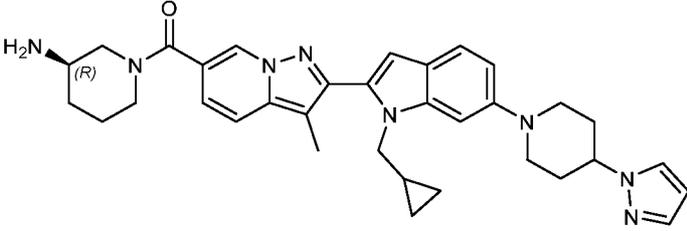
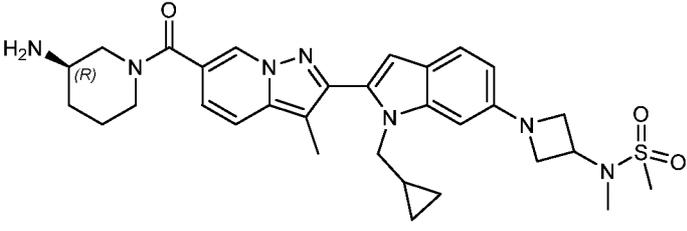
<p>3-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-1,3-оксазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 614,3; 1,479 мин (Метод E)</p>
--

Соединения по примерам 358-366 в таблице 44 получали аналогично методике получения соединения по примеру 91 с использованием промежуточного соединения 89D и трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамата в образовании амида и с помощью соответствующего вторичного амина в реакции сочетания Бухвальда.

Таблица 44

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
358	 <p>Метил N-[1-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилкарбамат</p> <p>Аналитические данные: 598,4; 1,170 мин (Метод E)</p>
359	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилацетамид</p> <p>Аналитические данные: 582,4; 1,488 мин (Метод E)</p>

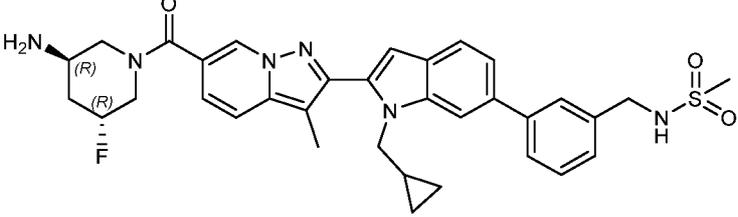
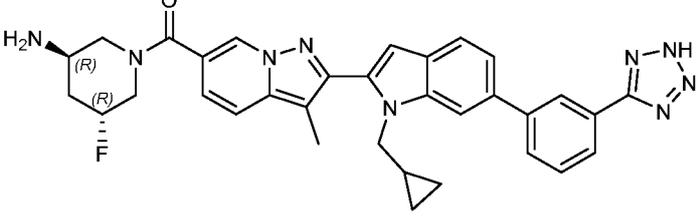
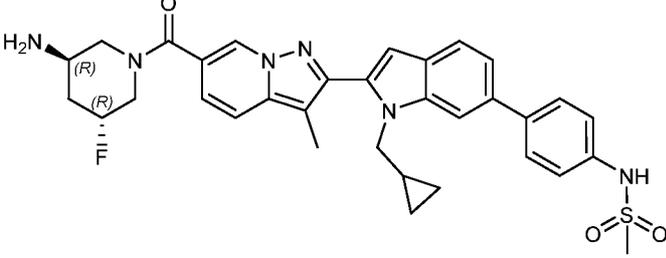
360	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 618,4; 1,063 мин (Метод E)</p>
361	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил} пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 608,3; 1,591 мин (Метод E)</p>
362	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-N-метилметансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 618,4; 1,063 мин (Метод E)</p>
363	 <p>1-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-</p>

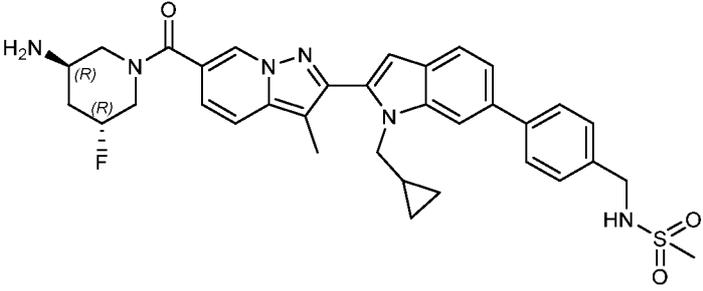
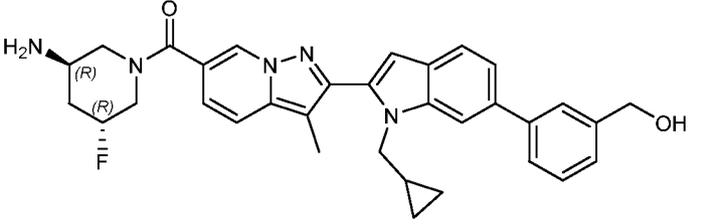
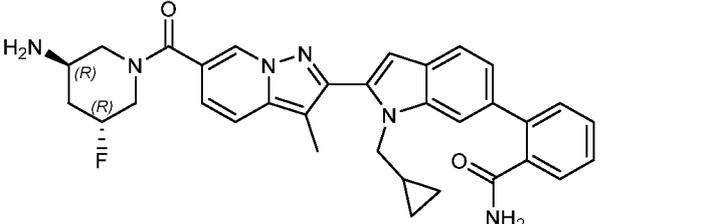
	<p>а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 594,3; 1,448 мин (Метод E)</p>
364	 <p>3-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-1,3-оксазолидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 596,3; 1,412 мин (Метод E)</p>
365	 <p>(3R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-[4-(1H-пиразол-1-ил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил} пиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 577,3; 1,628 мин (Метод E)</p>
366	 <p>N-[1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)азетидин-3-ил]-N-метилметансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 590,3; 1,522 мин (Метод E)</p>

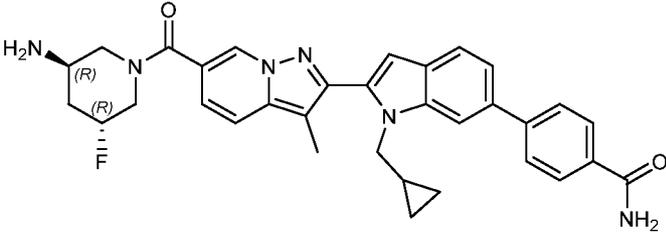
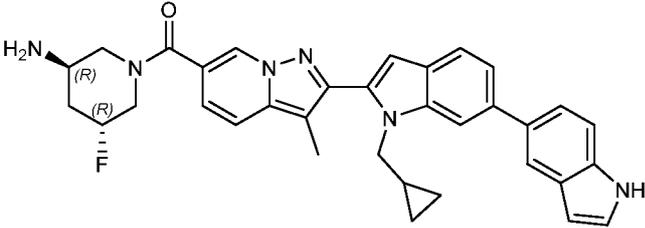
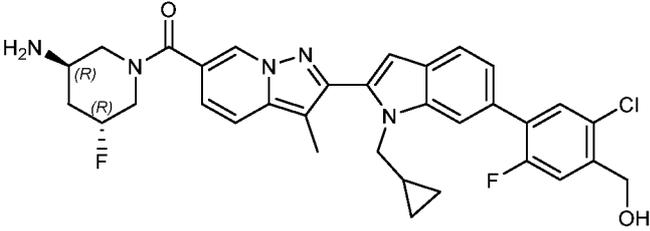
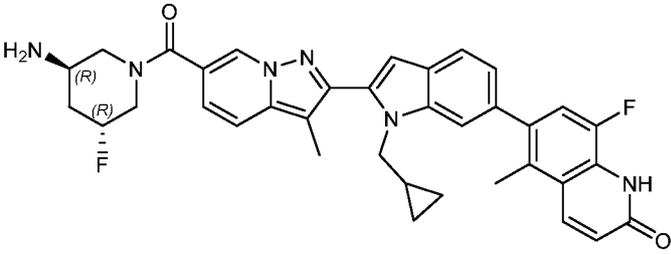
Соединения по примерам 367-379 в таблице 45 получали аналогично методике получения соединения по примеру 92 путем сочетания Сузуки промежуточного

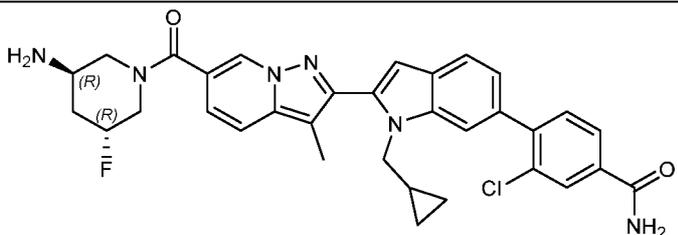
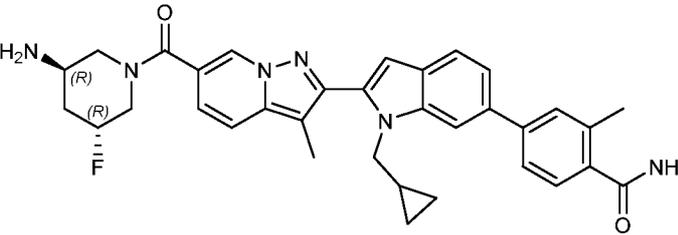
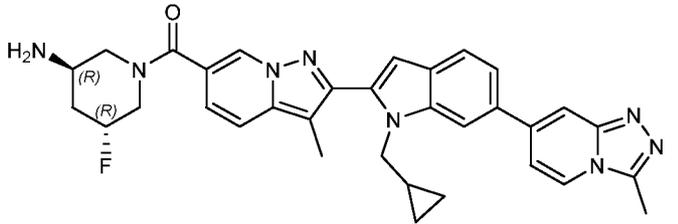
соединения 92А с соответствующей бороновой кислотой или сложным эфиром бороновой кислоты.

Таблица 45

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
367	 <p>N-{[3-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 629,2; 1,775 мин (Метод E)</p>
368	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-[3-(2H-1,2,3,4-тетразол-5-ил)фенил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 590,3; 1,369 мин (Метод E)</p>
369	 <p>N-[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метансульфонамид</p>

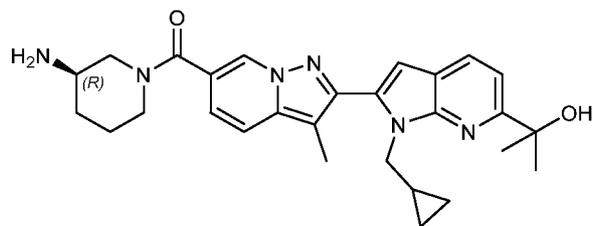
	ил)фенил]метансульфонамид Аналитические данные: 615,2; 1,713 мин (Метод E)
370	 <p>N-([4-(2-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метил}метансульфонамид</p> <p>Аналитические данные: 629,3; 1,738 мин (Метод E)</p>
371	 <p>[3-(2-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]метанол</p> <p>Аналитические данные: 552,3; 1,742 мин (Метод E)</p>
372	 <p>2-(2-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид</p> <p>Аналитические данные: 565,3; 1,536 мин (Метод E)</p>

373	 <p>4-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)бензамид</p> <p>Аналитические данные: 565,2; 1,531 мин (Метод E)</p>
374	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1'-(Циклопропилметил)-1H,1'H-[5,6'-бииндол]-2'-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а] пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 561,2; 1,943 мин (Метод E)</p>
375	 <p>[4-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлор-5-фторфенил]метанол</p> <p>Аналитические данные: 604,3; 1,915 мин (Метод E)</p>
376	 <p>6-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-8-фтор-5-метил-1,2-дигидрохинолин-2-он</p>

	Аналитические данные: 621,3; 1,557 мин (Метод E)
377	 <p>4-(2-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-3-хлорбензамид</p> <p>Аналитические данные: 599,3; 1,676 мин (Метод E)</p>
378	 <p>4-(2-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-метилбензамид</p> <p>Аналитические данные: 579,4; 1,523 мин (Метод E)</p>
379	 <p>(3R,5R)-1-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-{3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил}-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин</p> <p>Аналитические данные: 577,3; 1,501 мин (Метод E)</p>

Пример 380

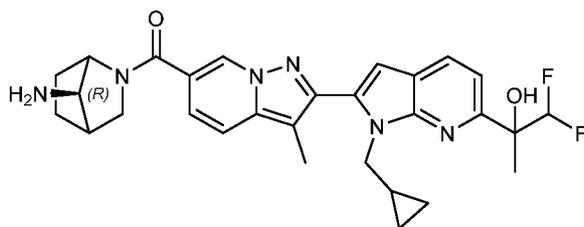
2-(2-((3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пропан-2-ол (гомохиральный)



Соединение по примеру 380 получали путем образования амида промежуточного соединения 64D с трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбаматом с последующим аналогичным получением соединения по примеру 100. LC-MS m/z : 487,4 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,453 мин (Метод E).

Пример 381

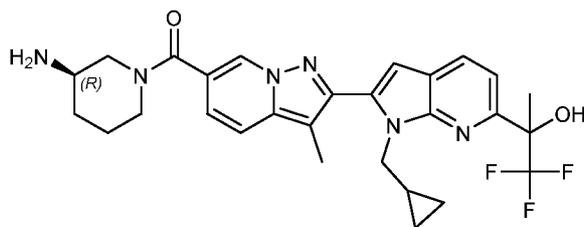
2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1,1-дифторпропан-2-ол (диастереомерная смесь)



Соединение по примеру 381 получали аналогично методике получения соединения по примеру 101 с использованием промежуточного соединения 100А с реагентом (дифторметил)триметилсиланом. LC-MS m/z : 535,2 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,503 мин (Метод E).

Пример 382

2-(2-{6-[(3R)-3-аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол (диастереомерная смесь)

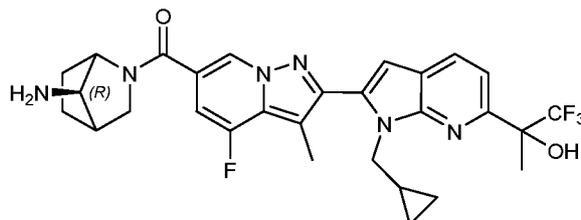


Соединение по примеру 382 получали путем образования амида промежуточного соединения 64D с трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбаматом с

последующим аналогичным получением соединения по примеру 101. LC-MS m/z : 541,3 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,746 мин (Метод E).

Пример 383

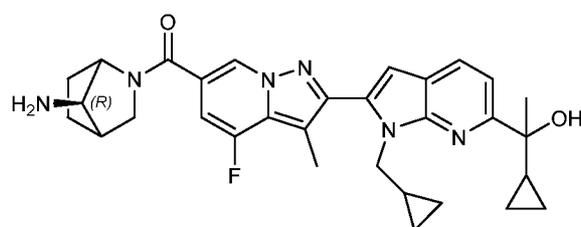
2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол



Соединение по примеру 383 получали аналогично методике получения соединения по примеру 101 из промежуточного соединения 39E. Аналитические данные: LC-MS m/z : 571,3 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 2,147 мин (Метод E).

Пример 384

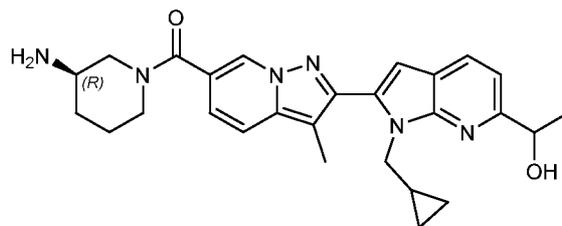
1-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-1-циклопропилэтан-1-ол



Соединение по примеру 384 получали аналогично методике получения соединения по примеру 102 из промежуточного соединения 39E и с использованием циклопропилмагния бромида в реакции присоединения Гриньяра. LC-MS m/z : 543,2 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,812 мин (Метод E).

Пример 385

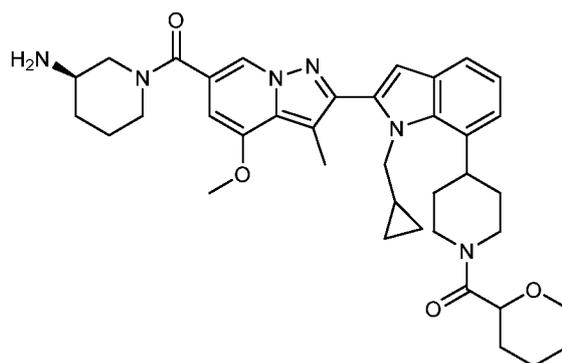
1-(2-{6-[(3R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)этан-1-ол (диастереомерная смесь)



Соединение по примеру 385 получали путем образования амида промежуточного соединения 64D с трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбаматом в соответствии с методикой получения соединения по примеру 104. LC-MS m/z : 473,3 $[M+H]^+$; время удерживания HPLC: 1,259 мин (Метод E).

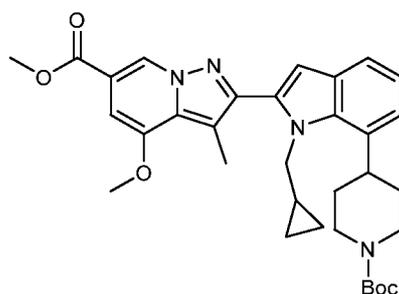
Примеры 386 и 387

((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1)



Промежуточное соединение 386А

Метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a] пиридин-6-карбоксилат

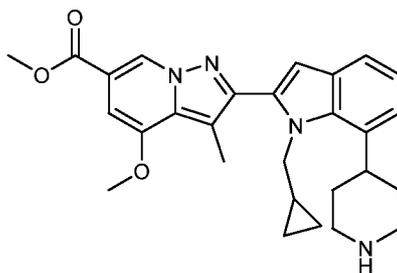


Промежуточное соединение 1 (1,042 г, 5,69 ммоль) и йодид меди(I) (0,542 г, 2,84 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 30 (2,5 г, 5,69 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 48 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали

этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-20% этилацетата в гексане) с получением метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (1,6 г, 49%). LC-MS 573,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ ppm: 8.84-8.86 (s, 1H), 7.53-7.61 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.44 (d, *J*=6.50 Гц, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.01-3.97 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 2.89-3.00 (m, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.08 – 2.05 (m, 2H), 1.76-1.94 (m, 2H), 1.53 (s, 9 H), 0.88-1.03 (m, 1H), 0.17-0.33 (m, 2H), 0.18-0.06 (m, 2H).

Промежуточное соединение 386B

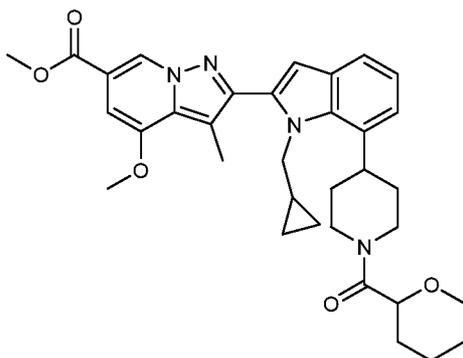
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат



TFA (0,210 мл, 2,73 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 386A (1,6 г, 2,73 ммоль) в DCM (15 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и концентрировали при пониженном давлении с получением метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (1,1 г, 85%). LC-MS *m/z*: 473,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 386C

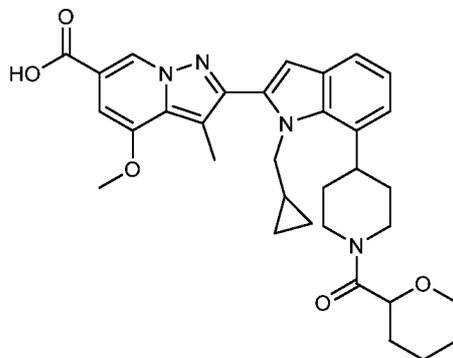
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат



Рацемическую тетрагидро-2H-пиран-2-карбоновую кислоту (55,1 мг, 0,423 ммоль), DIPEA (0,222 мл, 1,270 ммоль) и HATU (241 мг, 0,635 ммоль) добавляя к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 386B (200 мг, 0,423 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, гасили водой, полученные твердые вещества фильтровали и сушили в вакууме с получением метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (180 мг, 73%). LC-MS m/z: 585,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 386D

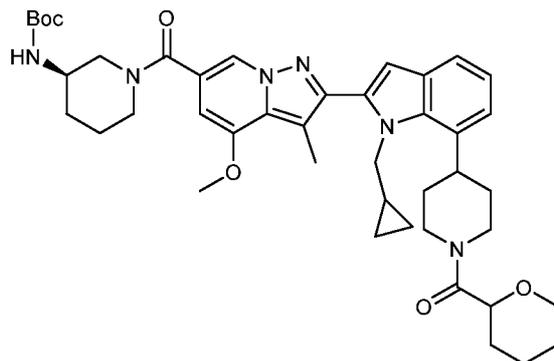
2-(1-(Циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоновая кислота



LiOH (7,37 мг, 0,308 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 386C (180 мг, 0,308 ммоль) в смеси растворителей [THF (1 мл), метанол (1,0 мл) и вода (1 мл)]. Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенных солей, которые подкисляли 1 N HCl. Полученные в результате твердые вещества фильтровали через воронку Бюхнера и сушили в вакууме с получением 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-

метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновой кислоты (160 мг, 91%). LC-MS m/z: 571,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 386Е и промежуточное соединение 386F
 трет-Бутил-((3R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



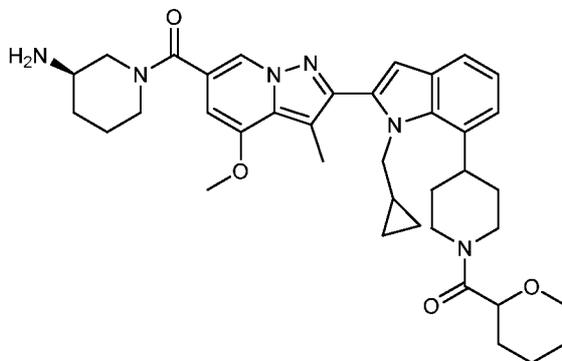
трет-Бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамат (35,1 мг, 0,175 ммоль), DIPEA (0,092 мл, 0,526 ммоль) и НАТУ (100 мг, 0,263 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 386D (100 мг, 0,175 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, гасили водой (50 мл) и полученные твердые вещества фильтровали и сушили с получением неочищенного продукта, который очищали хиральной SFC с получением соответствующих гомохиральных изомеров. (Условия препаративной SFC Колонка/размеры: Whelk (R, R) (250×30) мм, 5μ% CO₂: 60%, соразтворитель: 40% 5 mM ацетата аммония в [MeOH + ACN (1:1)], общая скорость потока: 170,0 г/мин, противодействие: 100 бар, температура: 40°C, УФ: 225 нм.

Изомер 1 (Промежуточное соединение 386Е): трет-бутил-((3R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (40 мг, 61%). LC-MS m/z: 753,7 [M+H]⁺.

Изомер 2 (Промежуточное соединение 386F): трет-бутил-((3R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат (40 мг, 61%). LC-MS m/z: 753,7 [M+H]⁺.

Пример 386

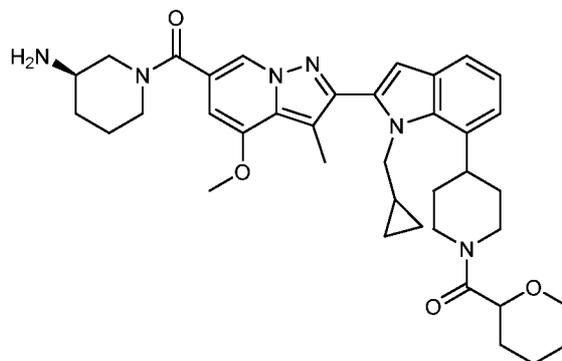
((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1)



TFA (0,053 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 386E (40 мг, 0,053 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов, концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters X Bridge C18, 150 мм×19 мм, частицы размером 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутная выдержка при 20% В, 20-40% В в течение 20 минут, затем 5-минутная выдержка при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин, температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали по сигналам. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили центробежным испарением. Очищенный материал разбавляли смесью 1:1 этилендихлорида и метанола (EDM), обрабатывали Si-пиридином и встряхивали в течение минимум 2 часов, полученную смесь фильтровали и сушили центрифужным испарением с получением ((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанона (изомер 1, 3 мг, 8%). LC-MS m/z: 653,5 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,825 мин (Метод Е). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, *J*=6.69 Гц, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.62 – 4.57 (m, 1H), 4.41 (d, *J*=6.11 Гц, 2H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.55 – 3.45 (m, 1H), 3.30 – 3.20 (m, 4H), 2.53-2.56 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 4H), 1.87 – 1.72 (m, 4H), 1.70 – 1.55 (m, 6H), 1.53 – 1.44 (m, 2H), 1.0 – 0.9 (m, 1H), 0.23 (d, *J*=8.31 Гц, 2H), -0.18 (m, 2H).

Пример 387

((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (изомер 2)

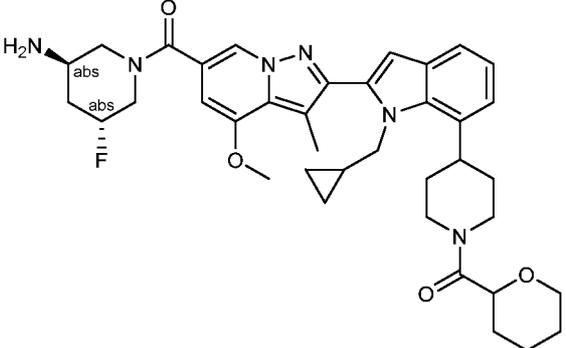
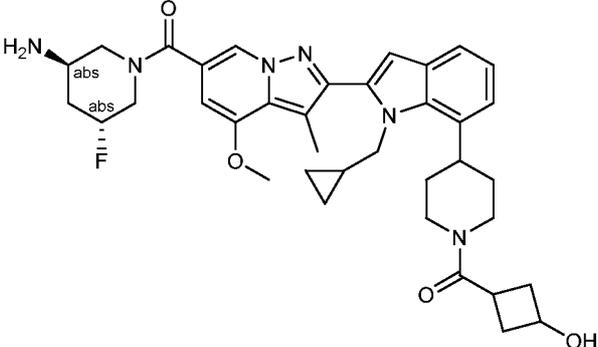


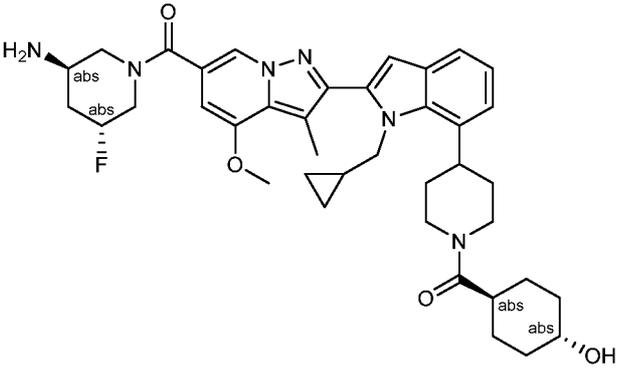
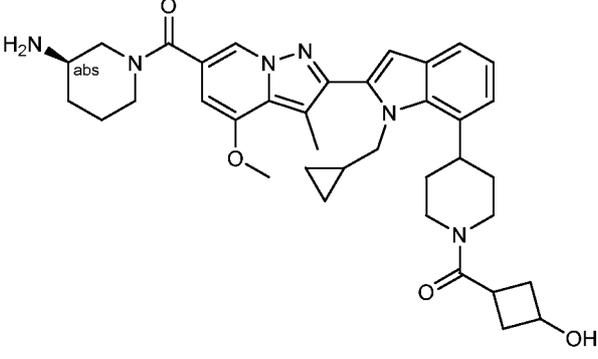
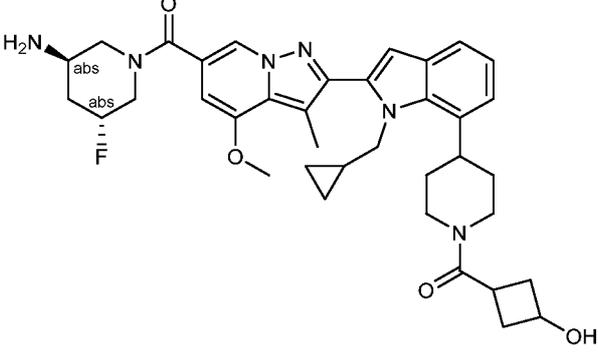
Соединение по примеру 387 получали аналогично методике получения соединения по примеру 386 с использованием промежуточного соединения 386F.

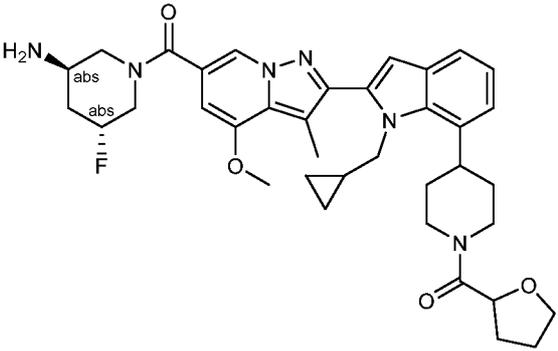
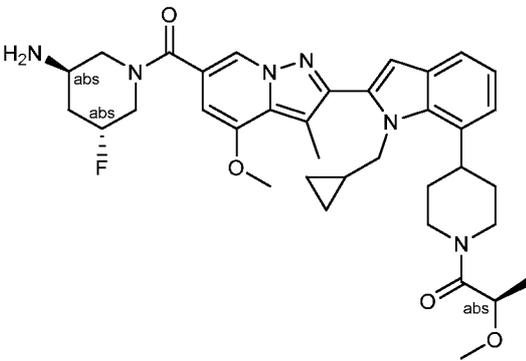
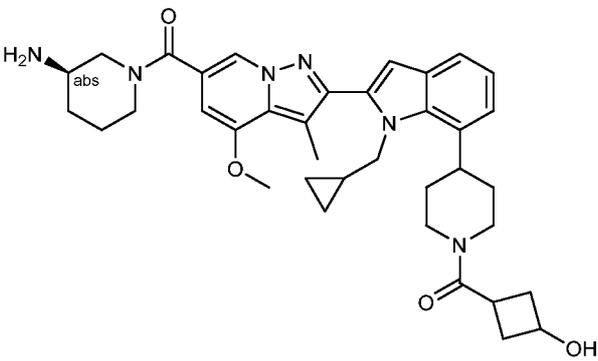
Соединения по примерам 388-412 в таблице 46 получали аналогично методике получения соединения по примеру 386 путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 386В с соответствующей карбоновой кислотой и аминами.

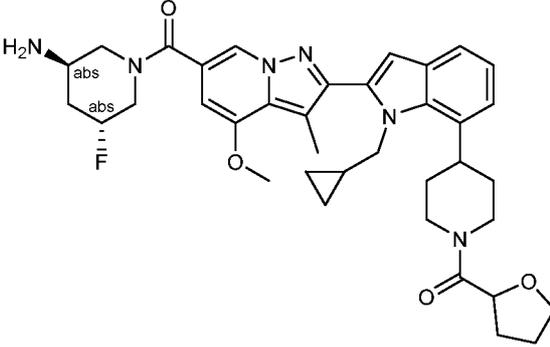
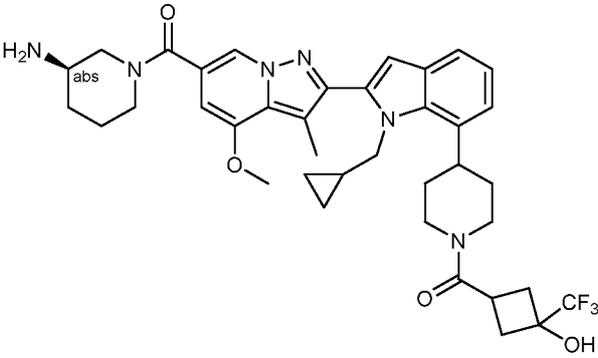
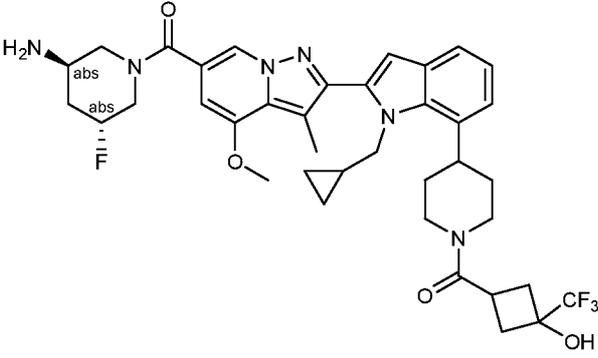
Таблица 46

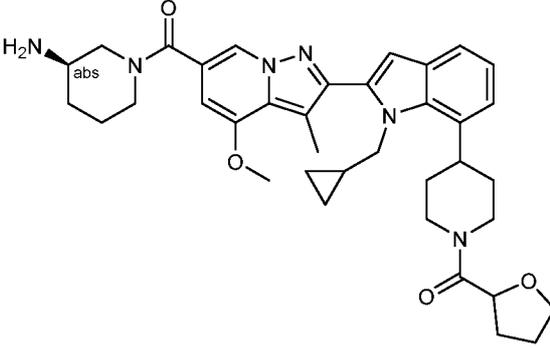
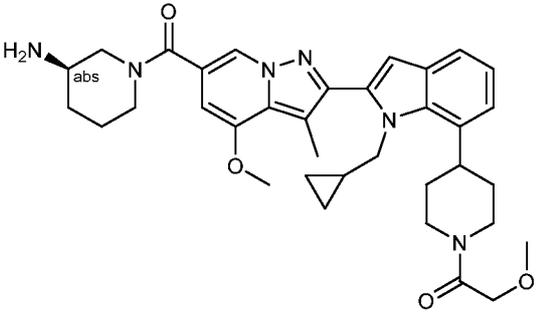
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; Время удерживания HPLC (Метод HPLC)
388	

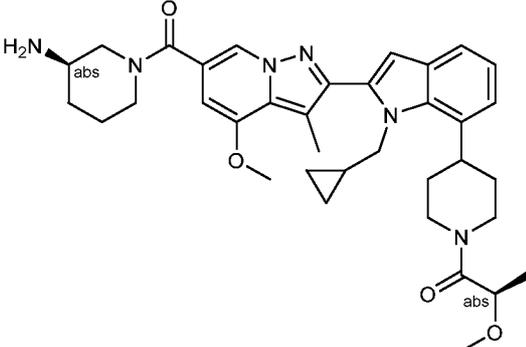
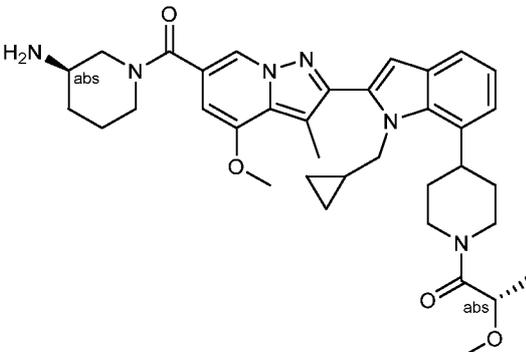
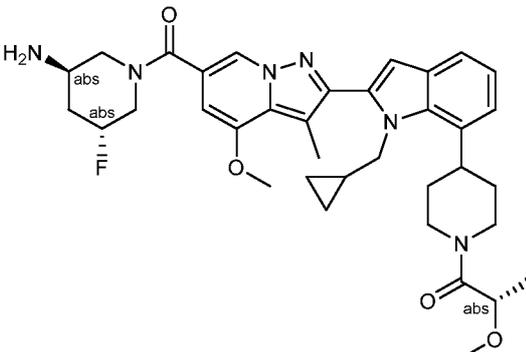
	<p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 671; 1,953 мин (Метод E)</p>
389	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 671,4; 1,951 мин (Метод E)</p>
390	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил))-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 657,3; 1,502 мин (Метод E)</p>

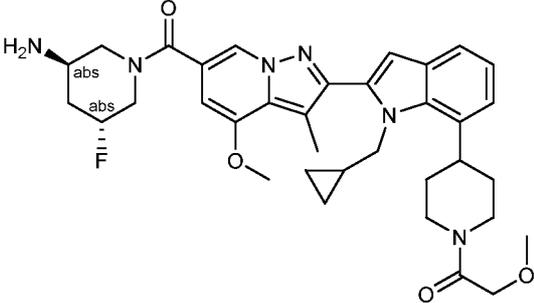
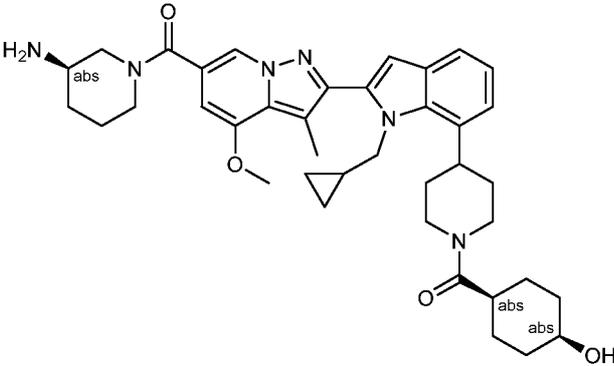
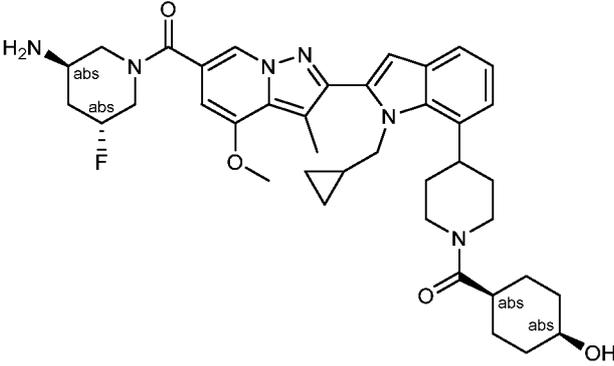
391	 <p data-bbox="327 582 1356 739">((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="327 750 1037 795">Аналитические данные: 685,3; 1,625 мин (Метод E)</p>
392	 <p data-bbox="327 1187 1292 1344">(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1)</p> <p data-bbox="327 1355 1037 1400">Аналитические данные: 639,3; 1,512 мин (Метод E)</p>
393	 <p data-bbox="327 1792 1404 1948">((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 2)</p> <p data-bbox="327 1960 1037 2004">Аналитические данные: 657,3; 1,534 мин (Метод E)</p>

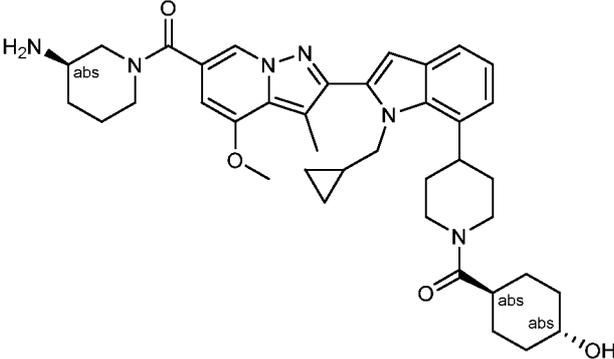
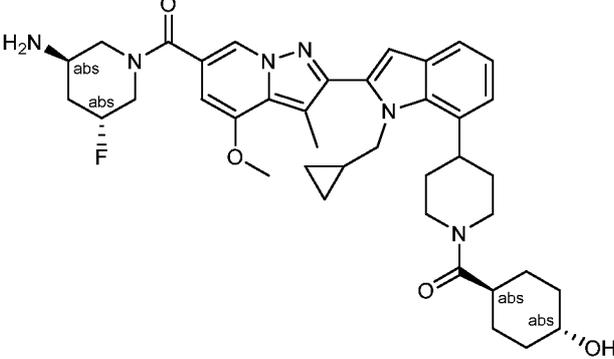
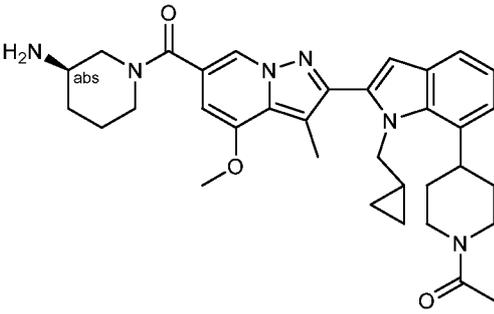
394	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 657,3; 1,664 мин (Метод E)</p>
395	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 645,3; 1,735 мин (Метод E)</p>
396	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 639,3; 1,520 мин (Метод E)</p>

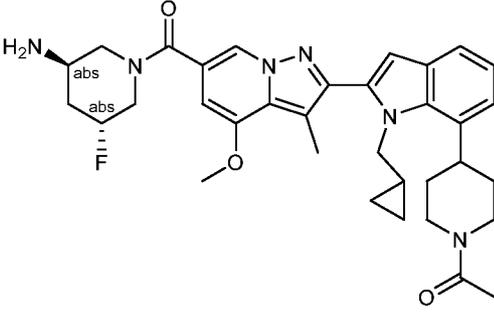
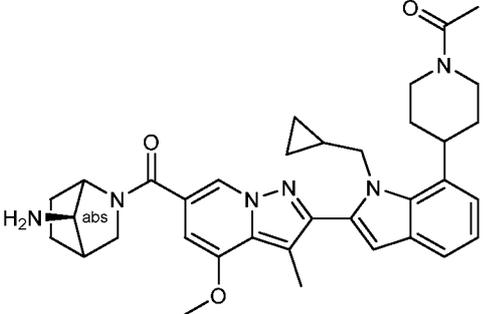
397	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 657,3; 1,676 мин (Метод E)</p>
398	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 707,3; 1,774 мин (Метод E)</p>
399	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил))пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p>

	<p>Аналитические данные: 725,3; 1,793 мин (Метод E)</p>
400	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 639,3; 1,657 мин (Метод E)</p>
401	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 613,3; 1,565 мин (Метод E)</p>

402	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 627,3; 1,603 мин (Метод E)</p>
403	 <p>(S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 627,3; 1,698 мин (Метод E)</p>
404	 <p>(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 645,3; 1,751 мин (Метод E)</p>

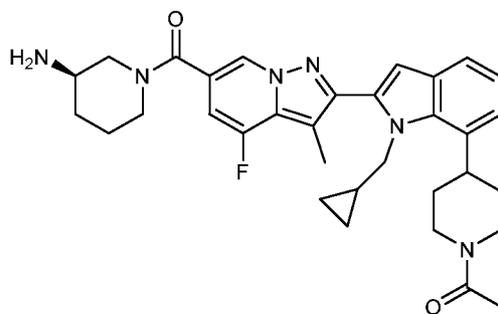
405	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 631,3; 1,681 мин (Метод E)</p>
406	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 667,3; 1,672 мин (Метод E)</p>
407	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 685,3; 1,721 мин (Метод E)</p>

408	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 667,3; 1,583 мин (Метод E)</p>
409	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 685,3; 1,625 мин (Метод E)</p>
410	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 583,4; 1,641 мин (Метод E)</p>

411	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 601,4; 1,696 мин (Метод E)</p>
412	 <p>1-(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 595,4; 8,079 мин (Метод D)</p>

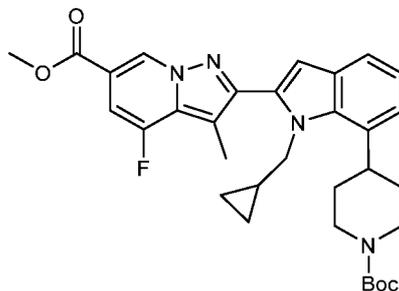
Пример 413

(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он



Промежуточное соединение 413А

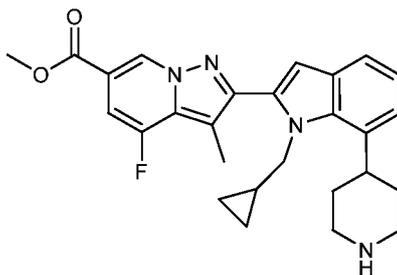
Метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат



Иодид меди(I) (0,260 г, 1,365 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 9 (3,11 г, 18,20 ммоль) и промежуточного соединения 30 (2,0 г, 4,55 ммоль) в DMF (40 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 16 часов, фильтровали через слой целита и промывали этилацетатом. Объединенный фильтрат промывают водой (2×100 мл), а затем 10%-ным раствором бикарбоната натрия. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (0-15% этилацетата в петролейном эфире) с получением метилового эфира 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (0,38 г, 15%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z : 561,4 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 9.14 (s, 1H), 9.15-9.13 (m, 1H), 7.52 (dd, $J=1.3, 7.8$ Гц, 1H), 7.42-7.35 (m, 1H), 7.22-7.04 (m, 3H), 6.85 (s, 1H), 4.44 (d, $J=6.5$ Гц, 2H), 4.15 (br, s, 2H), 3.94-3.90 (m, 3H), 2.49-2.46 (m, 4H), 2.41 (s, 1H), 2.00-1.83 (m, 3H), 1.78-1.56 (m, 3H), 1.53-1.35 (m, 9H), 1.26 (br, d, $J=8.5$ Гц, 2H), 0.99-0.80 (m, 1H), 0.25-0.21 (m, 2H), -0.01--0.18 (m, 2H).

Промежуточное соединение 413В

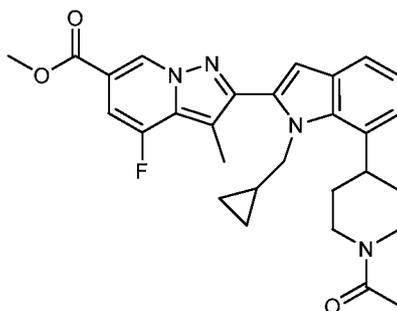
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат



TFA (0,254 мл, 3,30 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 413А (0,37 г, 0,660 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который нейтрализовали 10%-ным раствором бикарбоната натрия и содержимое экстрагировали этилацетатом (4×25 мл). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (0,29 г, 95%). LC-MS m/z: 461,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 413С

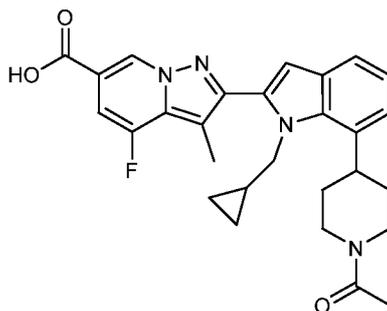
Метил 2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилат



Триэтиламин (0,039 мл, 0,282 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 413В (0,13 г, 0,282 ммоль) в DCM (3 мл) с последующим добавлением уксусного ангидрида (0,029 г, 0,282 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа, разбавляли водой и экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенные органические слои промывали водой и рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и упаривали при пониженном давлении с получением метил 2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоксилата (0,12 г, 85%) в виде смолистой жидкости, которую использовали в дальнейшем без очистки. LC-MS m/z: 503,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 413D

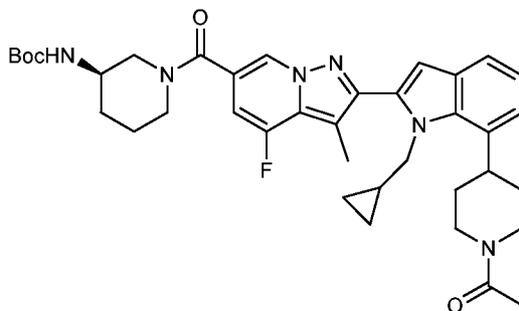
2-(7-(1-Ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 413D (0,1 г, 94%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 386D. LC-MS m/z: 489,4 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 413E

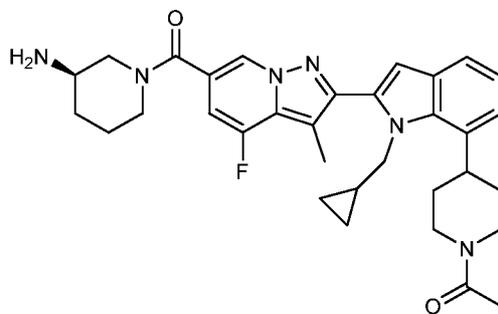
трет-Бутил (R)-(1-(2-(7-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 413E получали аналогично методике получения промежуточного соединения 386E (0,07 г, 85%) в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z: 671,5[M+H]⁺

Пример 413

(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

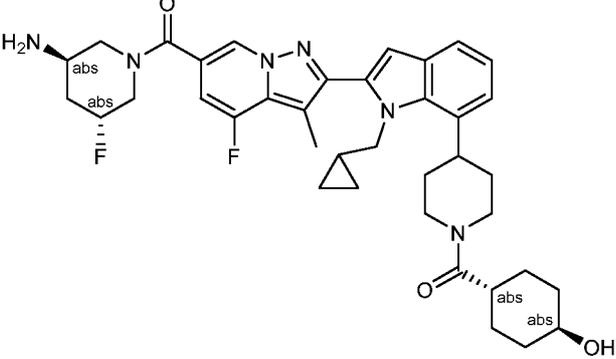


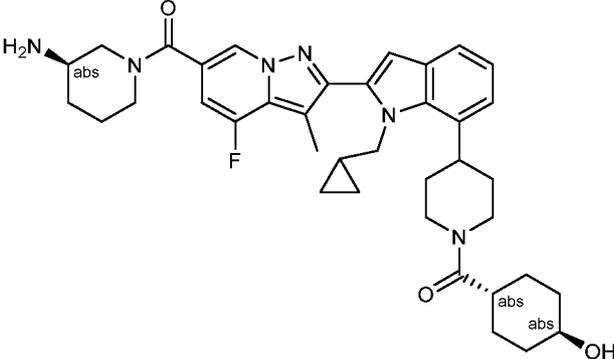
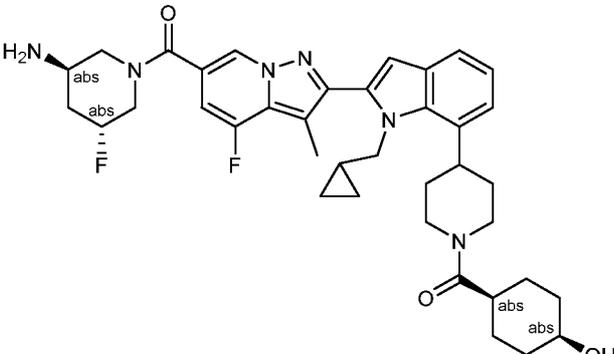
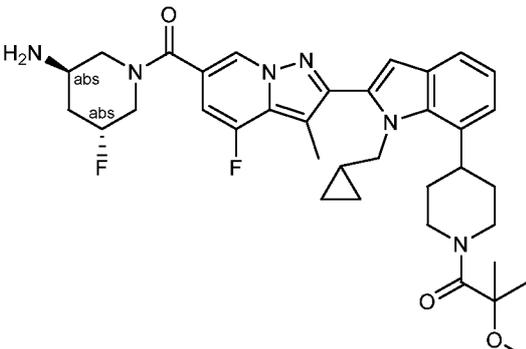
(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он

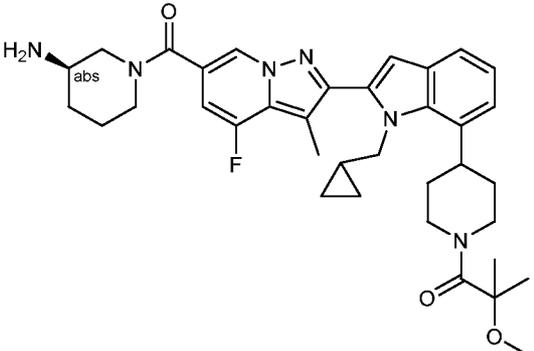
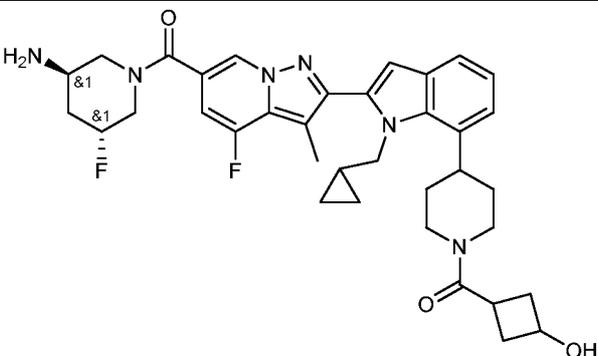
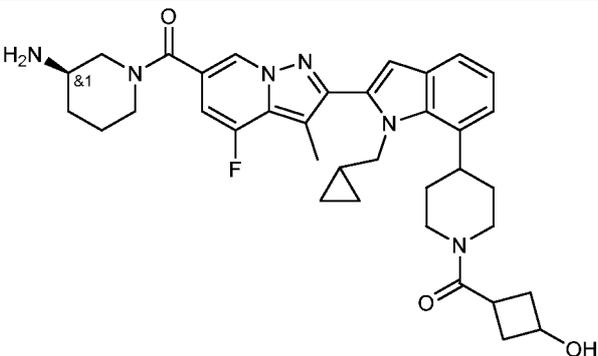
получали, начиная с промежуточного соединения 413 Е, аналогично методике получения соединения по примеру 386. LC-MS m/z: 571,3 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,64 мин (Метод Е). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.74 (s, 1H), 7.51 (dd, J=7.50, 1.00 Гц, 1H), 7.04-7.22 (m, 3H), 6.79 (s, 1H), 4.43 (d, J=6.00 Гц, 2H), 4.1 – 3.9 (m, 2H), 3.70-3.55 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 2H), 3.07 – 2.86 (m, 2H), 2.85-2.62 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.90 – 1.77 (m, 2H), 1.75 – 1.35 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 2H), 0.97 – 0.93 (m, 1H), 0.26 – 0.22 (m, 2H), -0.17--0.13 (m, 2H).

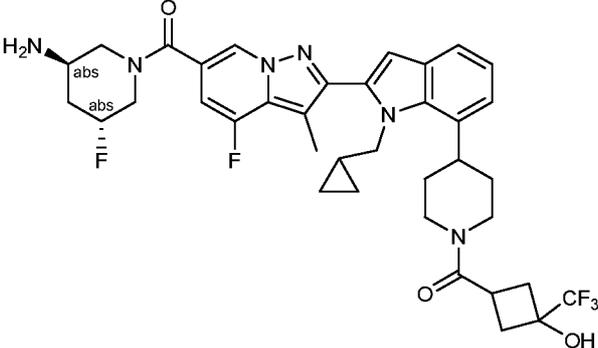
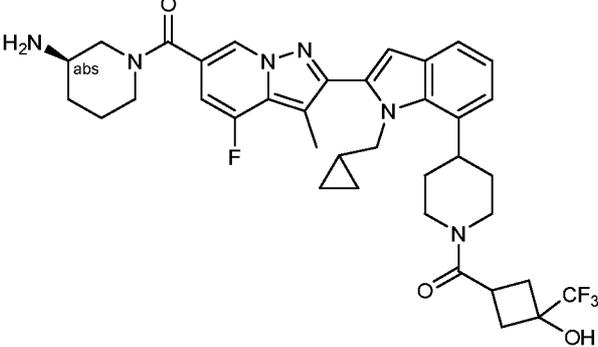
Соединения по примерам 414-429 в таблице 47 получали аналогично методике получения соединения по примеру 413, путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 413В с соответствующей карбоновой кислотой с последующим гидролизом сложного эфира и сочетания полученной карбоновой кислоты с соответствующими аминами

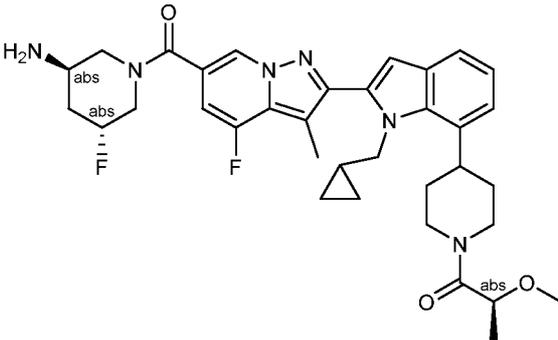
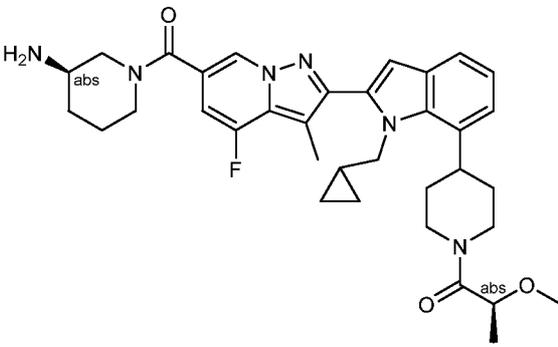
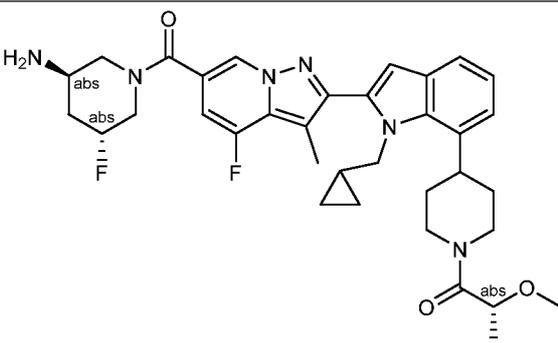
Таблица 47

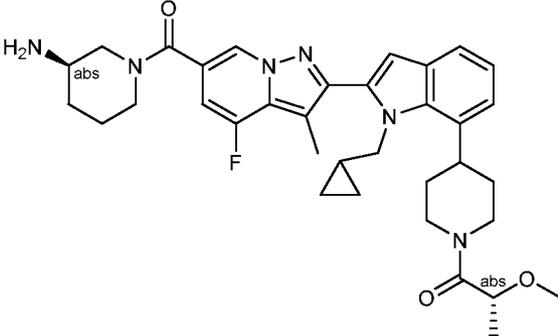
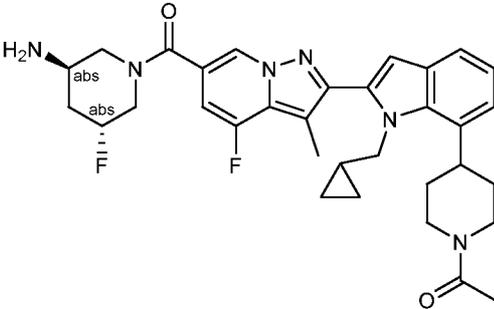
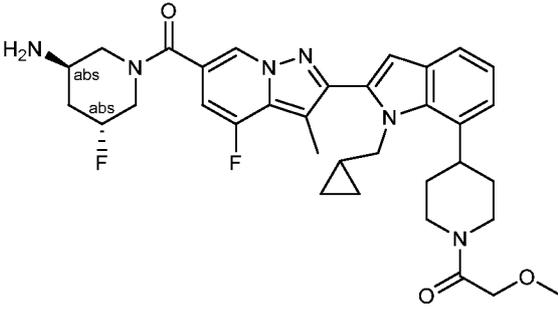
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (HPLC Метод 1)
414	 <p data-bbox="328 1581 1353 1729">((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="328 1751 1018 1783">Аналитические данные: 673,3; 1,70 мин (Метод Е)</p>

415	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 655,4; 1,63 мин (Метод E)</p>
416	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 673,3; 1,78 мин (Метод E)</p>
417	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 647,3; 2,0 мин (Метод E)</p>

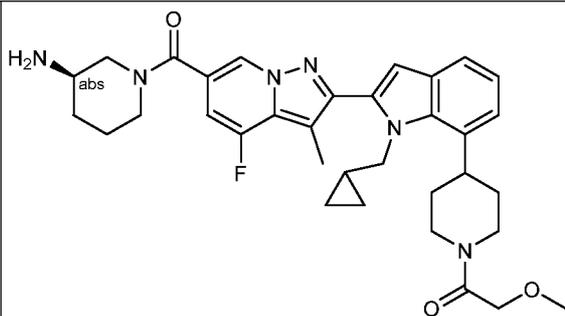
418	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 629,4; 1,96 мин (Метод E)</p>
419	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 645,4; 1,51 мин (Метод E)</p>
420	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p>

	<p>Аналитические данные: 627,4; 1,58 мин (Метод E)</p>
421	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил))пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 713,3; 1,93 мин (Метод E)</p>
422	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил))пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 695,3; 1,89 мин (Метод E)</p>

423	 <p>(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 633,3; 1,78 мин (Метод E)</p>
424	 <p>(S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 615,4; 1,71 мин (Метод E)</p>
425	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 633,4; 1,64 мин (Метод E)</p>

426	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 615,4; 1,72 мин (Метод E)</p>
427	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 589,3; 1,70 мин (Метод E)</p>
428	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 619,3; 1,69 мин (Метод E)</p>

429

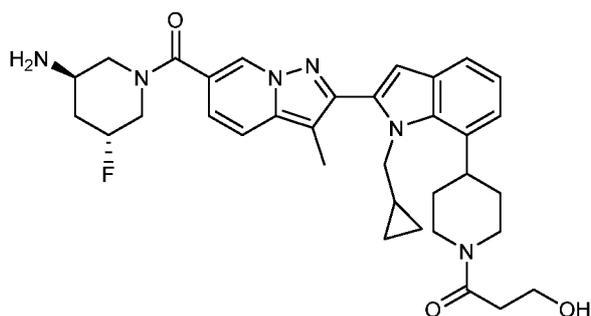


(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он

Аналитические данные: 601,3; 1,62 мин (Метод E)

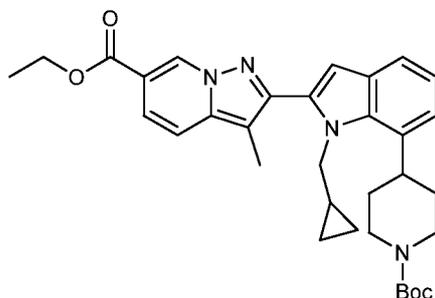
Пример 430

Этил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6- карбоксилат



Промежуточное соединение 430А

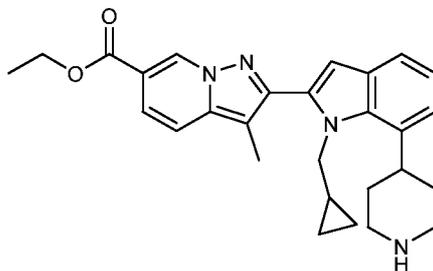
Этил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6- карбоксилат



Промежуточное соединение 430А (2,1 г, 47%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 386А. LC-MS m/z: 557,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 430В

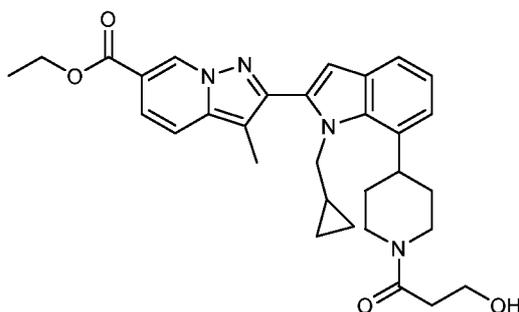
Этил-2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 430B (1,4 г, 81%) получали, начиная с промежуточного соединения 430A, аналогично методике получения промежуточного соединения 386B. LC-MS m/z: 457,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 430C

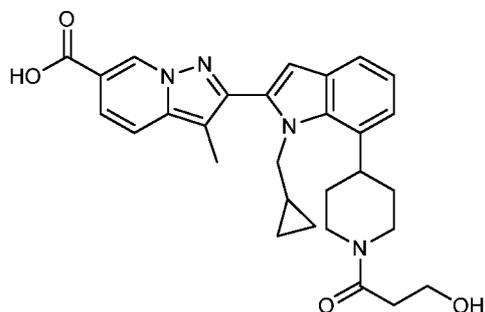
1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он



3-Гидроксипропановую кислоту (59,2 мг, 0,657 ммоль), DIPEA (0,344 мл, 1,971 ммоль) и HATU (375 мг, 0,986 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 430B (300 мг, 0,657 ммоль) в DIPEA (1 мл). Реакцию продолжали в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили ледяной водой с получением твердого вещества, которое фильтровали через воронку Бюхнера и сушили при пониженном вакууме с получением указанного в заголовке соединения этил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбоксилата (172 мг, 50%). LC-MS m/z: 529,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 430D

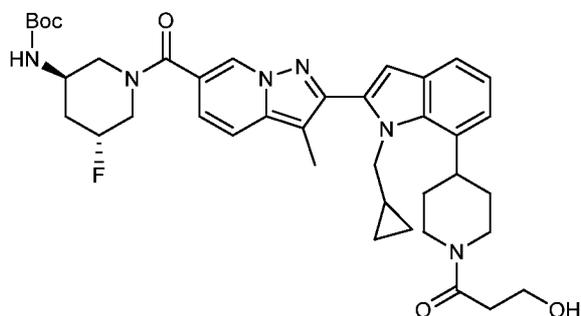
2-(1-(Циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 430D (140 мг, 92%) получали, начиная с промежуточного соединения 430C, аналогично методике получения промежуточного соединения 386D. LC-MS m/z: 501,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 430E

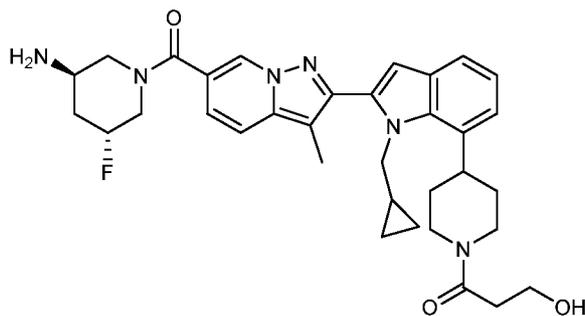
трет-Бутил-((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксипропаноил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 430E (60 мг, 86%) получали, начиная с промежуточного соединения 430D, аналогично методике получения промежуточного соединения 386E. LC-MS m/z: 645,4 [M-tBu]⁺.

Пример 430

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он



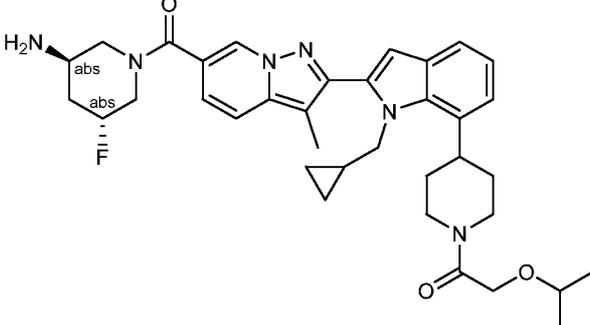
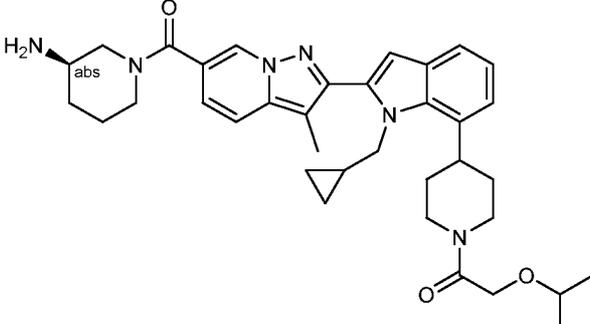
HCl (4 M в диоксане) (0,043 мл, 0,171 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 430E (60 мг, 0,086 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл) при 0°C. Реакцию продолжали в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали с помощью препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters X Bridge C18, 150 мм × 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутная выдержка при 15% В, 15-30% В в течение 20 минут, затем 5-минутная выдержка при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали по сигналам. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания. Затем очищенный продукт разбавляли смесью 1:1 этилендихлорида и метанола (EDM), обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение минимум 2 часов. Полученную смесь фильтровали и сушили путем центрифужного выпаривания с получением

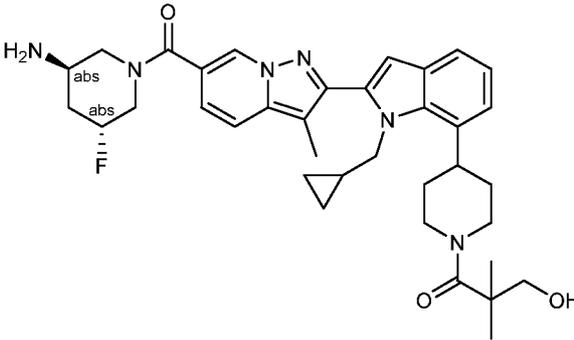
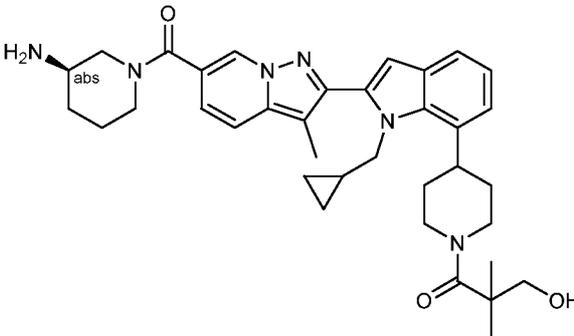
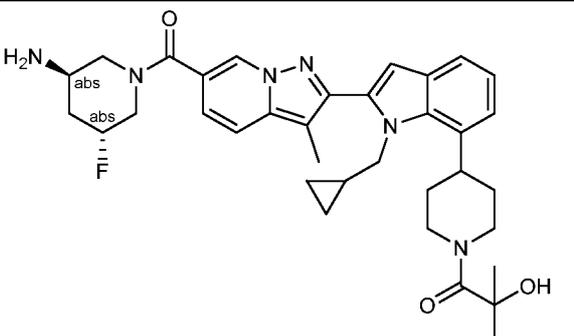
1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил))-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-она (6,9 мг, 11%). LC-MS m/z: 601,3 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,504 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.76 (s, 1H), 7.80 (d, J=9.29 Гц, 1H), 7.50 (d, J=7.58 Гц, 1H), 7.23 (d, J=9.15 Гц, 1H), 7.07-7.14 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.32 (br, s, 1H), 4.50 (d, J=6.36 Гц, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.39-3.54 (m, 4H), 3.25 (m, 3H), 2.80 – 2.60 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.25 – 2.10 (m, 2H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 2H), 1.26 – 1.22 (m, 2H), 0.98 – 0.90 (m, 1H), 0.22 (d, J=8.07 Гц, 2H), -0.17 (d, J=5.14 Гц, 2H).

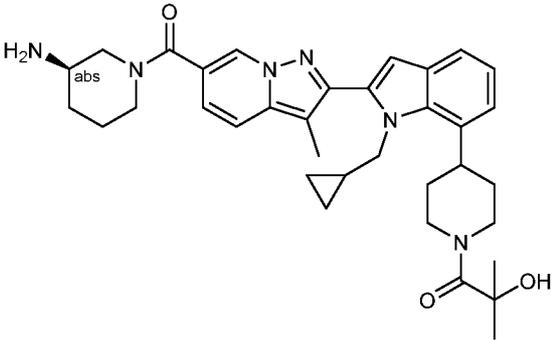
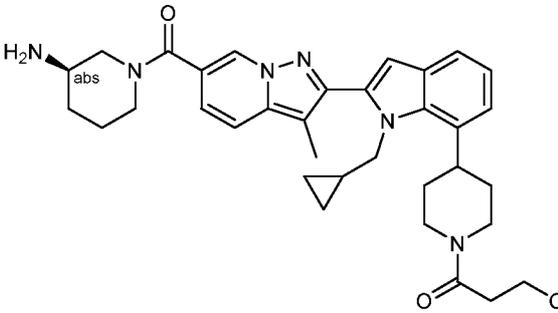
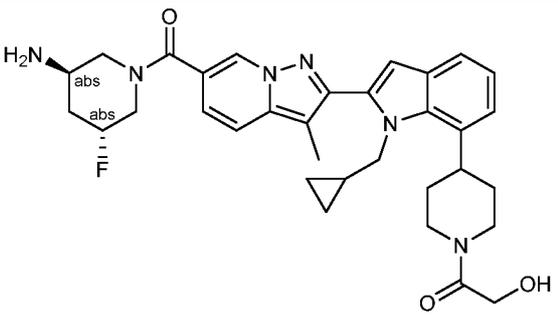
Соединения по примерам 431-479 в таблице 48 получали аналогично методике получения соединения по примеру 430 путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 430В с соответствующей карбоновой кислотой с

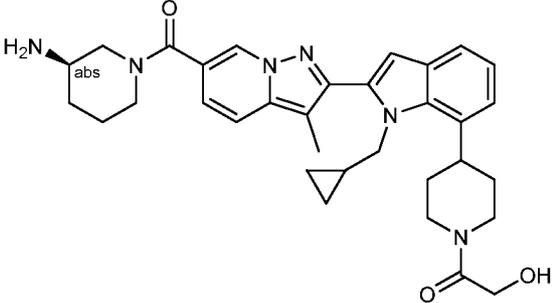
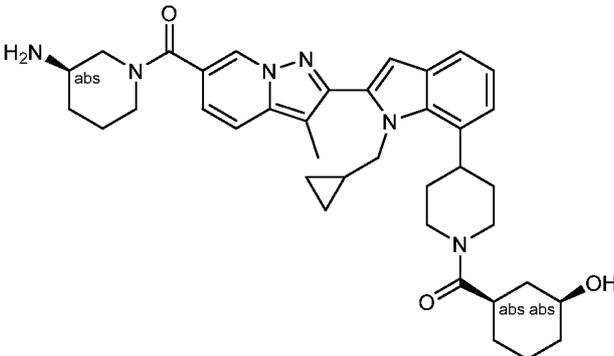
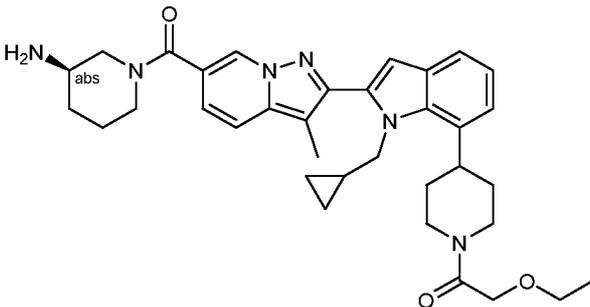
последующим гидролизом сложного эфира и амидным сочетанием полученной карбоновой кислоты с соответствующими аминами.

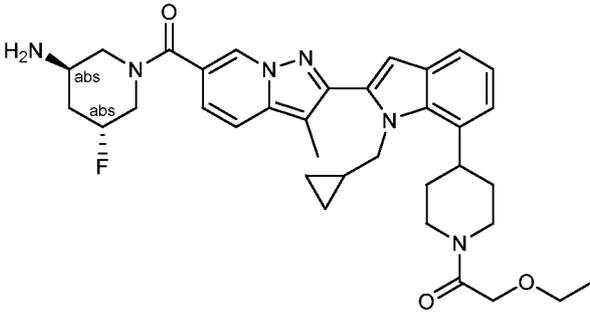
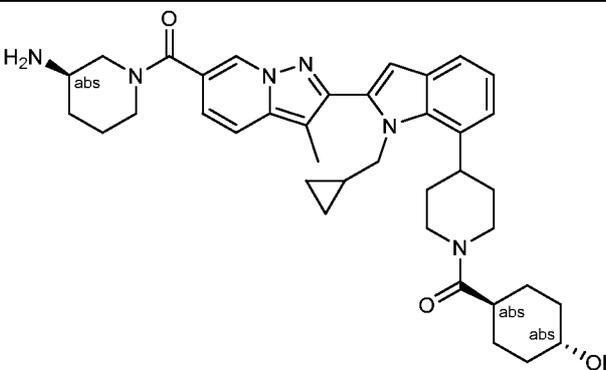
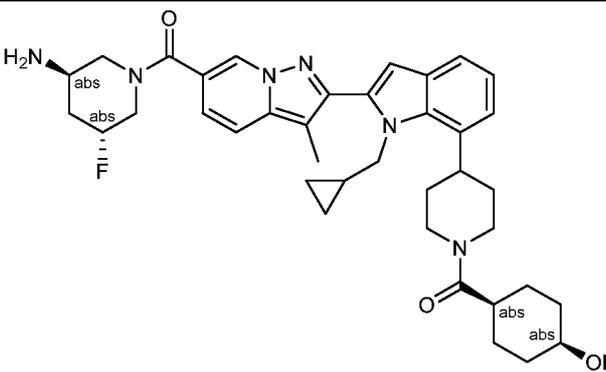
Таблица 48

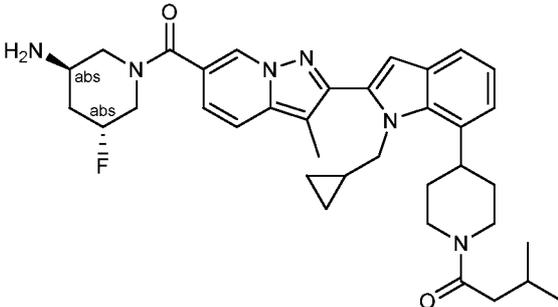
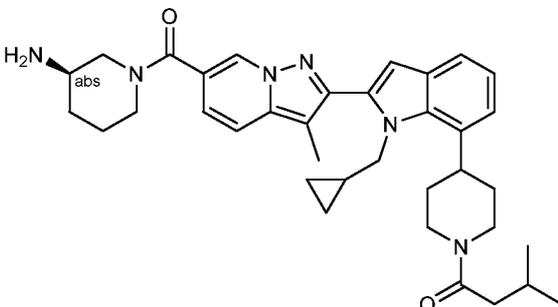
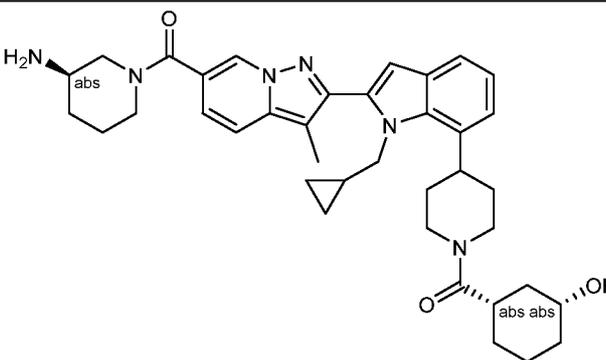
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
431	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-изопропоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 629,4; 1,842 мин (Метод E)</p>
432	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-изопропоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 611,5; 1,760 мин (Метод E)</p>

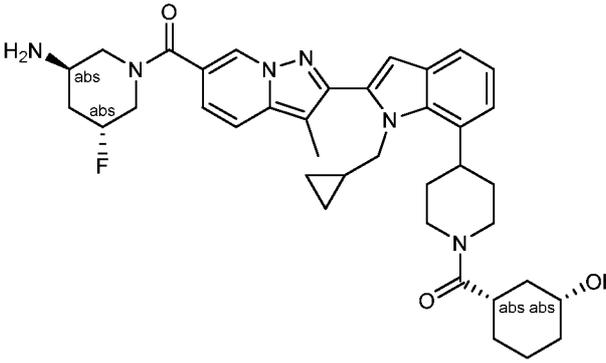
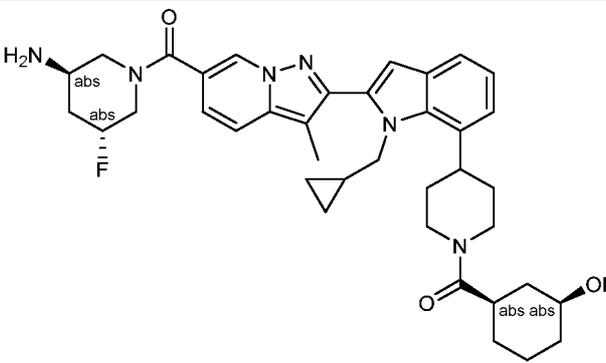
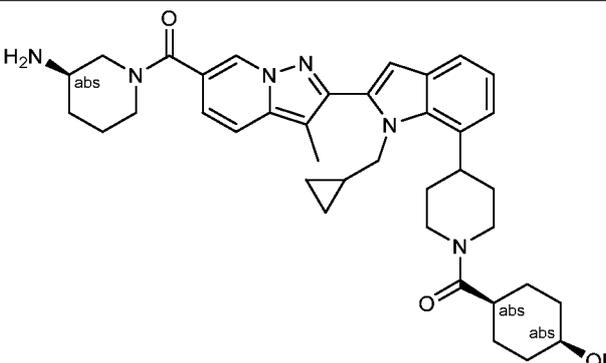
433	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 629,3; 1,748 мин (Метод E)</p>
434	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидрокси-2,2-диметилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 611,4; 1,663 мин (Метод E)</p>
435	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 615,3; 1,694 мин (Метод E)</p>

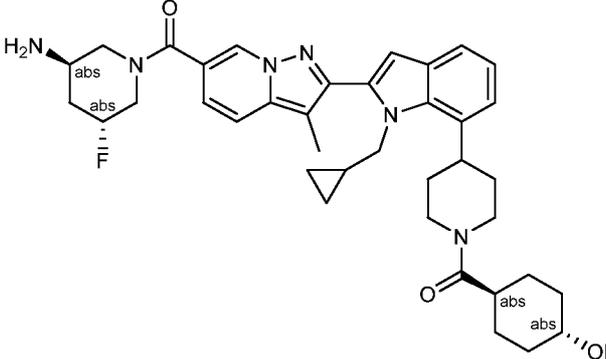
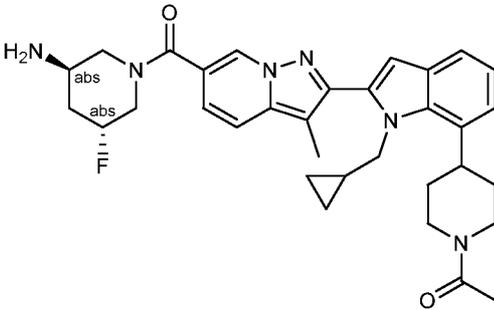
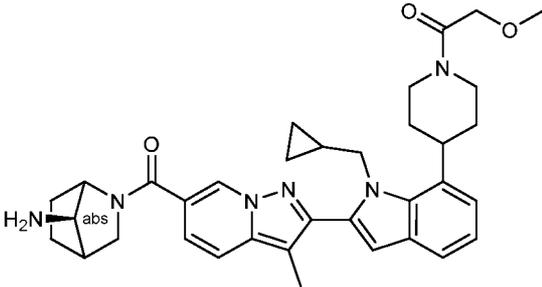
436	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидрокси-2-метилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 597,3; 1,597 мин (Метод E)</p>
437	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-гидроксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 583,4; 1,377 мин (Метод E)</p>
438	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 587,3; 1,544 мин (Метод E)</p>

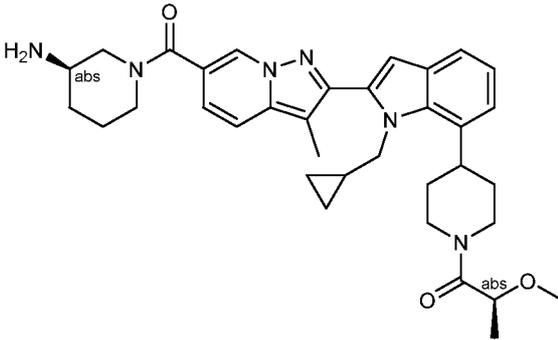
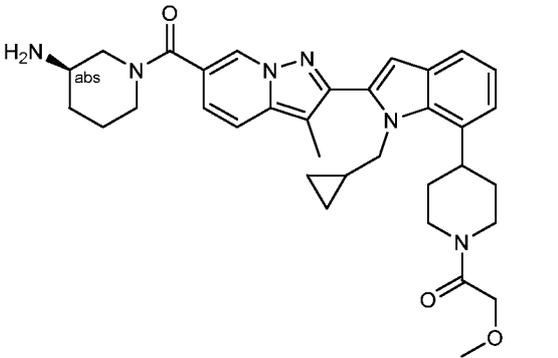
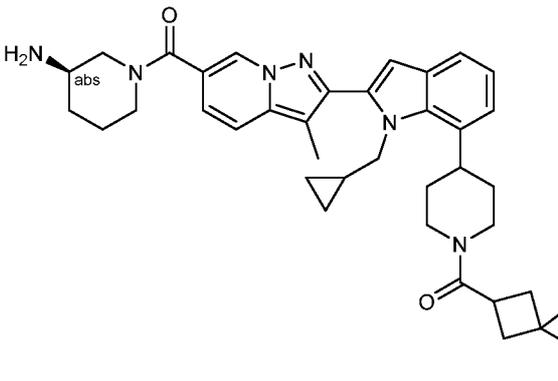
439	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 569,3; 1,464 мин (Метод E)</p>
440	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 637,4; 1,521 мин (Метод E)</p>
441	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-этоксипропан-1-ол</p> <p>Аналитические данные: 597,3; 1,561 мин (Метод E)</p>

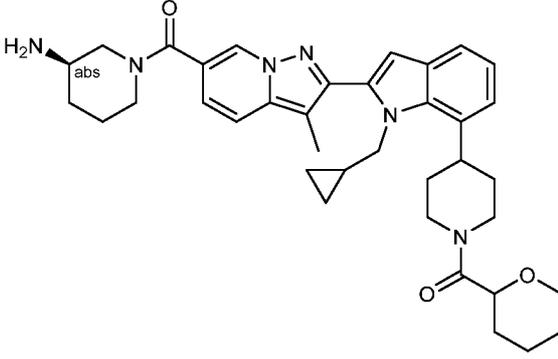
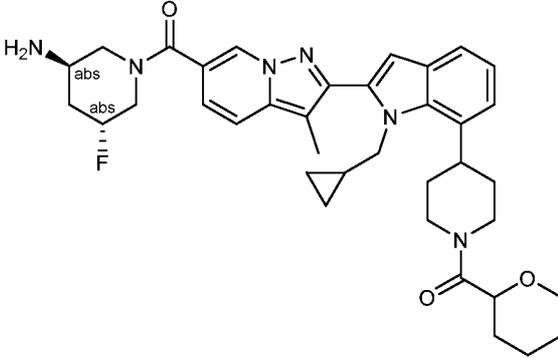
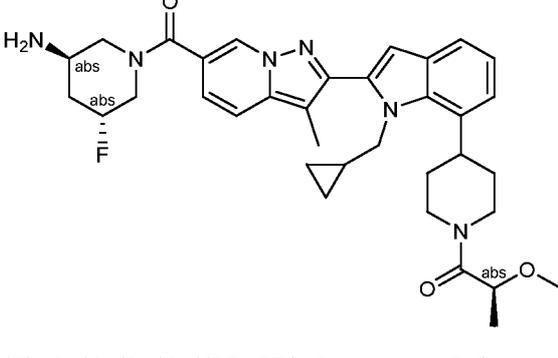
442	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-этоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 615,3; 1,576 мин (Метод E)</p>
443	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 637,3; 1,497 мин (Метод E)</p>
444	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 655,4; 1,637 мин (Метод E)</p>

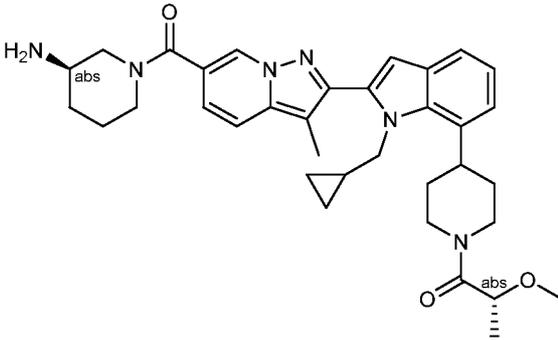
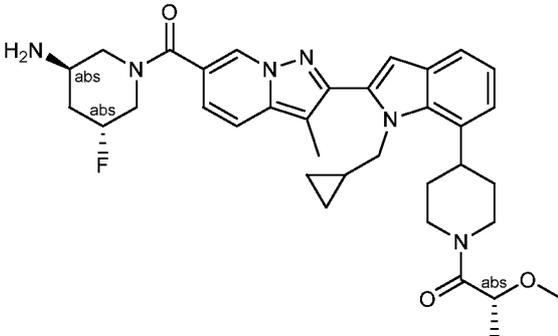
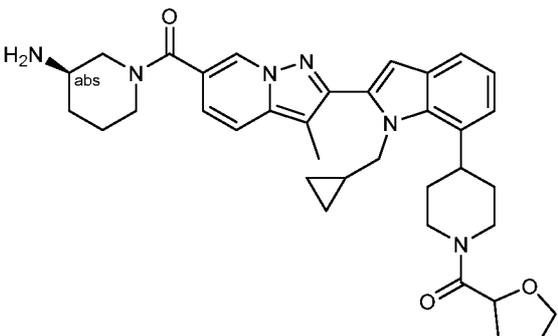
445	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 613,4; 1,918 мин (Метод E)</p>
446	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 595,4; 1,861 мин (Метод E)</p>
447	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 637,4; 1,58 мин (Метод E)</p>

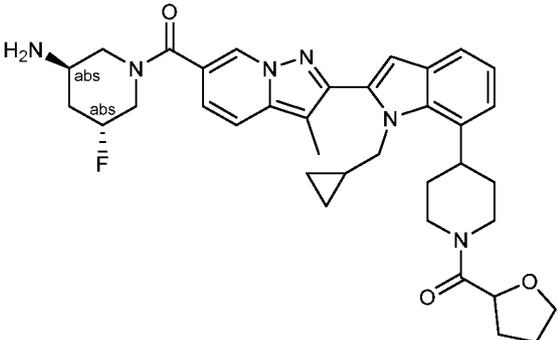
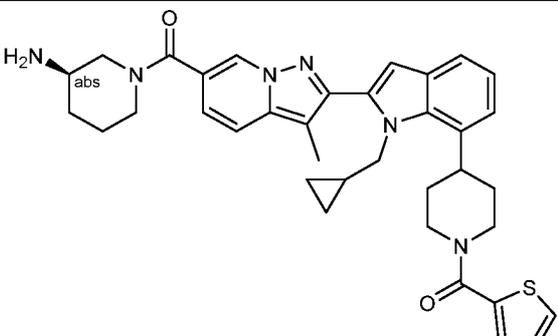
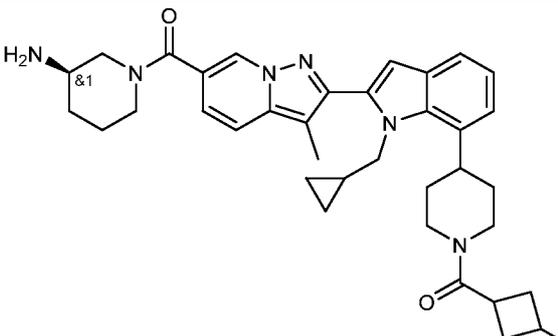
448	 <p> ((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 655,4; 1,492 мин (Метод E) </p>
449	 <p> ((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 655,4; 1,494 мин (Метод E) </p>
450	 <p> ((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,4S)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 637,5; 1,499 мин (Метод E) </p>

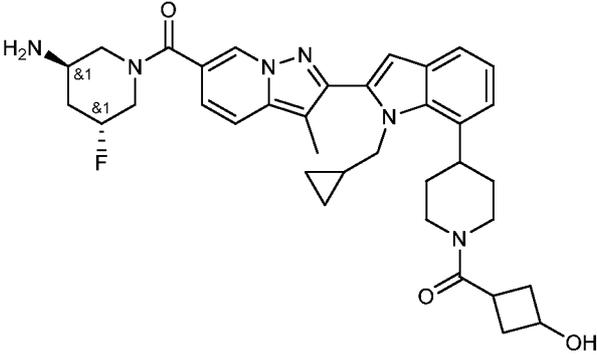
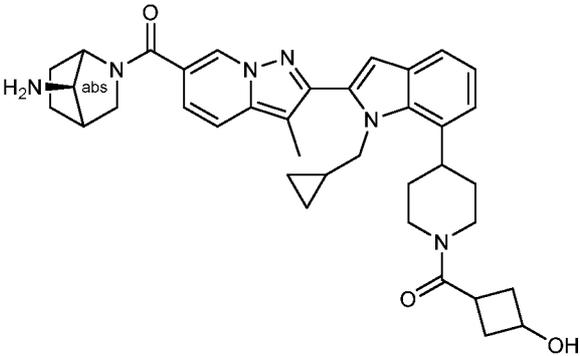
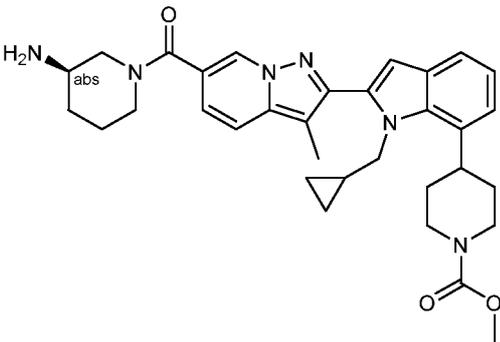
451	 <p> ((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 655,4; 1,546 мин (Метод) </p>
452	 <p> 1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он Аналитические данные: 571,4; 1,907 мин (Метод E) </p>
453	 <p> 1-(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он Аналитические данные: 595,4; 8,066 мин (Метод D) </p>

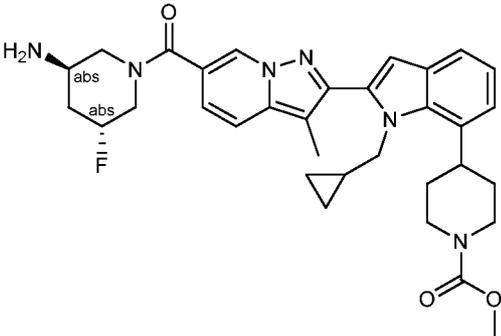
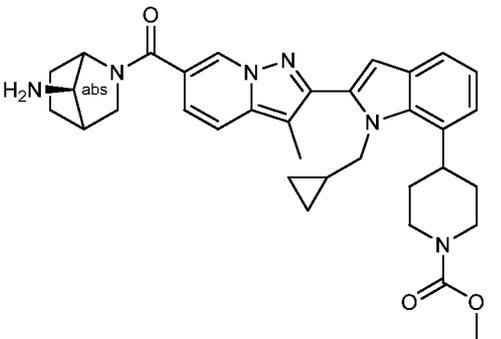
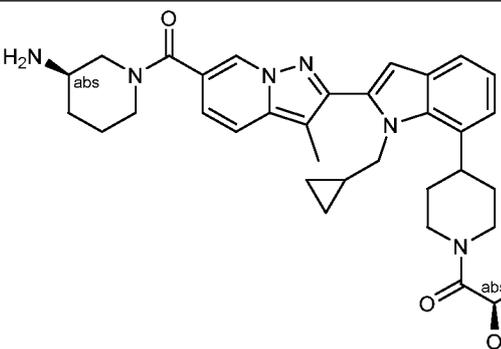
454	 <p>(S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 597,3; 1,520 мин (Метод E)</p>
455	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 583,3; 1,505 мин (Метод E)</p>
456	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 677,4; 1,779 мин (Метод E)</p>

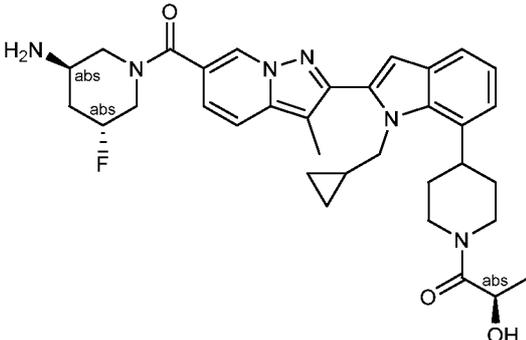
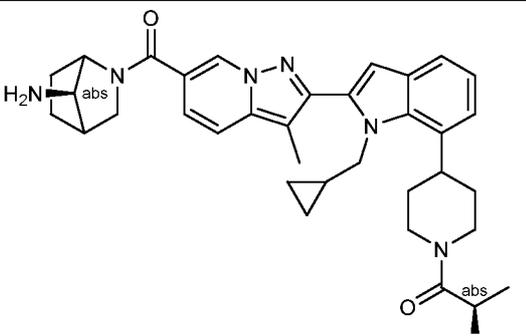
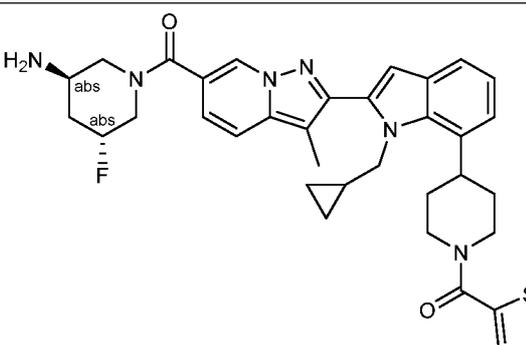
457	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 623,3; 1,735 мин (Метод)</p>
458	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 641,5; 1,792 мин (Метод E)</p>
459	 <p>(S)-1-(4-(2-(6-(((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 615,3; 1,649 мин (Метод E)</p>

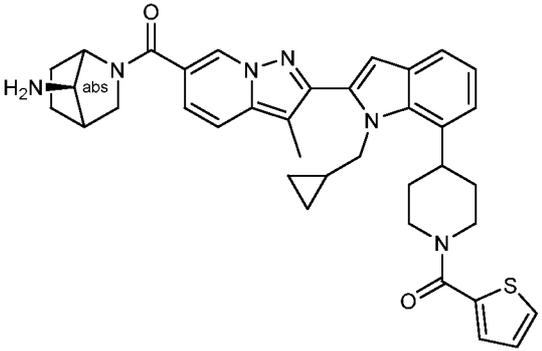
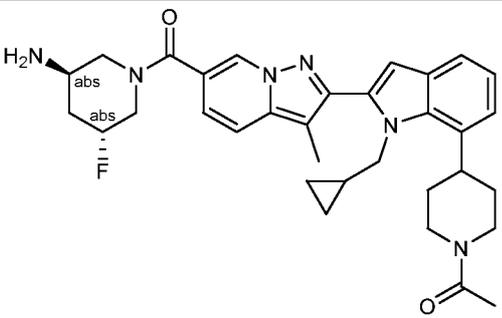
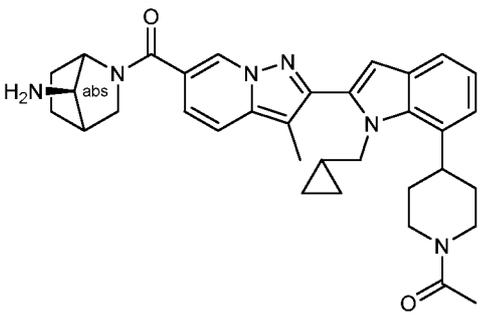
460	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 597,4; 1,521 мин (Метод E)</p>
461	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 615,3; 1,538 мин (Метод E)</p>
462	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 609,3; 1,708 мин (Метод E)</p>

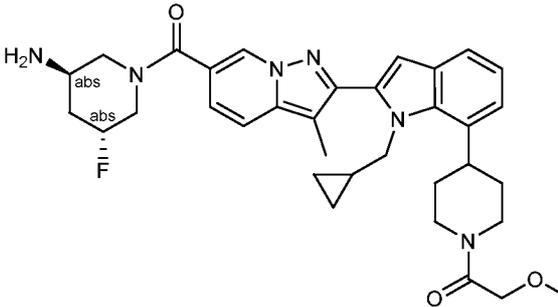
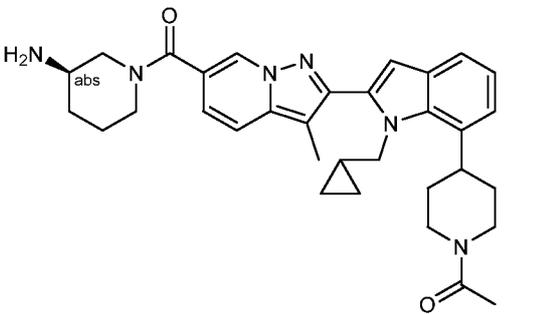
463	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 627,3; 1,770 мин (Метод E)</p>
464	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тиофен-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 621,3; 1,819 мин (Метод E)</p>
465	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 609,3; 1,390 мин (Метод E)</p>

466	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 627,3; 1,406 мин (Метод E)</p>
467	 <p>(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)(3-гидроксициклобутил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 621,3; 1,371 мин (Метод E)</p>
468	 <p>Метил-(R)-4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p> <p>Аналитические данные: 569,3; 1,671 мин (Метод E)</p>

469	 <p>Метил 4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p> <p>Аналитические данные: 587,3; 1,699 мин (Метод E)</p>
470	 <p>Метил 4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат</p> <p>Аналитические данные: 581,3; 1,646 мин (Метод E)</p>
471	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 583,3; 1,428 мин (Метод E)</p>

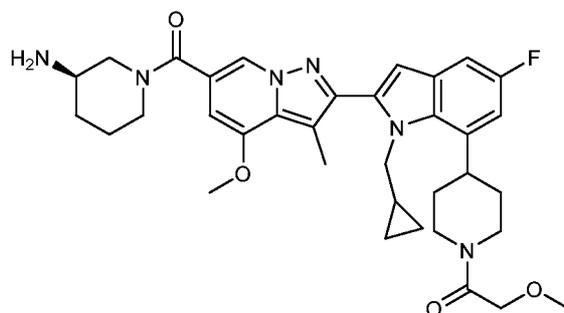
472	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 601,3; 1,554 мин (Метод E)</p>
473	 <p>(2R)-1-(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 595,3; 1,406 мин (Метод E)</p>
474	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тиофен-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 639,2; 1,749 мин (Метод E)</p>

475	 <p>(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)(тиофен-2-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 633,2; 1,911 мин (Метод E)</p>
476	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 571,4; 1,60 мин (Метод E)</p>
477	 <p>1-(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 565,4; 1,640 мин (Метод E)</p>

478	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 601,4; 5,680 мин (Метод D)</p>
479	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 553,4; 1,484 мин (Метод E)</p>

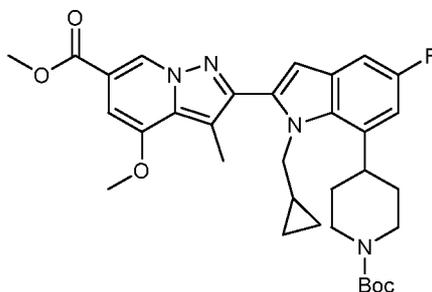
Пример 480

(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он



Промежуточное соединение 480А

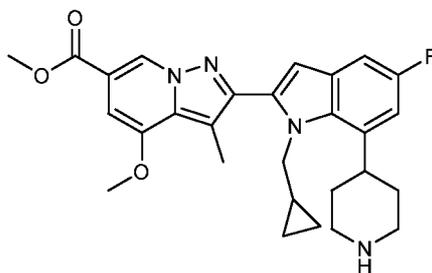
метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 36 (900 мг, 1,967 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли промежуточное соединение 1 (360 мг, 1,967 ммоль) и йодид меди(I) (187 мг, 0,984 ммоль) и нагревали до 80°C в течение 48 ч. Реакционную смесь гасили NaHCO₃ (300 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×300 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под уменьшенным вакуумным давлением с получением неочищенного продукта. Очищали на колонке с силикагелем, используя 0-20% этилацетата в гексане, с получением метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилата (600 мг, 52%). LC-MS m/z: 591,2 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 480В

Метил 2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилат

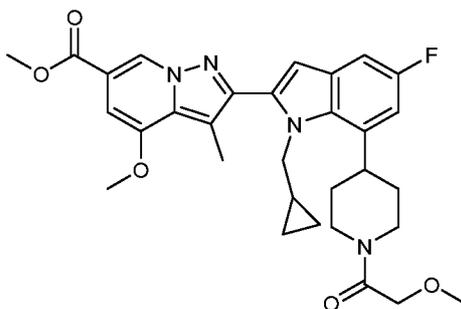


TFA (0,078 мл, 1,016 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 480А (600 мг, 1,016 ммоль) в DCM (5 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения метил 2-(1-(циклопропилметил)-5-

фтор-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (470 мг, 94%). LC-MS m/z: 491,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 480C

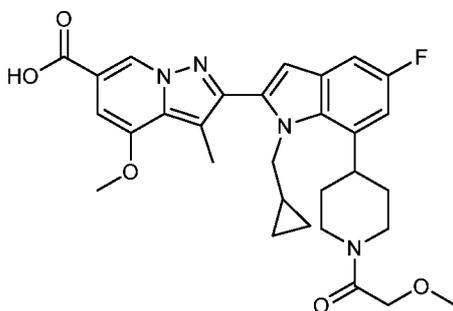
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



DIPEA (0,128 мл, 0,734 ммоль) и HATU (140 мг, 0,367 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 480B (24,24 мг, 0,269 ммоль). Реакцию продолжали в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и полученные твердые вещества фильтровали и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения метил 2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (110 мг, 80%). LC-MS m/z: 563,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 480D

2-(1-(Циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота

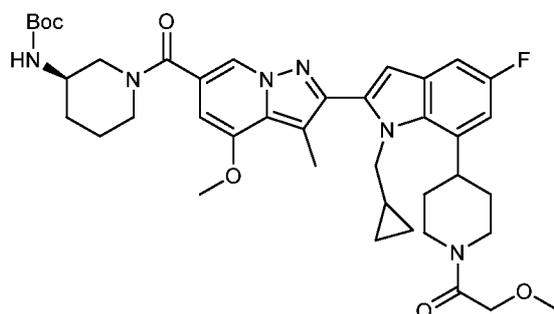


LiOH (13,83 мг, 0,578 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 480C (130 мг, 0,231 ммоль) в смеси растворителей: THF (1 мл), MeOH (1 мл) и вода (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного остатка, который подкисляли 1 N HCl. Осажденные твердые вещества фильтровали через

воронку Бюхнера и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоновой кислоты (105 мг, 83%). LC-MS m/z: 549,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 480E

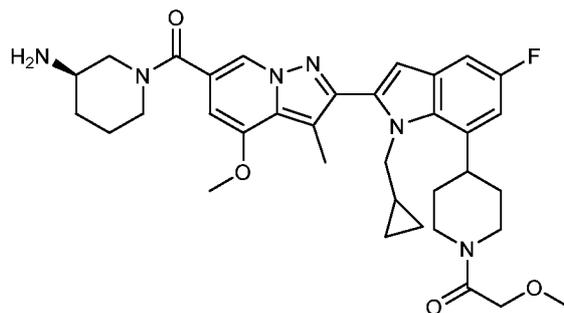
трет-Бутил (R)-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



трет-Бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамат (18,25 мг, 0,091 ммоль), DIPEA (0,048 мл, 0,273 ммоль) и HATU (52,0 мг, 0,137 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 480D (50 мг, 0,091 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, гасили ледяной водой и полученные твердые вещества фильтровали через воронку Бюхнера и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения трет-бутил (R)-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (43 мг, 65%). LC-MS m/z: 731,2 [M+H]⁺.

Пример 480

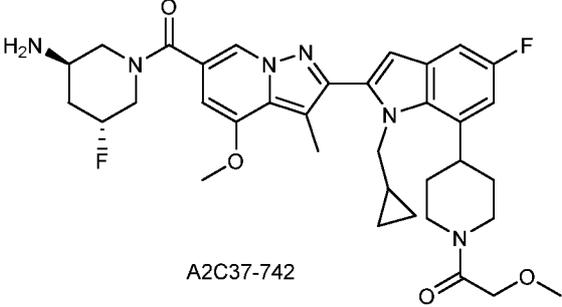
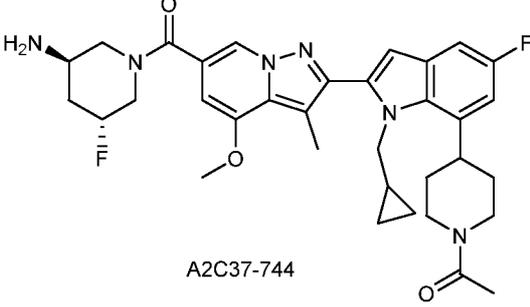
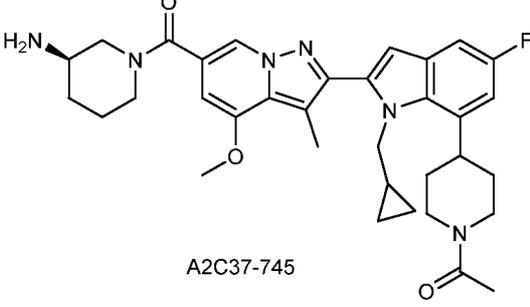
(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он



TFA (10,54 мкл, 0,137 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 480E (50 мг, 0,068 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 150 мм × 19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутная выдержка при 15% В, 15-30% В в течение 20 минут, затем 5-минутная выдержка при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали по сигналам. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания. Затем очищенный материал разбавляли смесью 1:1 этилендихлорида и метанола (EDM), обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение как минимум 2 часов. Полученную смесь фильтровали и сушили путем центрифужного выпаривания с получением (R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил))-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-она.

Соединения по примерам 481-483 в таблице 49 получали аналогично методике получения соединения по примеру 480 путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 480В с соответствующей карбоновой кислотой с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием полученной карбоновой кислоты с соответствующими аминами.

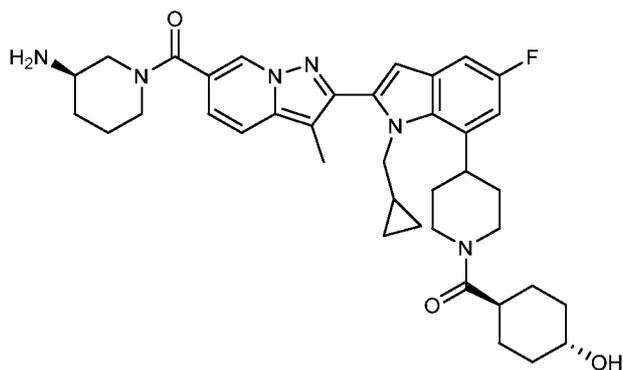
Таблица 49

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (HPLC Метод 1)
481	 <p style="text-align: center;">A2C37-742</p> <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 633,2; 1,911 мин (Метод E)</p>
482	 <p style="text-align: center;">A2C37-744</p> <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 619,3; 1,703 мин (Метод E)</p>
483	 <p style="text-align: center;">A2C37-745</p> <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-</p>

индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он Аналитические данные: 601,3; 1,629 мин (Метод E)

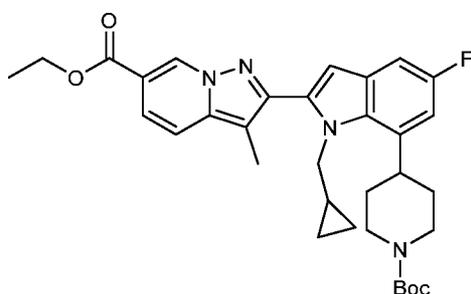
Пример 484

((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 484А

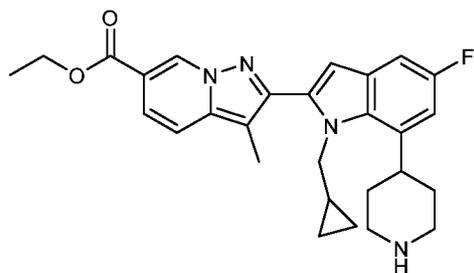
Этил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 484А (3,0 г, 68%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 386А. LC-MS m/z: 575,5 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 484В

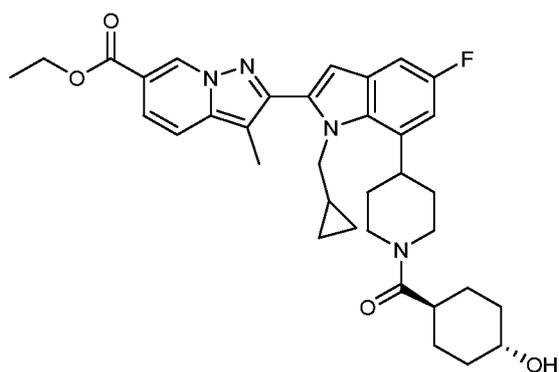
Этил 2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 484В (500 мг, 76%) получали из промежуточного соединения 484А аналогично методике получения промежуточного соединения 386В. LC-MS m/z : 475,4 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 484С

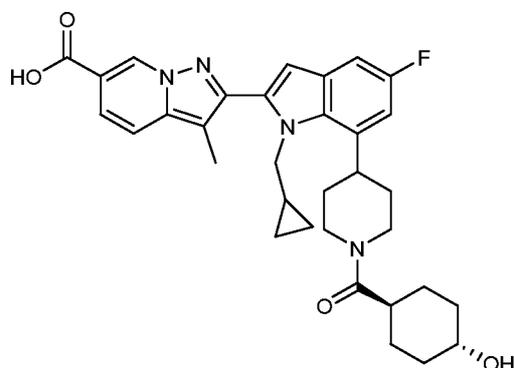
Этил 2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1 r ,4 r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



(1 s ,4 s)-4-Гидроксициклогексан-1-карбоновую кислоту (30,4 мг, 0,211 ммоль), DIPEA (0,110 мл, 0,632 ммоль) и HATU (120 мг, 0,316 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 484В (100 мг, 0,211 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного этил 2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1 s ,4 s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (100 мг, 79%). LC-MS m/z : 601,8 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 484D

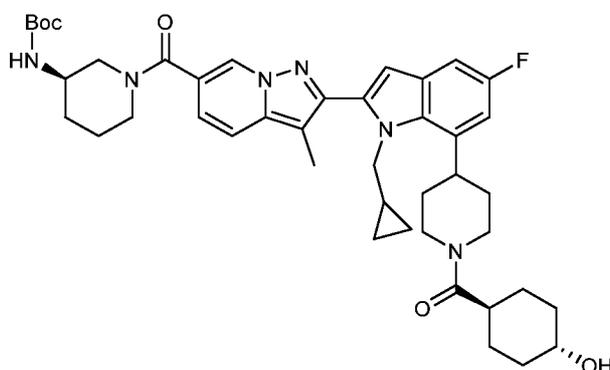
2-(1-(Циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиперидин-6-карбоновая кислота



LiOH (3,99 мг, 0,166 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 484С (100 мг, 0,166 ммоль) в смеси растворителей: THF (1 мл), метанол (1 мл) и вода (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, концентрировали в вакууме и полученные соли нейтрализовали с помощью 1 N HCl. Полученные твердые вещества фильтровали через воронку Бюхнера и сушили при пониженном давлении с получением 2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиперидин-6-карбоновой кислоты (90 мг, 94%). LC-MS *m/z*: 573,5 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 484Е

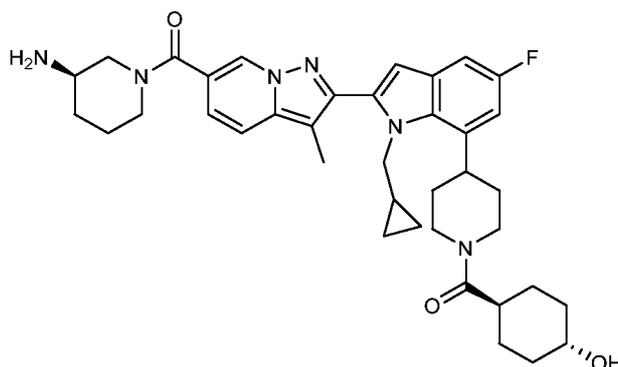
трет-Бутил ((*R*)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1*r*,4*r*)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1*H*-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 484E (100 мг, 76%) получали, начиная с промежуточного соединения 484D, аналогично методике получения промежуточного соединения 386E. LC-MS m/z: 755,6 [M+H]⁺.

Пример 484

((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон

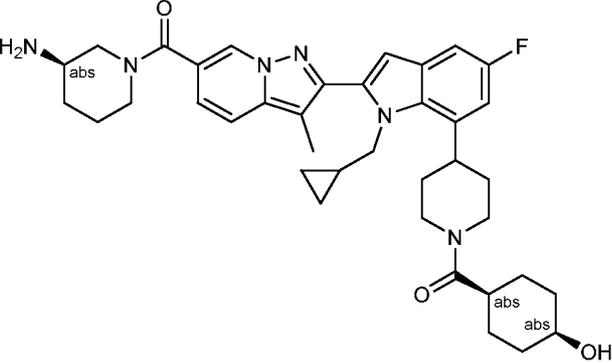
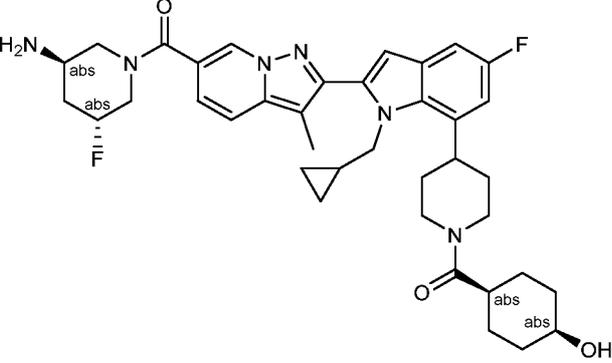


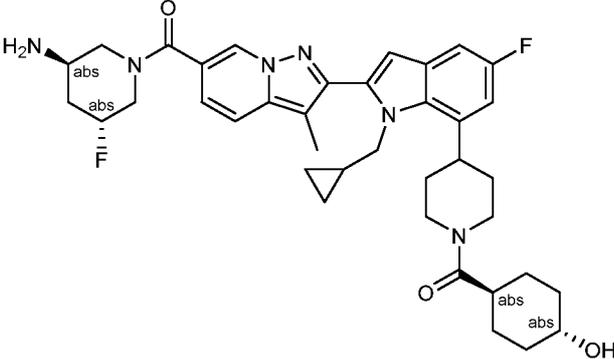
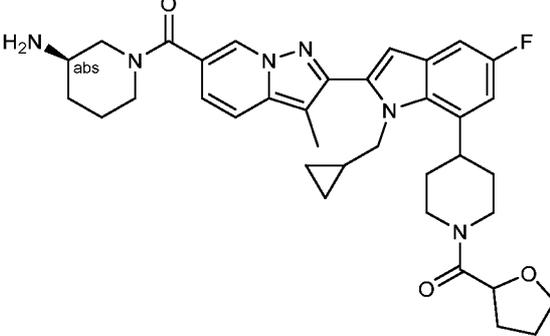
TFA (0,106 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 484E (80 мг, 0,106 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters X Bridge C18, 19×150 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10 мМ ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 12-47% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания. Затем очищенный продукт разбавляли 1:1 смесью этилендихлорида и метанола (EDM), обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение как минимум 2 часов, фильтровали и сушили путем центрифужного выпаривания с получением ((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанона (7,3 мг, 10%). LCMS m/z: 655,4 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,52 мин (Метод E); 1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.86 (s, 1H), 8.13-7.90 (m, 2H), 7.82 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.33-7.10 (m, 3H), 7.04-6.93 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 4.70-4.62 (m, 1H), 4.50-4.26 (m, 3H), 4.17-3.94 (m, 3H), 3.84-3.79 (m,

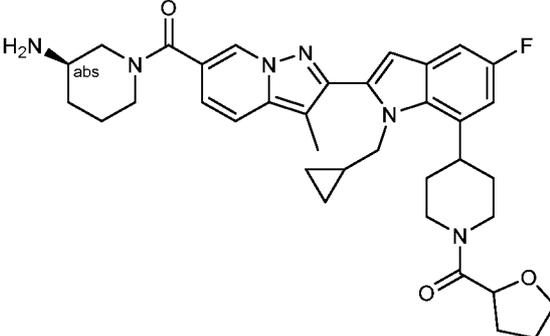
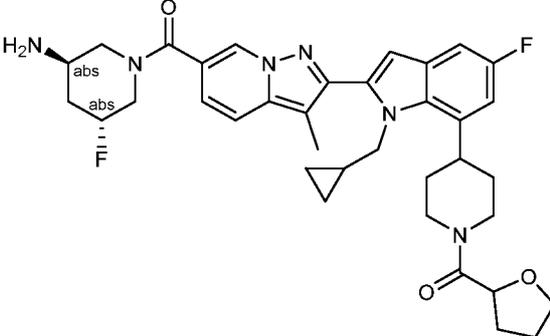
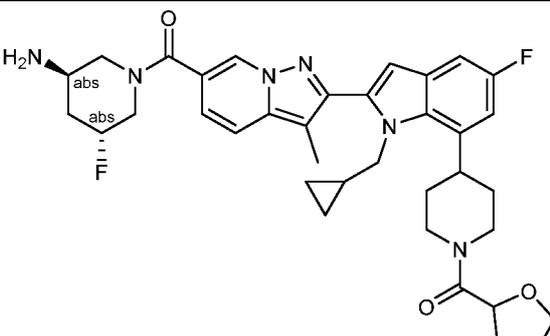
1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 5H), 2.95-2.61 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 3H), 1.87-1.35 (m, 7H), 0.98-0.88 (m, 1H), 0.23 (br, d, J=8.8 Гц, 2H), 0.12-0.28 (m, 2H).

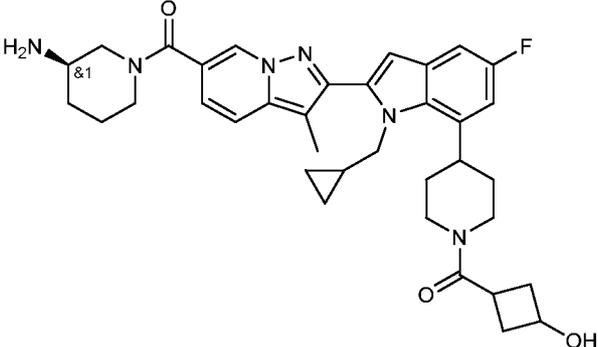
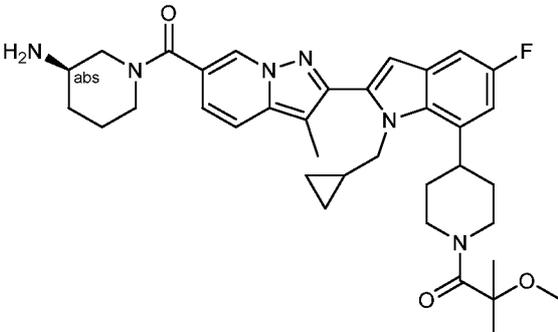
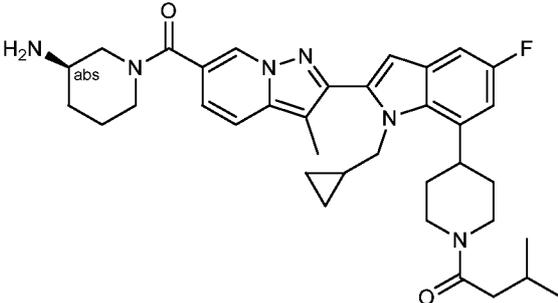
Соединения по примерам 485-509 в таблице 50 получали аналогично методике получения соединения по примеру 484 путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 484В с соответствующей карбоновой кислотой с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием с соответствующими аминами.

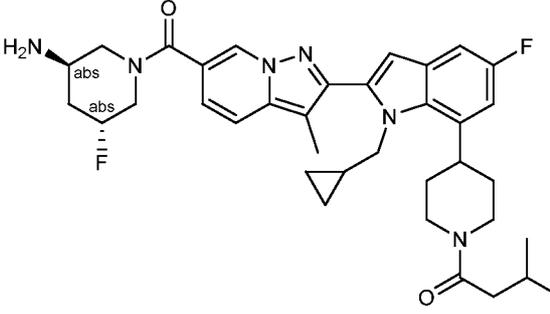
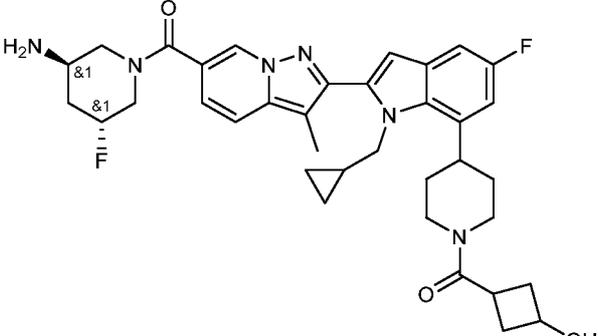
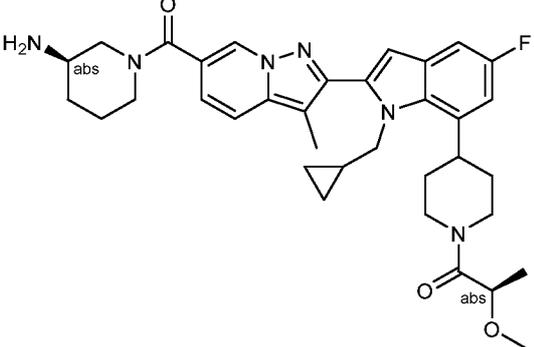
Таблица 50

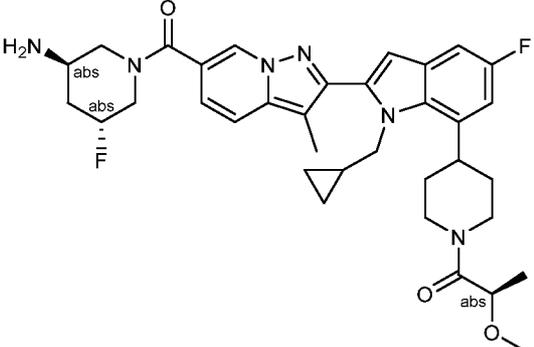
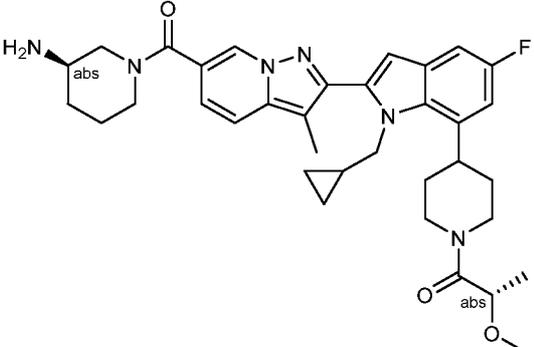
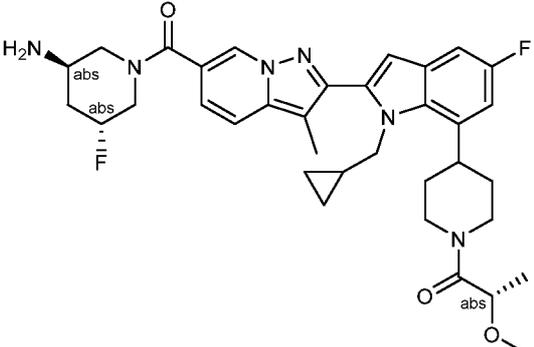
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
485	 <p data-bbox="323 1305 1332 1462">((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="323 1469 1332 1507">Аналитические данные: 655,4; 1,650 мин (Метод E)</p>
486	 <p data-bbox="323 1921 1332 2020">((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-5-фтор-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p>

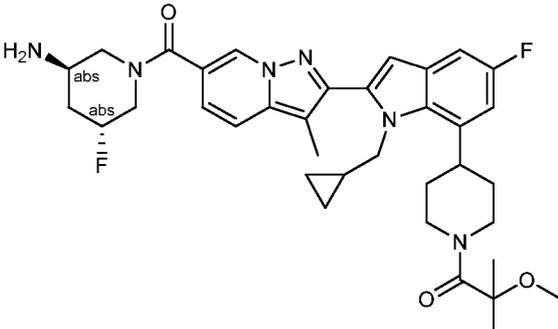
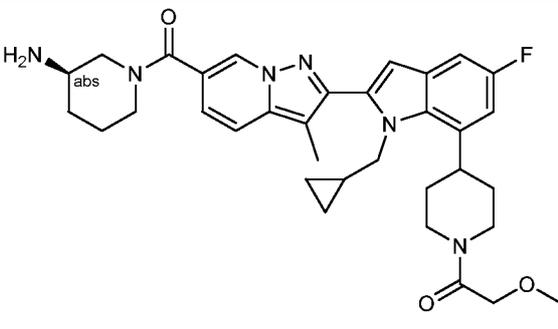
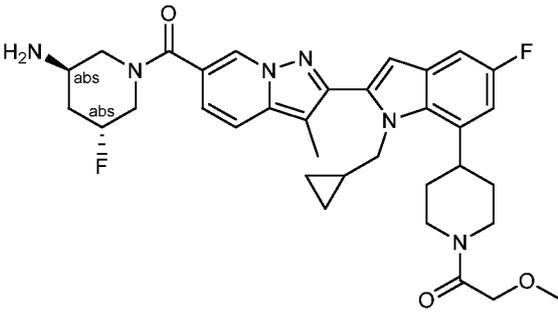
	<p>1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 673,4; 1,623 мин (Метод E)</p>
487	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон Аналитические данные: 673,4; 1,627 мин (Метод E)</p>
488	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1) Аналитические данные: 627,4; 1,942 мин (Метод E)</p>

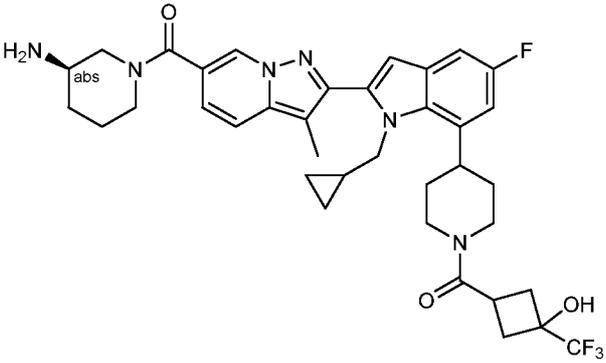
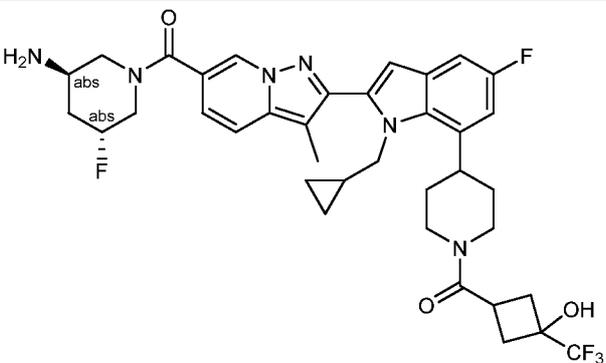
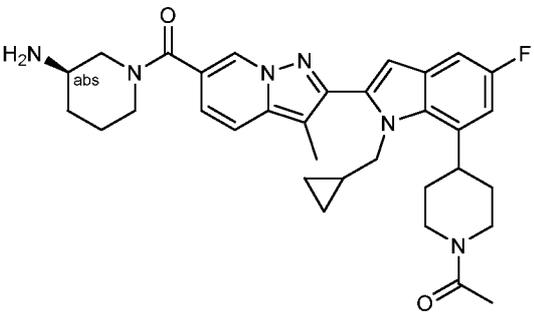
489	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 627,4; 1,942 мин (Метод E)</p>
490	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 645,45; 1,979 мин (Метод E)</p>
491	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 645,45; 1,979 мин (Метод E)</p>

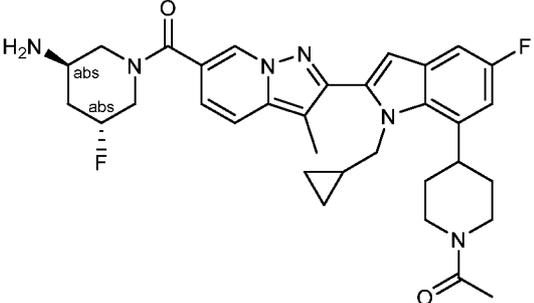
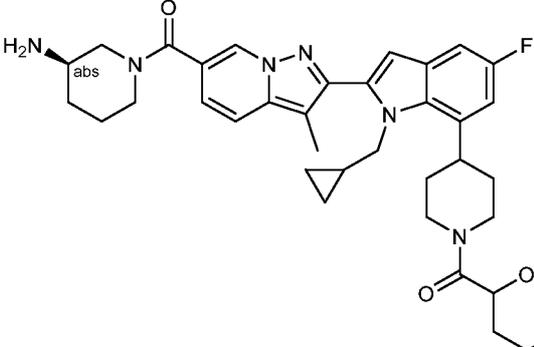
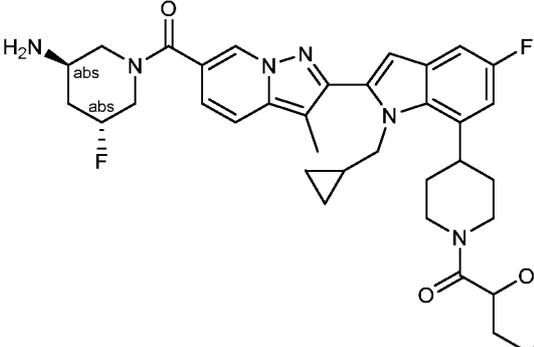
492	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров) Аналитические данные: 627,3; 1,509 мин (Метод E)</p>
493	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он Аналитические данные: 629,3; 1,868 мин (Метод E)</p>
494	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он Аналитические данные: 613,3; 1,780 мин (Метод E)</p>

495	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 631,3; 1,810 мин (Метод E)</p>
496	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 645,3; 1,447 мин (Метод E)</p>
497	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 615,3; 1,551 мин (Метод E)</p>

498	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 633,3; 1,693 мин (Метод E)</p>
499	 <p>(S)-1-(4-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 615,3; 1,545 мин (Метод E)</p>
500	 <p>(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 633,3; 1,564 мин (Метод E)</p>

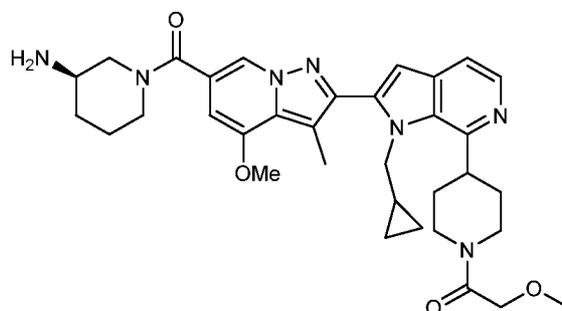
501	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 647,3; 1,908 мин (Метод)</p>
502	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 601,3; 1,513 мин (Метод E)</p>
503	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 619,3; 1,529 мин (Метод E)</p>

504	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 695,3; 1,712 мин (Метод E)</p>
505	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 713,3; 1,726 мин (Метод E)</p>
506	 <p>(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 571,3; 1,508 мин (Метод E)</p>

507	 <p>1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 589,2; 1,573 мин (Метод E)</p>
508	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 641,4; 1,732 мин (Метод E)</p>
509	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 659,3; 1,711 мин (Метод E)</p>

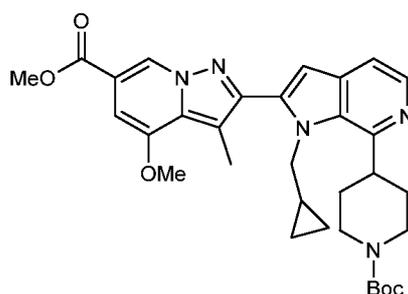
Пример 510

(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он



Промежуточное соединение 510А

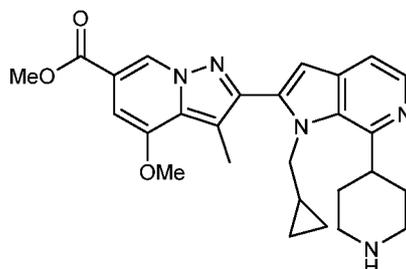
Метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



1-Амино-3-метокси-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ия 2,4-динитрофенолятную соль (2,120 г, 5,79 ммоль) и иодид меди(I) (0,110 г, 0,579 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 44 (0,85 г, 1,929 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл), гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-70% этилацетата в гексане с получением метил 2-(7-(1-(трет-букарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (520 мг, 47%). LC-MS m/z: 574,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 510В

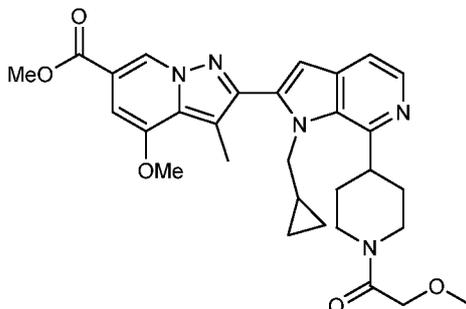
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



TFA (0,698 мл, 9,06 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 510А (520 мг, 0,906 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, полученные соли обрабатывали раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (410 мг, 96%). LC-MS m/z : 474,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 510С

Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат

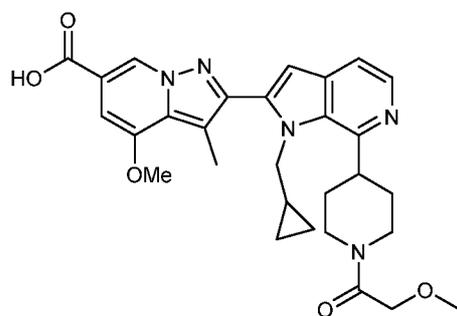


НАТУ (181 мг, 0,475 ммоль) и 2-метоксиуксусную кислоту (42,8 мг, 0,475 ммоль), а затем DIPEA (0,138 мл, 0,792 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 510В (150 мг, 0,317 ммоль) в DMF (2,0 мл).

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, разбавляли водой (5 мл), гасили насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]-пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилатп (130 мг, 75%). LC-MS m/z : 546,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 510D

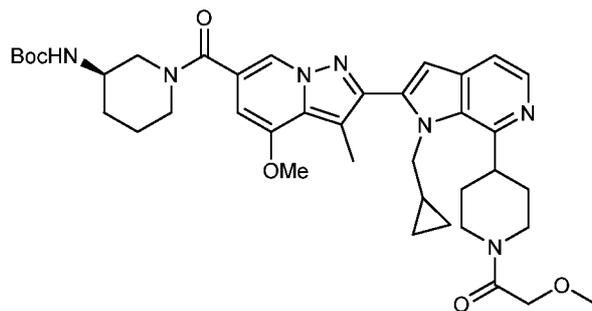
2-(1-(Циклопропилметил)-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота



LiOH (30,7 мг, 1,283 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 510C (140 мг, 0,257 ммоль) в THF (5 мл), MeOH (1 мл), воде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, разбавляли водой (5 мл) и 1 N HCl (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×25 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновой кислоты (90 мг, 66%). LC-MS m/z : 532,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 510E

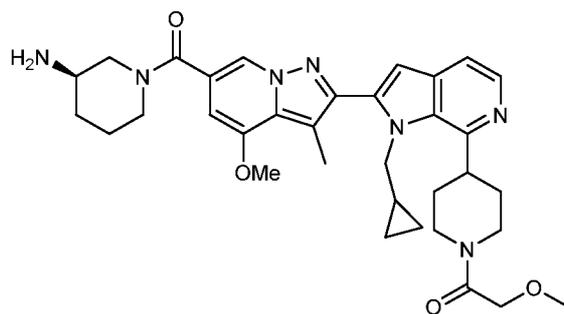
(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он



Трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамат (25,4 мг, 0,127 ммоль), HATU (48,3 мг, 0,127 ммоль), а затем DIPEA (0,037 мл, 0,212 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 510D (45). мг, 0,085 ммоль) в DMF (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил (R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (40 мг, 66%). LC-MS m/z: 714,3 [M+H]⁺.

Пример 510

(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он

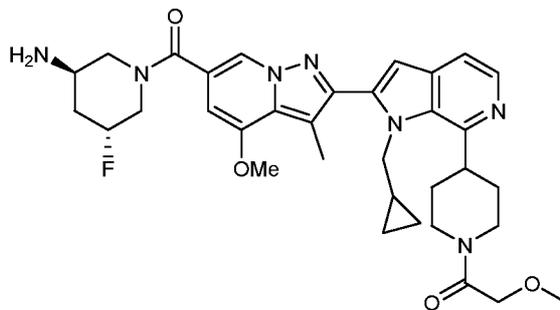


TFA (0,043 мл, 0,560 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 510E (40 мг, 0,056 ммоль) в дихлорметане (5 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов, концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters X

Bridge C18, 150×19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 20% В, 20-40% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали по сигналам. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания. Затем очищенный продукт разбавляли смесью 1:1 этилендихлорида и метанола (EDM), обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение как минимум 2 часов, фильтровали и сушили путем центрифужного выпаривания с получением (R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-она. LC-MS m/z: 614,3 [M+H]⁺. Время удерживания: 1,188 мин (Метод E).

Пример 511

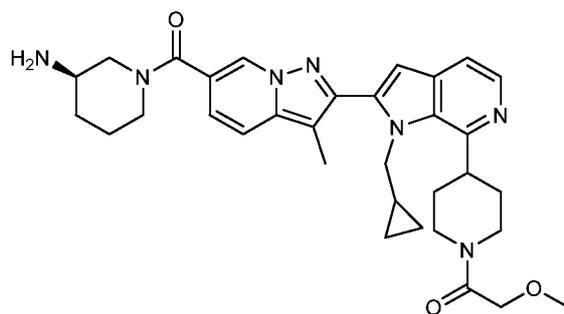
1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он



Соединение по примеру 511 получали аналогично методике получения соединения по примеру 510 путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 510В с соответствующей карбоновой кислотой с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием с соответствующим амином. LC-MS m/z [M+H]⁺: 632,3. Время удерживания HPLC: 1,309 мин (Метод E)

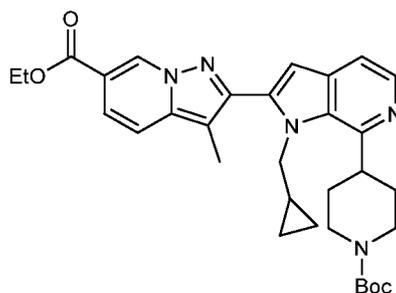
Пример 512

(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он



Промежуточное соединение 512А

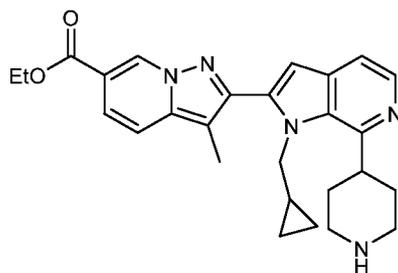
Этил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 512А (480 мг, 45%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 386А с использованием промежуточных соединений 44 и 8. LC-MS m/z : 558,3 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 9.21 (s, 1H), 8.18-8.12 (m, 1H), 7.87 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.64 (d, $J=9.4$ Гц, 1H), 7.48 (d, $J=5.3$ Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.62-4.52 (m, 2H), 4.46-4.29 (m, 2H), 4.21-4.01 (m, 2H), 3.11-2.81 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.59-1.50 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.39-1.34 (m, 3H), 1.09-0.95 (m, 1H), 0.32-0.21 (m, 2H), -0.11--0.18 (m, 2H).

Промежуточное соединение 512В

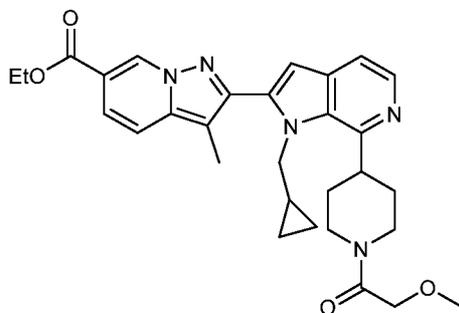
Этил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(пиперидин-4-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 512B (320 мг, 81%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 510B. LC-MS m/z : 458,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 512C

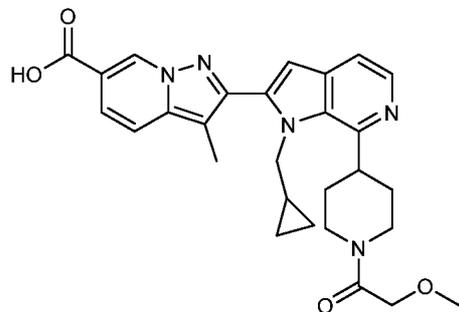
Этил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 512C (130 мг, 0,75%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 510C. LC-MS m/z : 530,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 512D

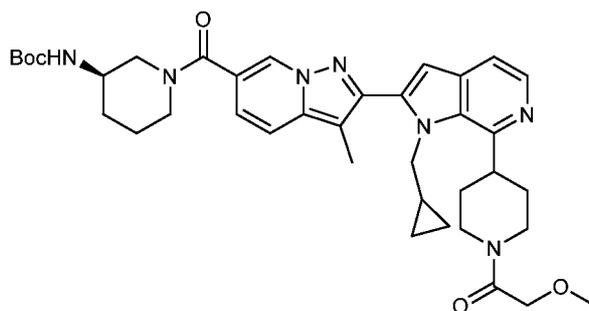
2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 512D (90 мг, 68%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 510D. LC-MS m/z : 502,2 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 512E

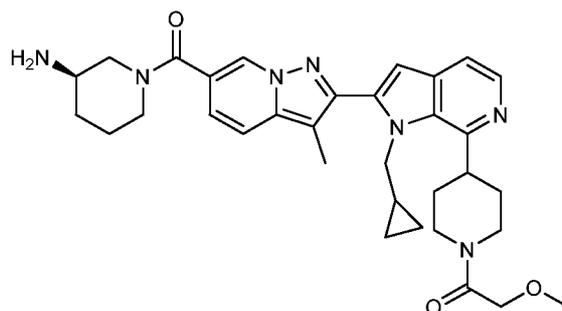
трет-Бутил (R)-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(2-метоксиацетил)пиперидин-4-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 512E (40 мг, 65%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 510E. LC-MS m/z: 684,3 [M+H]⁺

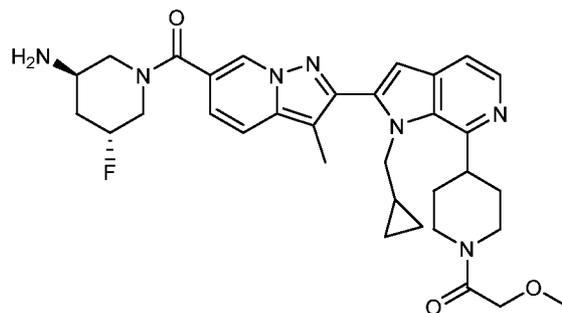
Пример 512

(R)-1-(4-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он



Получали аналогично методике получения соединения по примеру 510. LC-MS m/z: 584,3 [M+H]⁺ 1,128 мин (Метод E)

Пример 513



1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он

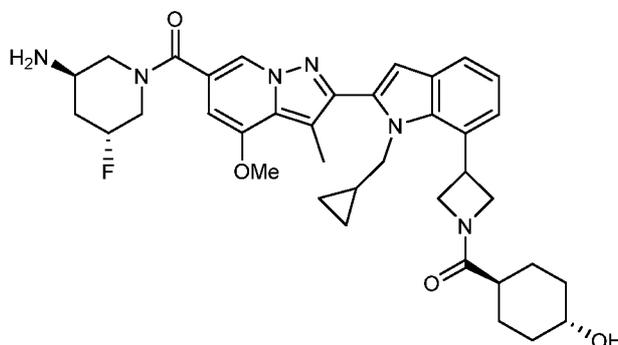
Соединения по примеру 513 в таблице 52 получали аналогично методике получения соединения по примеру 512 путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 512В с соответствующей карбоновой кислотой с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием с соответствующими аминами.

Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (Метод HPLC)

Аналитические данные: 602,3, 1,188 мин (Метод E)

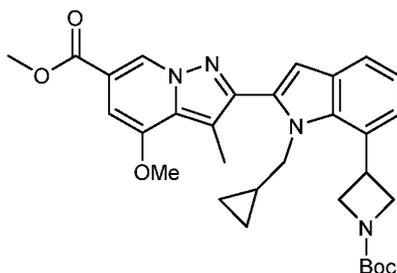
Пример 514

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 514А

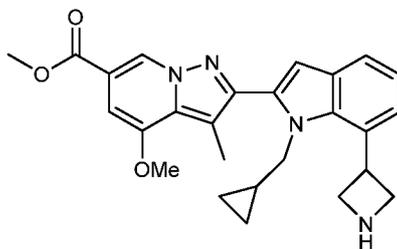
Метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 1 (3,20 г, 8,75 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 49 (1,2 г, 2,92 ммоль) и CuI (0,167 г, 0,875 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное таким образом неочищенное соединение очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-20% этилацетата в гексане с получением метил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпирозоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (1,3 г, 82%). LC-MS m/z: 545,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 514B

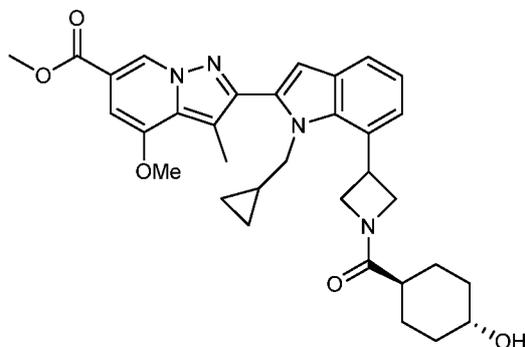
Метил 2-(7-(азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпирозоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



TFA (1,839 мл, 23,87 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 514A (1,3 г, 2,387 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (10 мл) и насыщенным раствором бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 2-(7-(азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпирозоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (1 г, 94%). LC-MS m/z: 445,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 514C

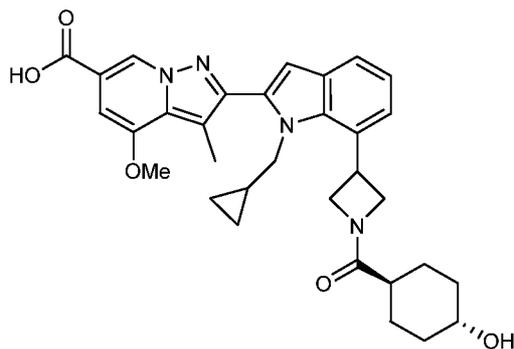
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R, 4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилат



(1R,4R)-4-Гидроксициклогексан-1-карбоновую кислоту (63,2 мг, 0,439 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 514B (150 мг, 0,337 ммоль) в DMF (3 мл) с последующим HATU (192 мг, 0,506 ммоль) и DIPEA (0,118 мл, 0,675 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем, элюируя 0-5% метанола в дихлорметане с получением метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилата (110 мг, 57%). LC-MS m/z: 571,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 514D

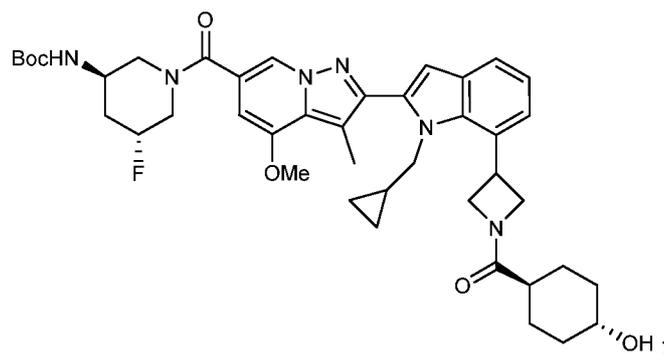
2-(1-(Циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоновая кислота



LiOH (25,2 мг, 1,051 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 514C (120 мг, 0,210 ммоль) в THF (3 мл), воде (0,5 мл) и MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (5 мл) и 1 N HCl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоновой кислоты (90 мг, 77%). LC-MS m/z: 557,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 514E

трет-Бутил ((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

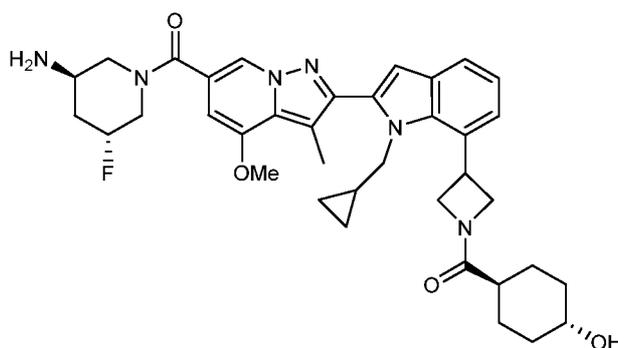


трет-Бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат (21,17 мг, 0,097 ммоль), HATU (46,1 мг, 0,121 ммоль), а затем DIPEA (0,042 мл, 0,243 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствор промежуточного соединения 514D (45 мг, 0,081 ммоль) в DMF (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (5 мл) и 1 N HCl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом,

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил ((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (40 мг, 65%). LC-MS m/z: 757,6 [M+H]⁺.

Пример 514

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон

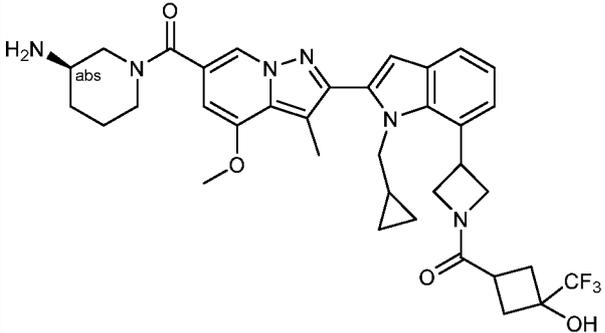


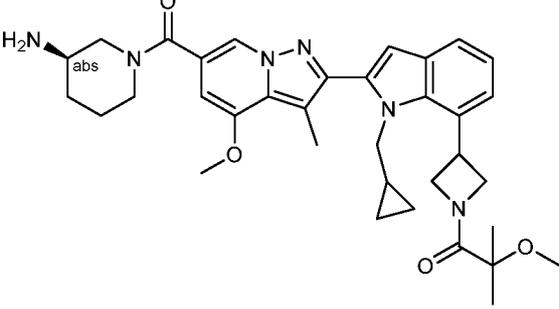
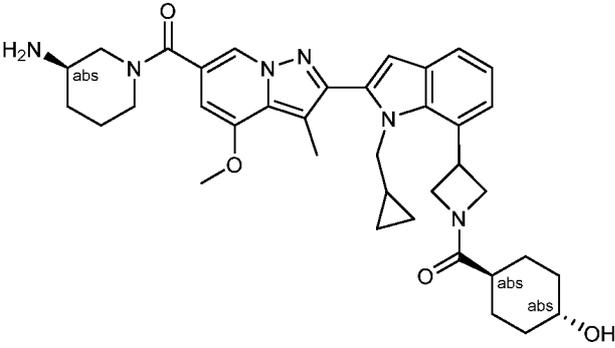
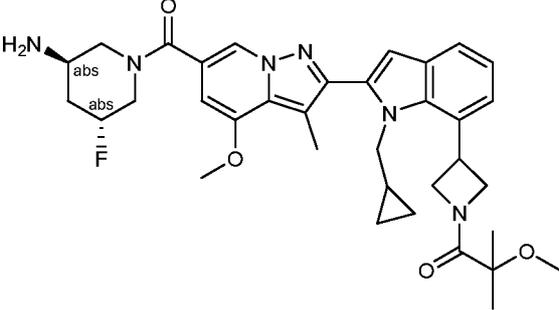
TFA (0,041 мл, 0,528 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 514E (40 мг, 0,053 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, концентрировали и неочищенный материал очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters X Bridge C18, 19×150 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 12-48% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания. Затем очищенный продукт разбавляли смесью 1:1 DCM и метанола, обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение как минимум 2 часов. Полученную смесь фильтровали и сушили путем центробежного выпаривания с получением ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанона (11,2 мг, 32%). LC-MS m/z: 657,4 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,537 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 1H), 7.37 (d, J=7.3 Гц, 1H), 7.16 (t, J=7.6 Гц, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (d, J=0.8 Гц, 1H), 5.02-4.88 (m, 1H), 4.74-4.68 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 1H), 4.54 (br, d,

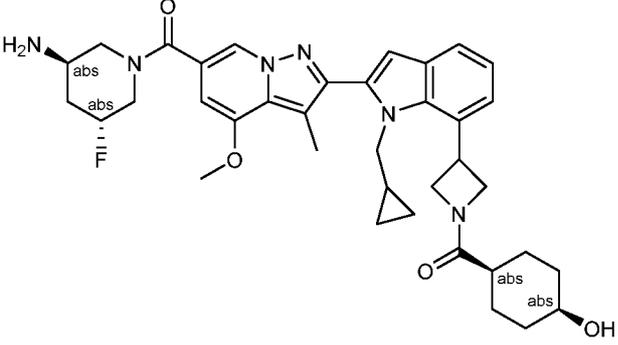
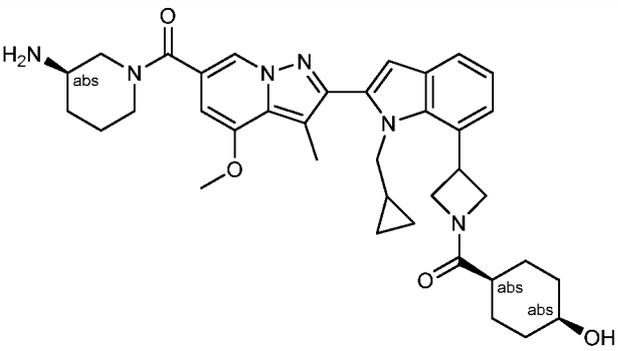
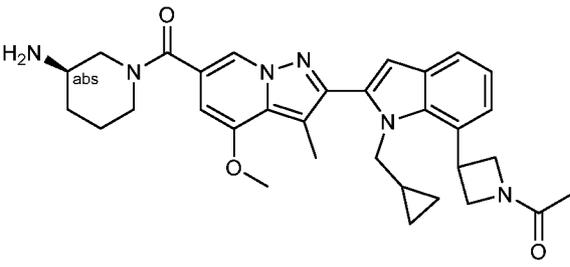
J=3.0 Гц, 1H), 4.41-4.31 (m, 5H), 4.01 (br, dd, J=6.1, 9.4Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.20 (tt, J=3.4, 11.6 Гц, 2H), 1.89-1.80 (m, 3H), 1.76-1.49 (m, 3H), 1.43-1.30 (m, 2H), 1.23-1.11 (m, 3H), 0.83-0.72 (m, 1H), 0.16 (d, J=8.3 Гц, 2H), -0.16--0.34 (m, 2H)

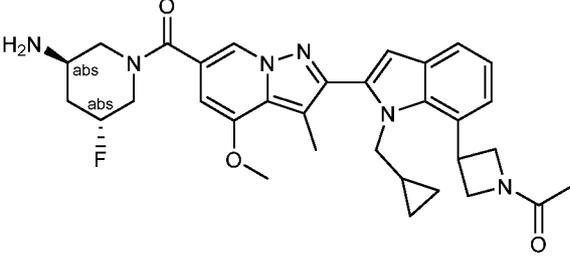
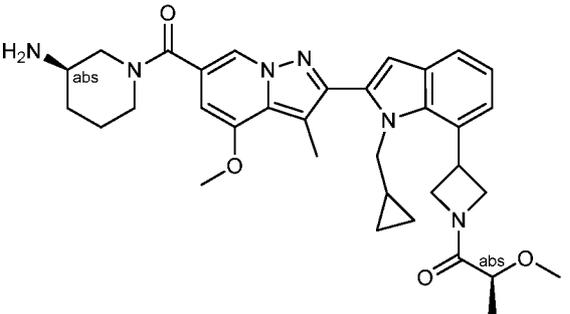
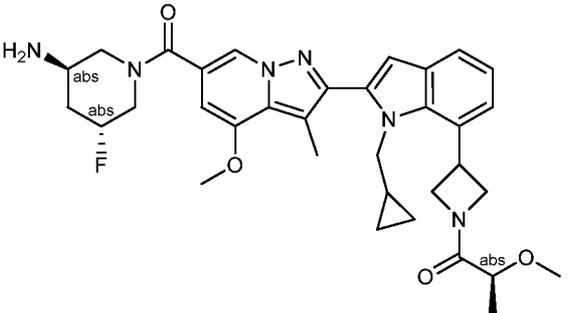
Соединения по примерам 515-529 в таблице 51 получали аналогично методике получения соединения по примеру 514 путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 514В с соответствующей карбоновой кислотой с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием с соответствующими аминами.

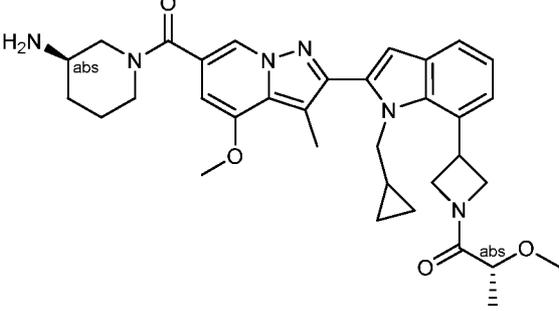
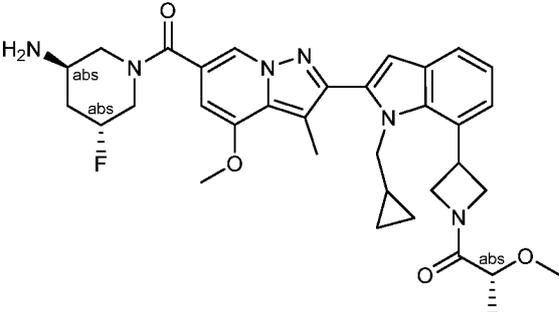
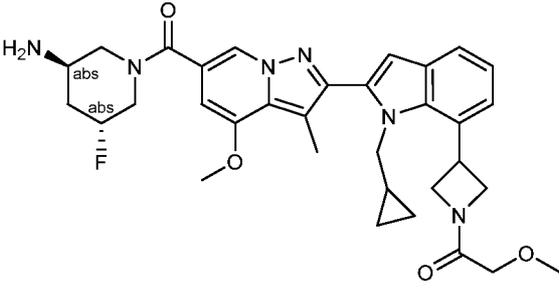
Таблица 51

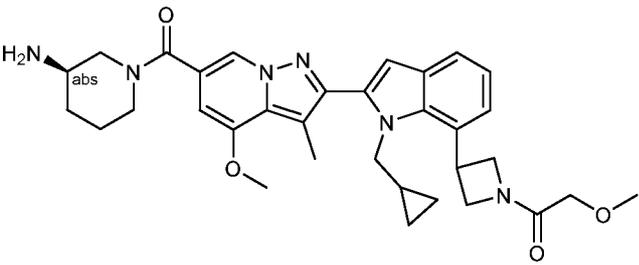
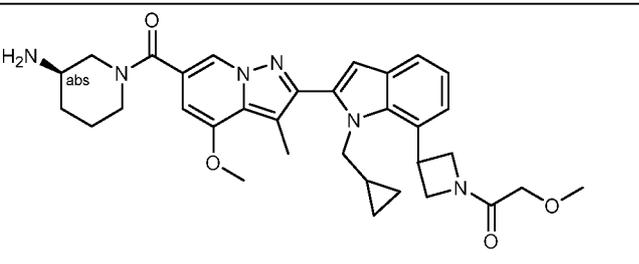
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
515	 <p data-bbox="344 1384 1402 1585">(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p data-bbox="344 1608 1402 1653">Аналитические данные: 679,3, 1,754 мин (Метод E)</p>

516	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 613,3, 1,733 мин (Метод E)</p>
517	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 639,4, 1,489 мин (Метод E)</p>
518	 <p>1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 631,3, 1,788 мин (Метод E)</p>

519	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 657,4, 1,630 мин (Метод E)</p>
520	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 639,4, 1,581 мин (Метод E)</p>
521	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 555,3, 1,506 мин (Метод E)</p>

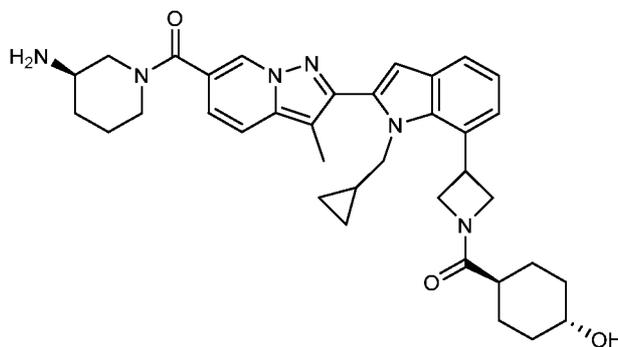
522	 <p>1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 573,3, 1,593 мин (Метод E)</p>
523	 <p>(S)-1-(3-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 599,3, 1,605 мин (Метод E)</p>
524	 <p>(S)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 617,3, 1,638 мин (Метод E)</p>

525	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 599,3, 1,613 мин (Метод E)</p>
526	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 617,3, 1,533 мин (Метод F)</p>
527	 <p>1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 603,2, 1,597 мин (Метод E)</p>

528	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 585,3, 1,607 мин (Метод E)</p>
529	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 585,3, 1,540 мин (Метод E)</p>

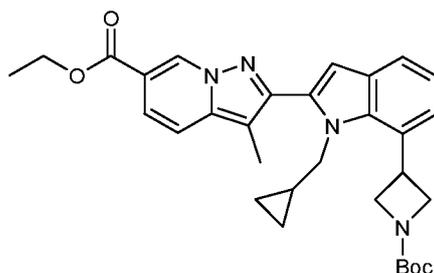
Пример 530

((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 530А

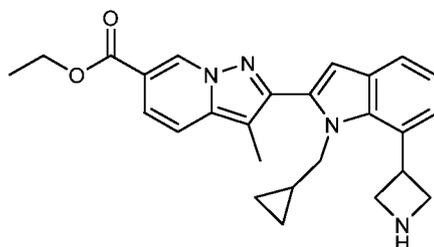
Этил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 8 (3,83 г, 10,94 ммоль) и йодид меди(I) (0,208 г, 1,08 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 49 (1,5 г, 3,65 ммоль) в (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 часов, разбавляли водой (15 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетатом в гексане с получением (110 мг, 57%) этил 2-(7-(1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата. LC-MS m/z: 529,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 530В

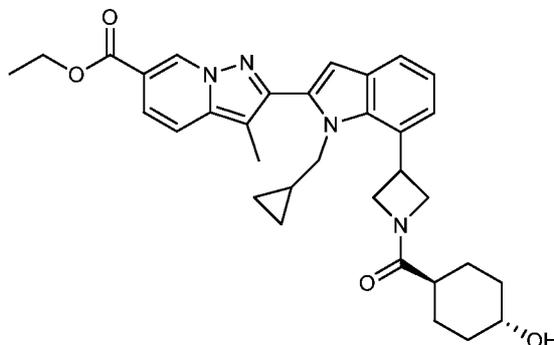
Этил 2-(7-(азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



TFA (1,749 мл, 22,70 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 530А (1,2 г, 2,270 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, концентрировали, разбавляли водой (10 мл), промывали насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил 2-(7-(азетидин-3-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (неочищенный 1,0 г). LC-MS m/z: 429,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 530C

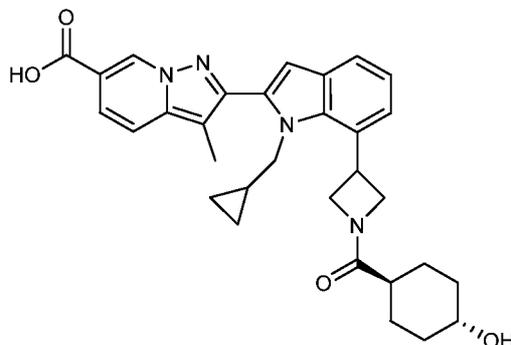
Этил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилат



(1R,4R)-4-Гидроксициклогексан-1-карбоновую кислоту (87 мг, 0,607 ммоль), HATU (266 мг, 0,700 ммоль) с последующим DIPEA (0,245 мл, 1,400 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 530B (200 мг, 0,467 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя 2% метанолом в дихлорметане с получением (130 мг, 50%) этил 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилата. LC-MS m/z: 555,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 530D

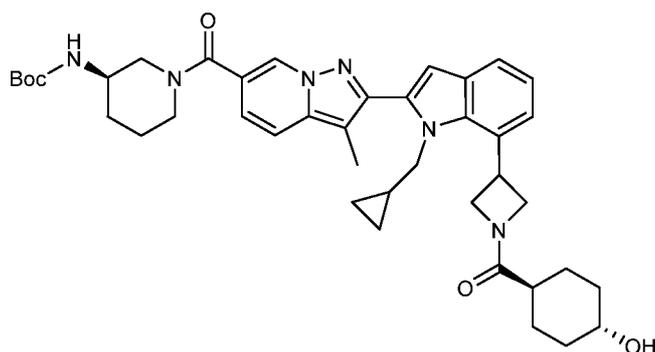
2-(1-(Циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоновая кислота



LiOH (17,27 мг, 0,721 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 530C (80 мг, 0,144 ммоль) в THF (3 мл), метаноле (1 мл) и воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, разбавляли водой (5 мл) и 1 N HCl (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (неочищенный продукт, 80 мг) 2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновой кислоты. LC-MS m/z: 527,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 530E

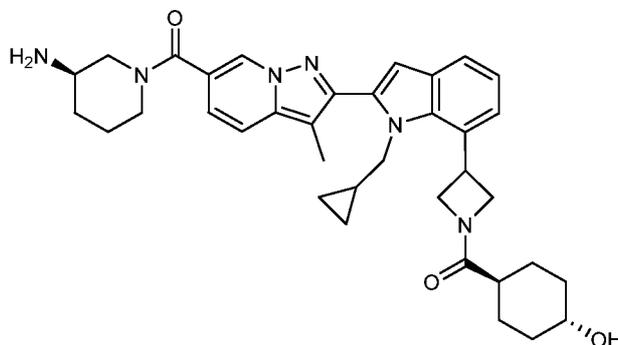
трет-Бутил ((R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



трет-Бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамат (18,25 мг, 0,091 ммоль), HATU (57,8 мг, 0,152 ммоль), DIPEA (0,040 мл, 0,228 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 530D (40 мг, 0,076 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, разбавляли водой (5 мл) и 1 N HCl (5 мл), и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил ((R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)-карбамата (40 мг, 74%). LC-MS m/z: 709,6 [M+H]⁺.

Пример 530

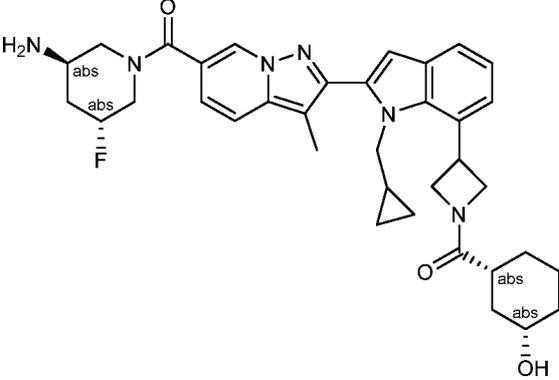
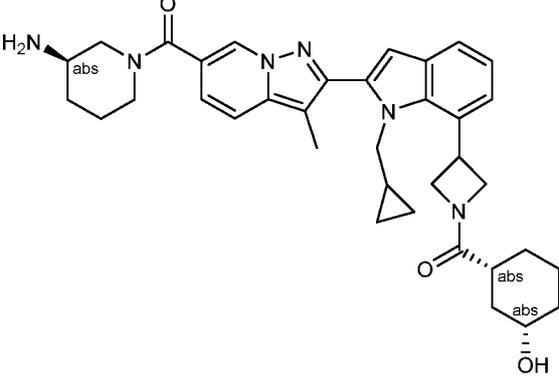
((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон

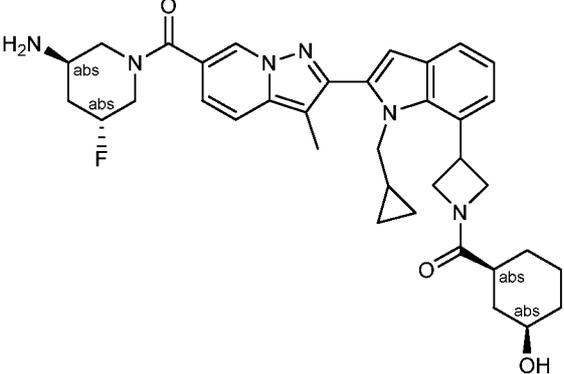
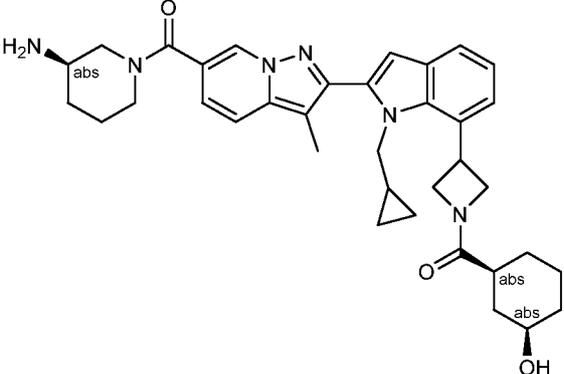
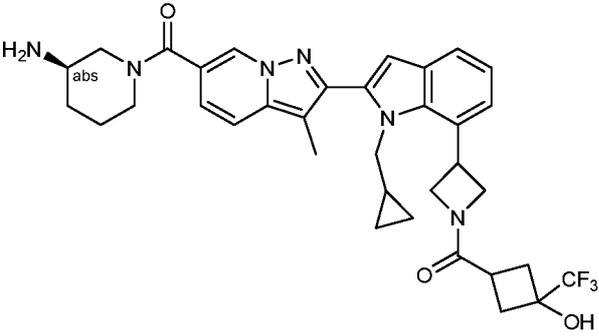


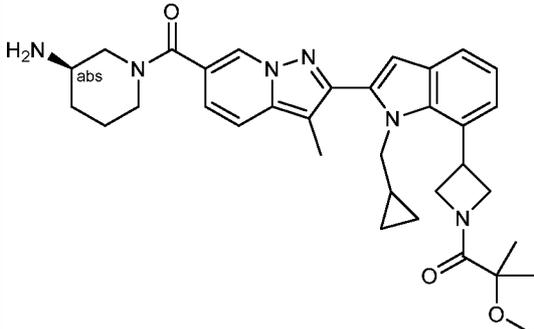
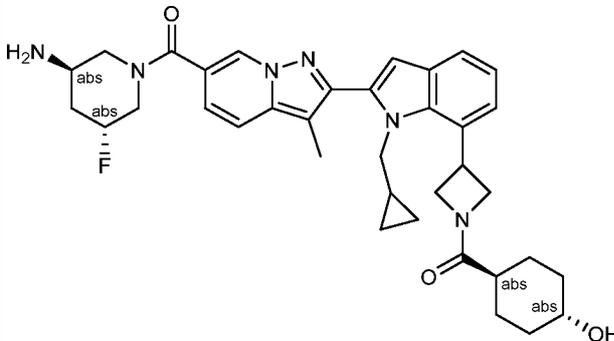
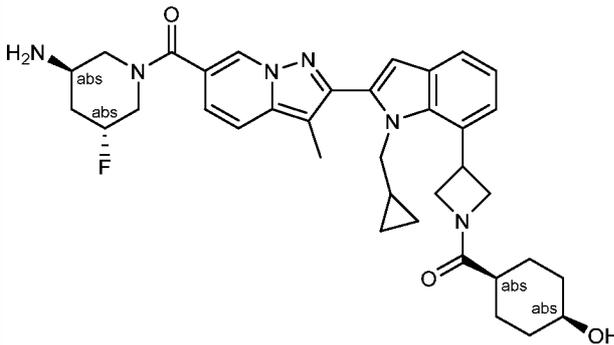
TFA (0,043 мл, 0,564 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 530E (40 мг, 0,056 ммоль) в DCM (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 150×19 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислоты; градиент: 0-минутное удерживание при 15% В, 15-30% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин; температура колонки: 25°C. Сбор фракций начинали по сигналам. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания. Затем очищенный продукт разбавляли смесью 1:1 этилендихлорида и метанола (EDM), обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение как минимум 2 часов. Полученную смесь фильтровали и сушили путем центрифужного выпаривания с получением ((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,4R)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанона (6,9 мг, 11%). LC-MS m/z : 609,3 $[M+H]^+$. Время удерживания LCMS: 1,411 мин (Метод E). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.86 (s, 1H), 7.99 (br, s, 2H), 7.81 (dd, $J=0.7, 9.0$ Гц, 1H), 7.57 (d, $J=7.8$ Гц, 1H), 7.38 (d, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.28 (dd, $J=1.5, 9.0$ Гц, 1H), 7.17 (t, $J=7.6$ Гц, 1H), 7.16-6.98 (m, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.75-4.61 (m, 2H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.47-4.31 (m, 4H), 4.02 (br, s, 2H), 3.82-3.74 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.24-2.16 (m, 1H), 2.06-1.95 (m, 1H), 1.90-1.55 (m, 7H), 1.43-1.29 (m, 2H), 1.23-1.06 (m, 2H), 0.84-0.74 (m, 1H), 0.17 (br, d, $J=8.1$ Гц, 2H), 0.16-0.32 (m, 2H).

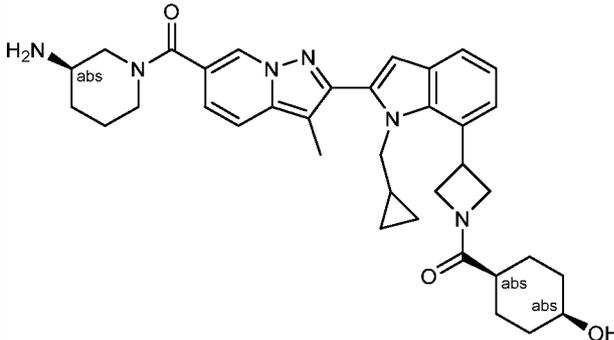
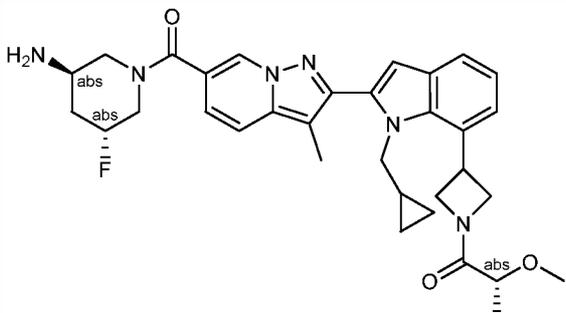
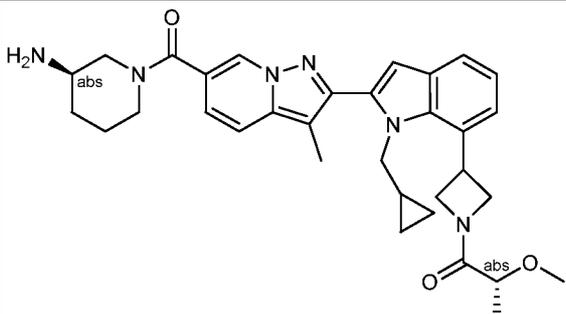
Соединения по примерам 531-565 в таблице 52 получали аналогично методике получения соединения по примеру 530 путем кислотно-аминного сочетания промежуточного соединения 530В с соответствующей карбоновой кислотой с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием с соответствующими аминами.

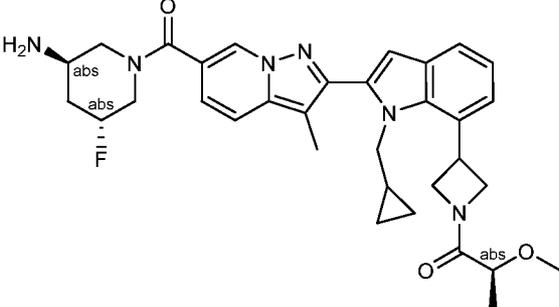
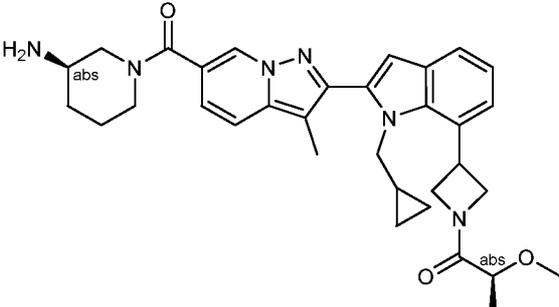
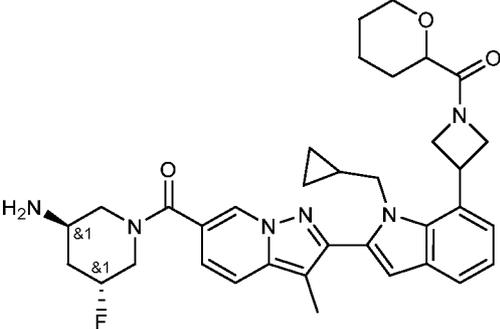
Таблица 52

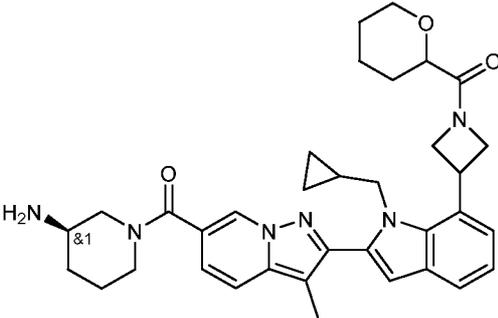
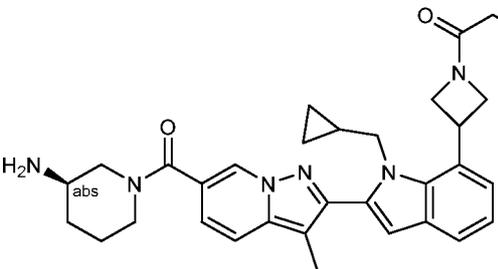
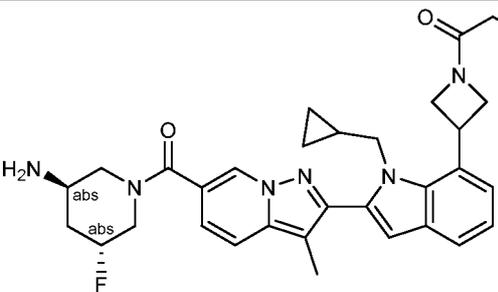
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
531	 <p data-bbox="347 1160 1369 1305">((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="347 1328 1050 1361">Аналитические данные: 627,3, 1,510 мин (Метод E)</p>
532	 <p data-bbox="347 1794 1353 1939">((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p data-bbox="347 1962 1050 1995">Аналитические данные: 609,3, 1,446 мин (Метод E)</p>

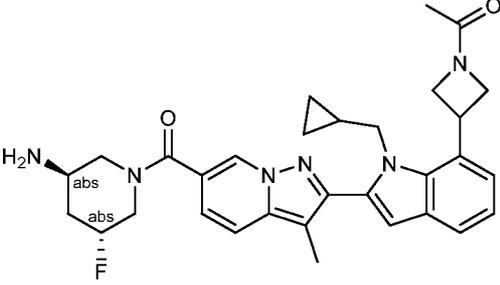
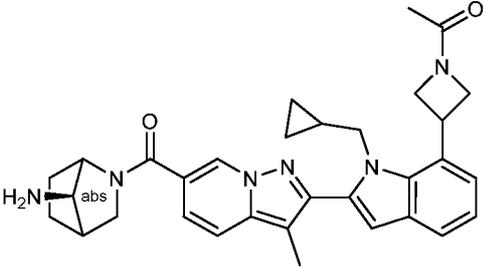
533	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 627,3, 1,499 мин (Метод E)</p>
534	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1S,3R)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 609,3, 1,446 мин (Метод E)</p>
535	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 649,3, 1,656 мин (Метод E)</p>

536	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метокси-2-метилпропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 583,3, 1,616 мин (Метод E)</p>
537	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 627,3, 1,458 мин (Метод E)</p>
538	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 627,3, 1,498 мин (Метод E)</p>

539	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 609,3, 1,440 мин (Метод E)</p>
540	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 587,2, 1,488 мин (Метод E)</p>
541	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 569,3, 1,443 мин (Метод E)</p>

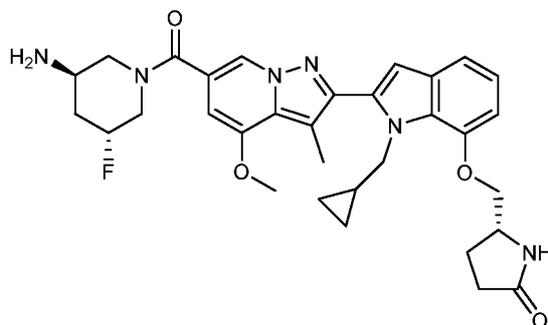
542	 <p>(S)-1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 587,3, 1,486 мин (Метод E)</p>
543	 <p>(S)-1-(3-(2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 569,3, 1,441 мин (Метод E)</p>
544	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)азетидин-3-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 613,3, 1,653 мин (Метод E)</p>

545	 <p>((R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон (смесь диастереомеров)</p> <p>Аналитические данные: 595,3, 1,732 мин (Метод E)</p>
546	 <p>(R)-1-(3-(2-(6-(3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-ол</p> <p>Аналитические данные: 555,4, 6,864 мин (Метод D)</p>
547	 <p>1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-ол</p> <p>Аналитические данные: 573,2, 6,996 мин (Метод C)</p>

548	 <p>1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 544,2, 7,161 мин (Метод D)</p>
549	 <p>1-(3-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он</p> <p>Аналитические данные: 537,4 ,6,854 мин (Метод D)</p>

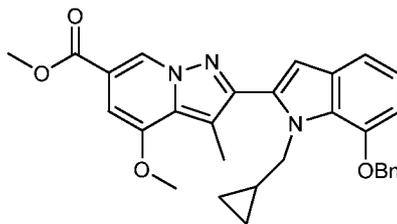
Пример 550

(R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он



Промежуточное соединение 550А

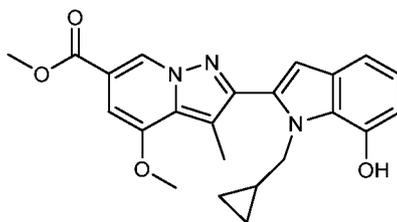
Метил 2-(7-(бензилокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 50 (1,9 г, 5,24 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 1 (2,28 г, 5,24 ммоль) и йодида меди(I) (0,263 г, 1,380 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 48 ч, гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали на колонке с силикагелем (10-20%-ного этилацетата в гексане) с получением метил 2-(7-(бензилокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (500 мг, 37%). LC-MS m/z: 496,2 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 550B

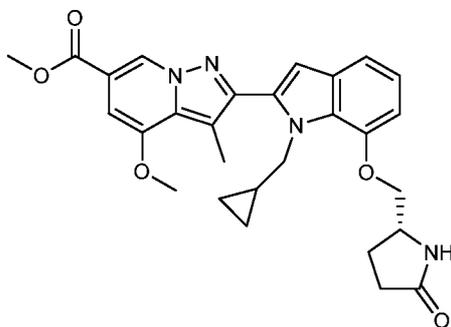
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-гидрокси-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Раствор промежуточного соединения 550A (500 мг, 1,009 ммоль) в этилацетате (3 мл) дегазировали азотом в течение 5 мин с последующим добавлением Pd/C (107 мг, 0,101 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 4 часов, фильтровали через слой целита и промывали метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-гидрокси-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (350 мг, 86%). LC-MS m/z: 406,3 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9.77 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.05 (d, *J*=7.6 Гц, 1H), 6.90-6.81 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (d, *J*=7.2 Гц, 1H), 4.56 (br, d, *J*=6.4 Гц, 2H), 4.09-3.94 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.32-3.17 (m, 3H), 1.02 (br, s, 1H), 0.26-0.12 (m, 2H), 0.05-0.01 (m, 2H).

Промежуточное соединение 550C

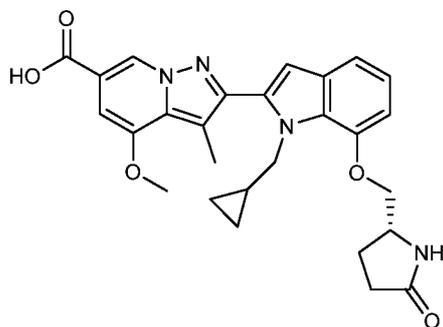
Индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат AR NO-
A2C37-163



Карбонат цезия (241 мг, 0,740 ммоль), йодид тетрабутиламмония (27,3 мг, 0,074 ммоль) и (R)-(5-оксопирролидин-2-ил)метил-4-метилбензолсульфонат (66,4 мг, 0,247 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 550B (100 мг, 0,247 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 60°C в течение 16 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением метил (R)-2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (105 мг, 85%). LC-MS m/z: 503,4 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 550D

(R)-2-(1-(Циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота

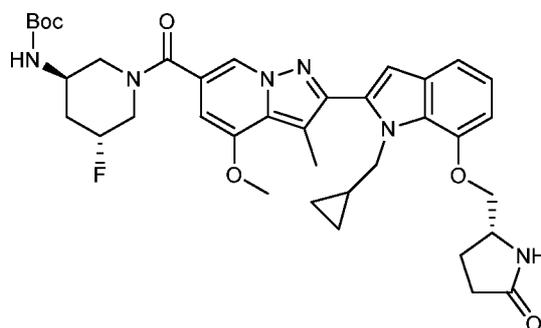


LiOH (4,76 мг, 0,199 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 550C (100 мг, 0,199 ммоль) в THF (1 мл), метаноле (1,0 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении, затем подкисляли 1 N HCl, и полученные

таким образом твердые вещества фильтровали через воронку Бюхнера и сушили при пониженном давлении с получением (R)-2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоновой кислоты (90 мг, 93%). LC-MS m/z: 489,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 550E

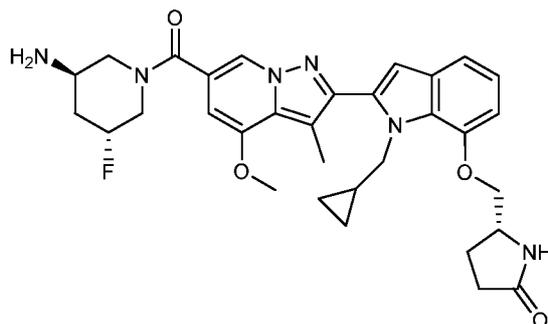
трет-Бутил ((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



трет-Бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат (22,34 мг, 0,102 ммоль), DIPEA (0,054 мл, 0,307 ммоль), HATU (58,4 мг, 0,154 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 550D (50 мг, 0,102 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (50 мг, 71%). LC-MS m/z: 689,3 [M+H]⁺.

Пример 550

(R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он

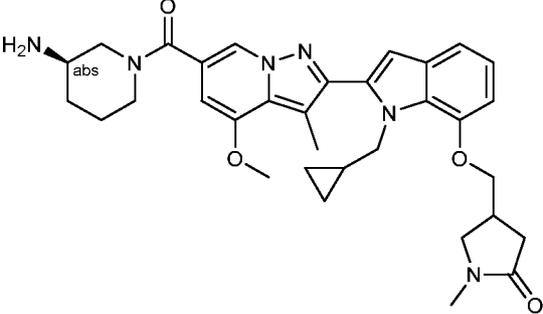
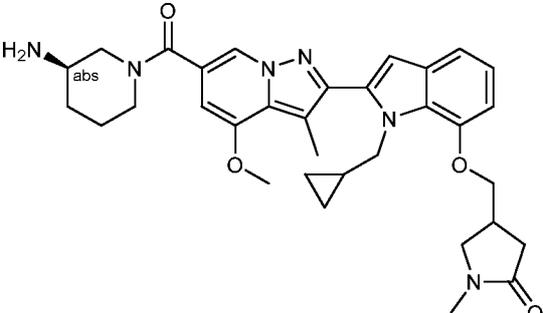
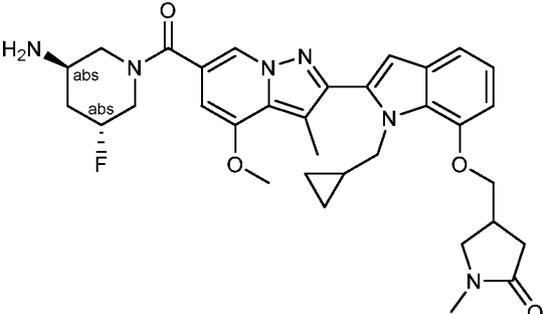


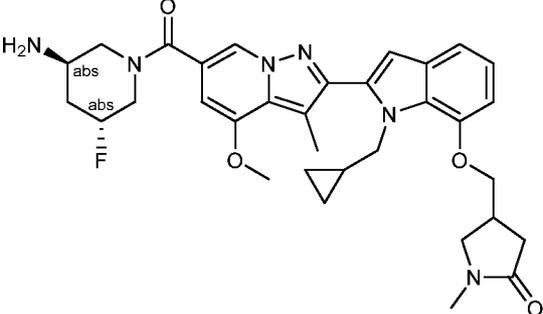
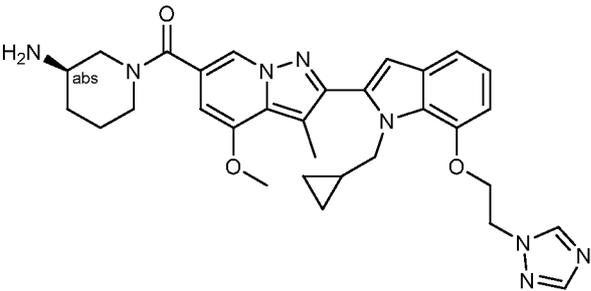
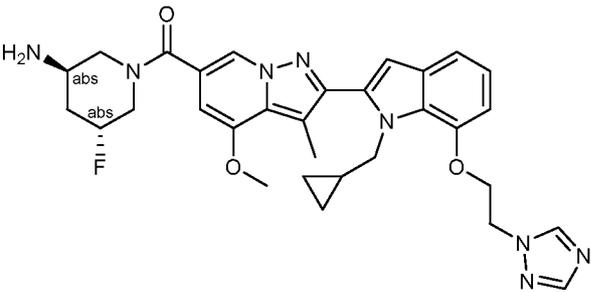
TFA (0,087 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил ((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-(((R)-5-оксопирролидин-2-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (60 мг, 0,087 ммоль) в DCM (1 мл) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 часов, концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной HPLC с получением (R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-она (11,2 мг, 19%). LC-MS m/z : 589,2 $[M+H]^+$. Время удерживания LCMS: 1,498 мин (Метод E). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.99 (t, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.76 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.05-4.86 (m, 1H), 4.52 (br, dd, $J=3.1, 7.0$ Гц, 2H), 4.15-4.00 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.09-3.01 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.31-2.14 (m, 4H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.68-1.49 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H), 0.22-0.13 (m, 2H), -0.05 (q, $J=4.8$ Гц, 2H).

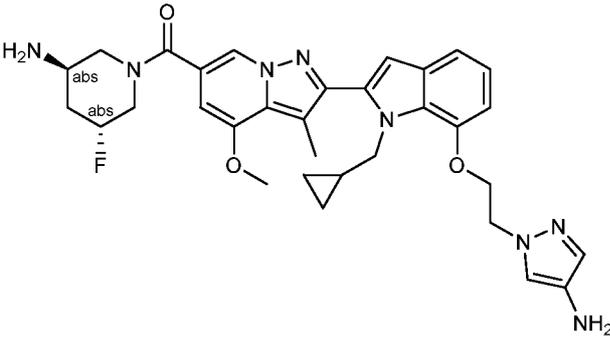
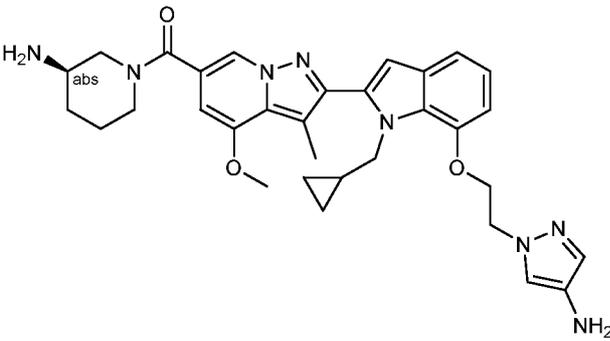
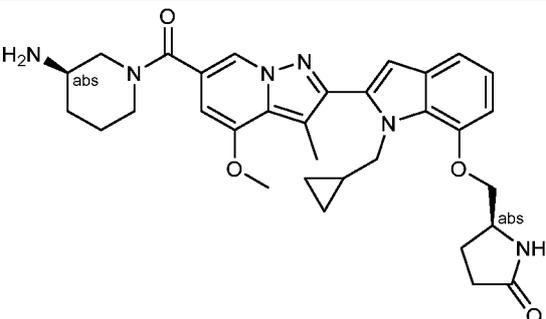
Соединения по примерам 551-565 в таблице 53 получали аналогично методике получения соединения по примеру 550 в таблице 55 путем реакции замещения промежуточного соединения 550В соответствующим тозилатом с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием с соответствующими аминами.

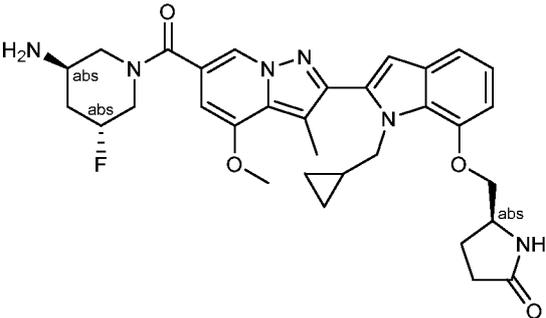
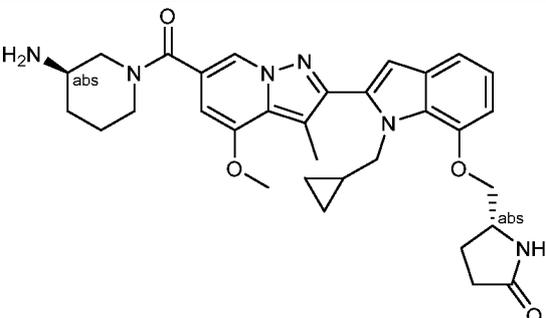
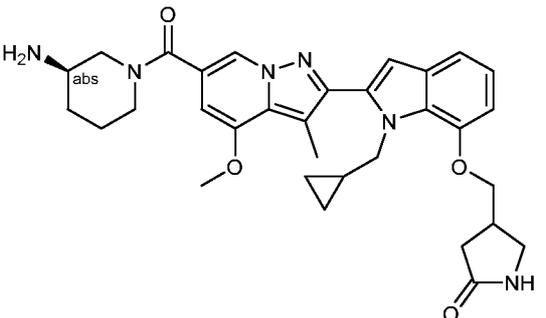
Таблица 53

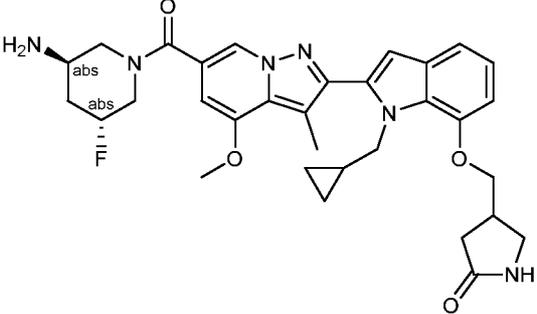
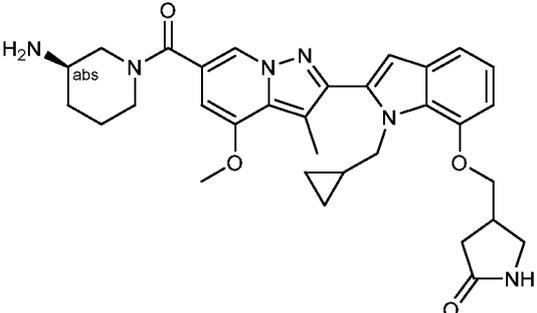
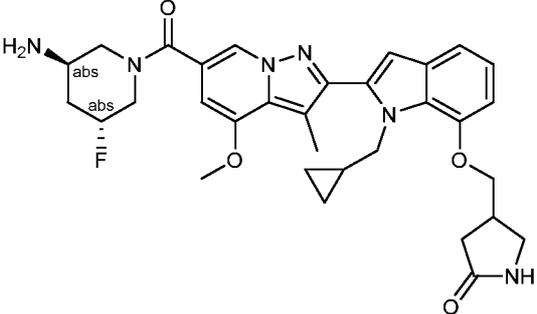
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z $[M+H]^+$; время удерживания HPLC (Метод HPLC)

551	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 585,3, 1,624 мин (Метод E)</p>
552	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 585,3, 1,629 мин (Метод E)</p>
553	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 603,3, 1,645 мин (Метод E)</p>

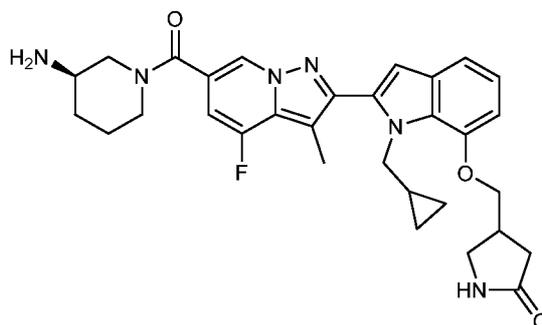
554	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 603,3, 1,640 мин (Метод E)</p>
555	 <p>(R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 569,2, 1,482 мин (Метод E)</p>
556	 <p>(2-(7-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 587,3, 1,629 мин (Метод E)</p>

557	 <p>(2-(7-(2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 601,2, 1,558 мин (Метод E)</p>
558	 <p>(R)-(2-(7-(2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 583,2, 1,264 мин (Метод E)</p>
559	 <p>(S)-5-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 571,3, 1,470 мин (Метод E)</p>

560	 <p>(S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 589,2, 1,489 мин</p> <p>(Метод E)</p>
561	 <p>(R)-5-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 571,2, 1,465 мин (Метод E)</p>
562	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 571,2, 1,471 мин (Метод E)</p>

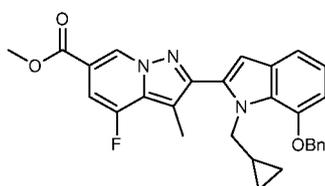
563	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (isomer 1)</p> <p>Аналитические данные: 589,3, 1,492 мин (Метод E)</p>
564	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 571,2, 1,476 мин (Метод E)</p>
565	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 589,3, 1,484 мин (Метод E)</p>

4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)



Промежуточное соединение 566А

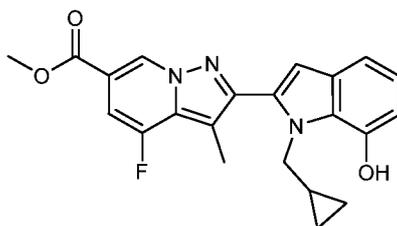
Метил 2-(7-(бензилокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 566А (0,7 г, 26%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 530А в виде смолистой жидкости. LC-MS m/z: 484,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 566В

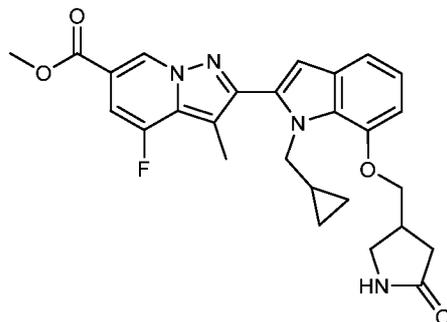
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-гидрокси-1Н-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 566В (0,31 г, 85%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 530В. LC-MS m/z: 394,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9.13 (d, J=1.0 Гц, 1H), 7.38 (d, J=11.5 Гц, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Гц, 1H), 6.87 (t, J=7.8 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.62 (d, J=7.5 Гц, 1H), 4.61 (d, J=6.5 Гц, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.49-2.47 (m, 3H), 1.05 -1.02(m, 1H), 0.28-0.14 (m, 2H), 0.10-0.03 (m, 2H).

Промежуточное соединение 566С

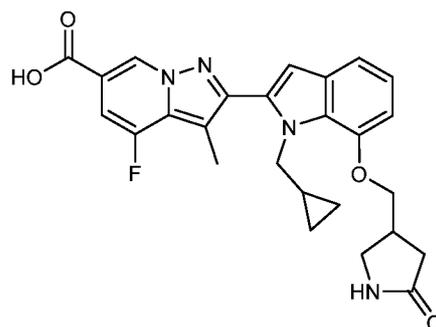
Метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилат



Карбонат цезия (0,124 г, 0,381 ммоль) и (5-оксопирролидин-3-ил)метил 4-метилбензолсульфонат (0,068 г, 0,254 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 566B (0,1 г, 0,254 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 часов, разбавляли водой, и полученные твердые вещества фильтровали и сушили при пониженном давлении с получением неочищенного метил 2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоксилата (0,12 г, 96%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 491,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 566D

2-(1-(Циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоновая кислота

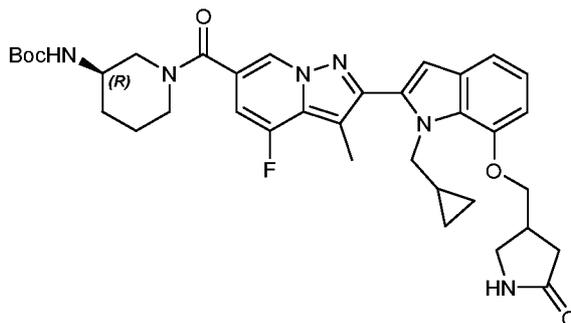


LiOH (0,029 г, 1,223 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 566C (0,12 г, 0,245 ммоль) в этаноле (1 мл), THF (1 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, концентрировали и полученный остаток нейтрализовали с помощью 1,5 N раствора HCl. Полученные в результате твердые вещества фильтровали и сушили под высоким вакуумом с получением 2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-

2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновой кислоты (0,11 г, 94%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 477,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 566E

трет-Бутил ((3R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



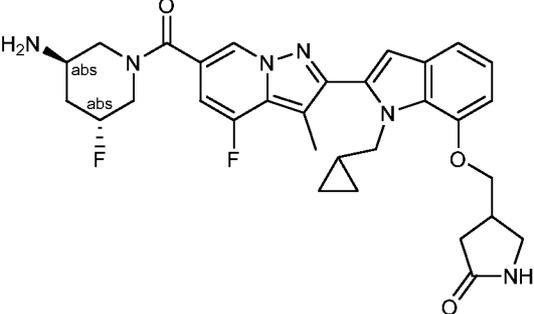
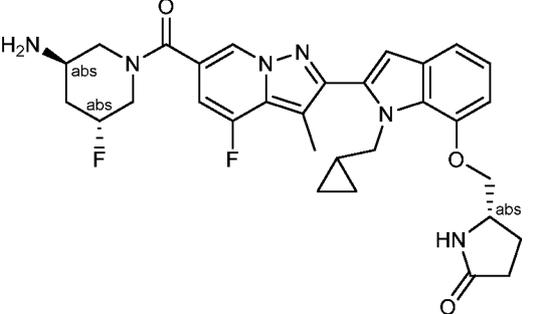
Промежуточное соединение 566E (0,07 г, 84%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 530E. LC-MS m/z: 659,5 [M+H]⁺

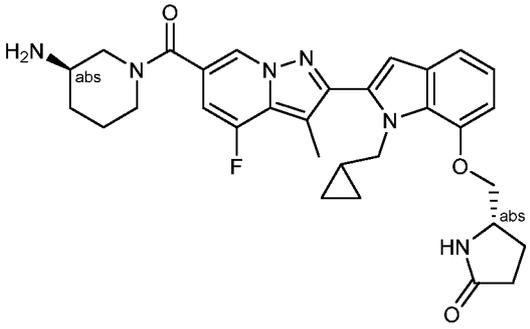
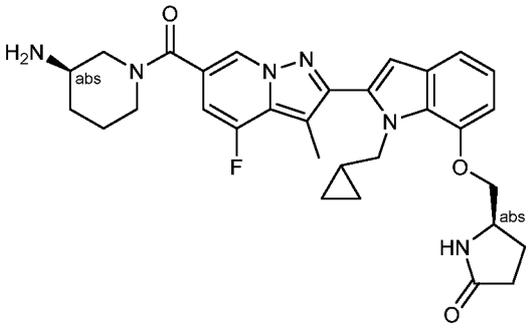
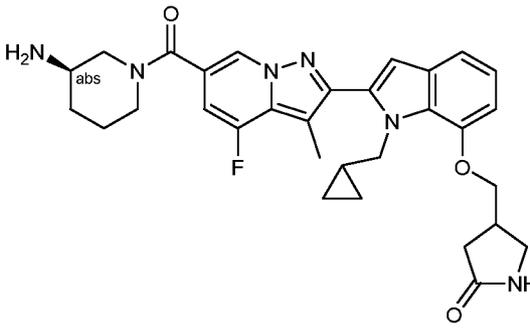
Пример 566

4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он. (изомер 1) LC-MS m/z: 559,2 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,52 мин (Метод E); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.78 (s, 1H), 8.13 (br.s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.26-7.12 (m, 3H), 7.00 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 6.79 (d, *J*=8.0 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.52 (d, *J*=6.8 Гц, 2H), 4.17 (d, *J*=6.3 Гц, 2H), 4.10-4.00 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.25-3.10 (m, 3H), 3.03-2.94 (m, 1H), 2.53-2.50 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44-2.38 (m, 2H), 2.19 (dd, *J*=7.3, 16.8 Гц, 1H), 2.06-1.97 (m, 2H), 1.84-1.72 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 1H), 1.07-0.95 (m, 1H), 0.27-0.13 (m, 2H), 0.00--0.07 (m, 2H).

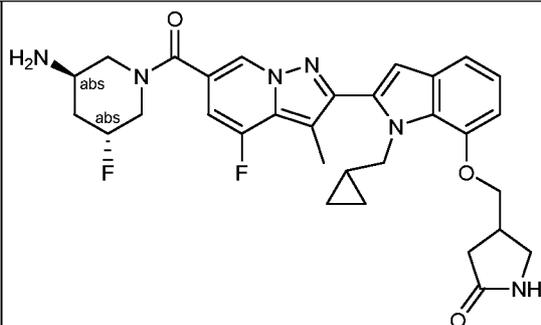
Соединения по примерам 567-572 в таблице 54 получали аналогично методике получения соединения по примеру 566 путем реакции замещения промежуточного соединения 566В соответствующим тозилатом с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием с соответствующими аминами.

Таблица 54

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
567	 <p data-bbox="343 929 1396 1142">4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1) Аналитические данные: 577,3; 1,493 мин (Метод E)</p>
568	 <p data-bbox="343 1500 1396 1713">(S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он Аналитические данные: 577,2; 1,650 мин (Метод E)</p>

569	 <p>(S)-5-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 559,2; 1,588 мин (Метод E)</p>
570	 <p>(R)-5-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 559,2, 1,588 мин (Метод E)</p>
571	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 559,2, 1,52 мин (Метод E)</p>

572

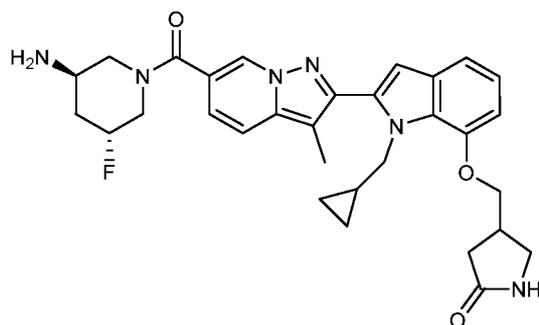


4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)

Аналитические данные: 577,2, 1,58 мин (Метод E)

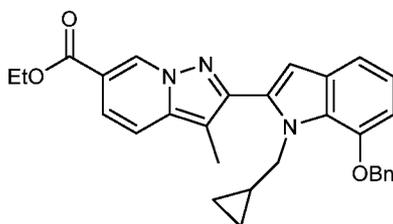
Пример 573

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)



Промежуточное соединение 573А

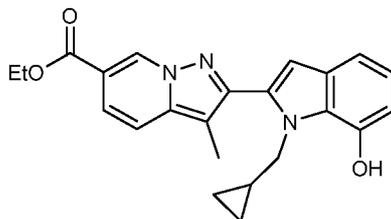
Этил 2-(7-(бензилокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 573А (850 мг, 32%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 550А. LC-MS m/z: 480,2 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 573В

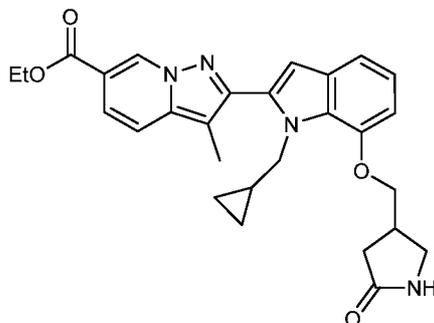
Этил 2-(1-(циклопропилметил)-7-гидрокси-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 573В (450 мг, 65%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 550В. LC-MS m/z: 390,4 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 573С

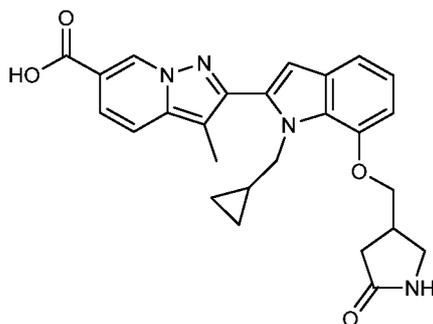
Этил 2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Карбонат цезия (251 мг, 0,770 ммоль), йодид тетрабутиламмония (28,5 мг, 0,077 ммоль) и (5-оксопирролидин-3-ил)метил 4-метилбензолсульфонат (69,2 мг, 0,257 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 573В (100 мг, 0,257 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 16 часов, гасили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного этил 2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (110 мг, 88%). LC-MS m/z: 487,3 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 573D

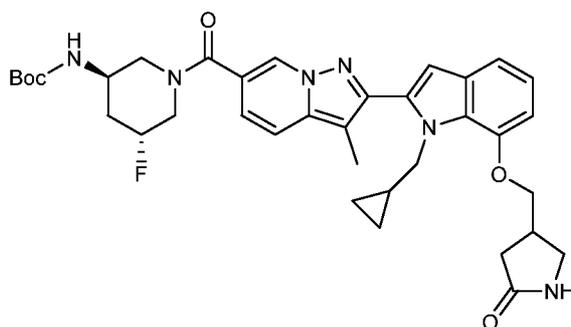
2-(1-(Циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота



LiOH (5,91 мг, 0,247 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 573D (120 мг, 0,247 ммоль) в THF (1 мл), метаноле (1 мл) и воде (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенных солей, которые подкисляли 1 N HCl. Полученные твердые вещества фильтровали через воронку Бюхнера и сушили в вакууме с получением 2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбоновой кислоты (100 мг, 88%). LC-MS m/z: 459,2 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 573E

трет-Бутил ((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

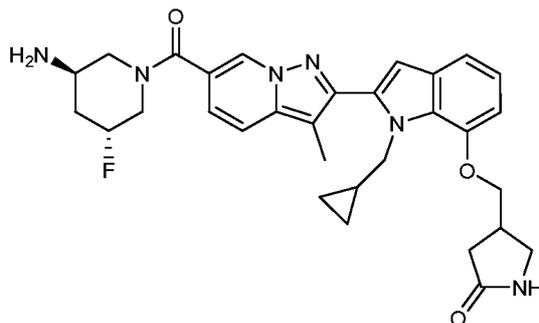


трет-Бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат (23,80 мг, 0,109 ммоль), DIPEA (0,057 мл, 0,327 ммоль) и HATU (62,2 мг, 0,164 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 573D (50 мг, 0,109 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов, разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил ((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-3-

метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (60 мг, 84%). LC-MS m/z: 659,3 [M+H]⁺.

Пример 573

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он
(изомер 1)

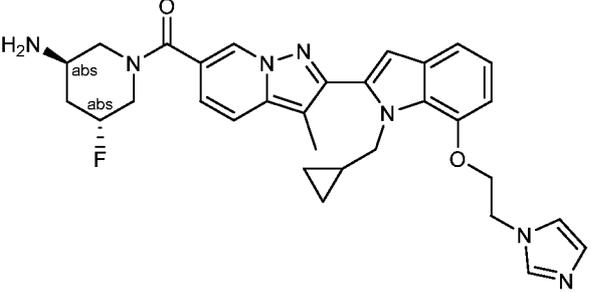
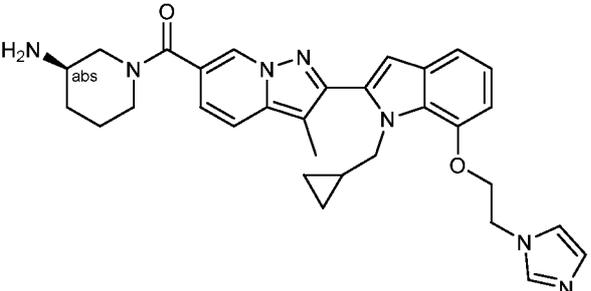
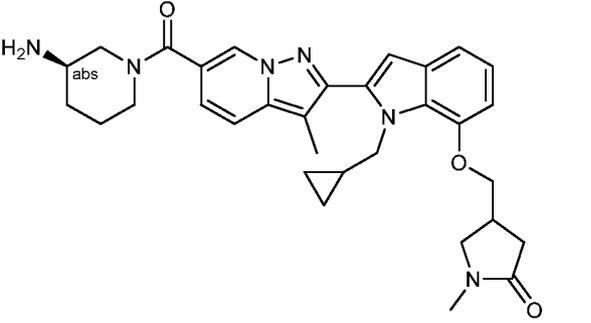


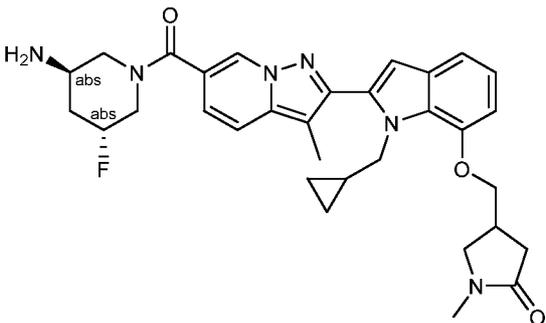
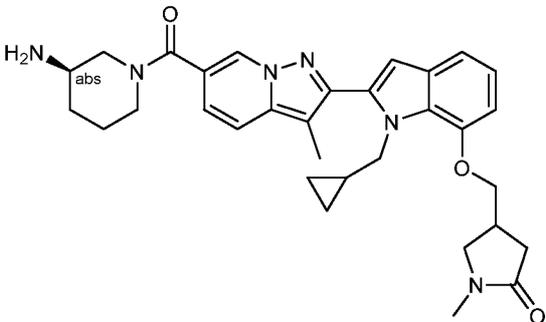
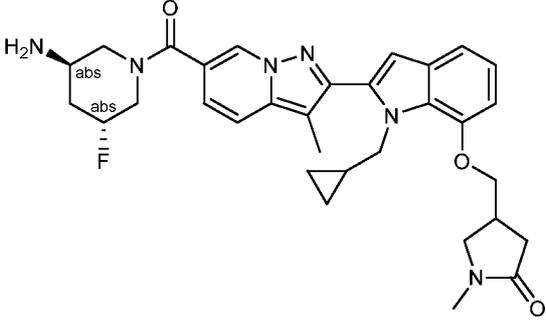
4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он
(изомер 1) (21,7 мг, 42%). LC-MS m/z: 559,2 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,384 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.75 (s, 1H), 7.79 (d, *J*=9.0 Гц, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.99 (t, *J*=8.0 Гц, 1H), 6.77 (d, *J*=8.0 Гц, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.03-4.98 (m, 1H), 4.60 (d, *J*=8.0 Гц, 2H), 4.16 (d, *J*=4.0 Гц, 2H), 3.50 (br, d, *J*=6.4 Гц, 1H), 3.23-2.94 (m, 5H), 2.44-2.39 (m, 1H), 2.37(s, 3H), 2.23-2.11 (m, 2H), 1.60-1.42 (m, 1H), 1.07-0.97 (m, 1H), 0.22-0.14 (m, 2H), 0.00--0.06 (m, 2H).

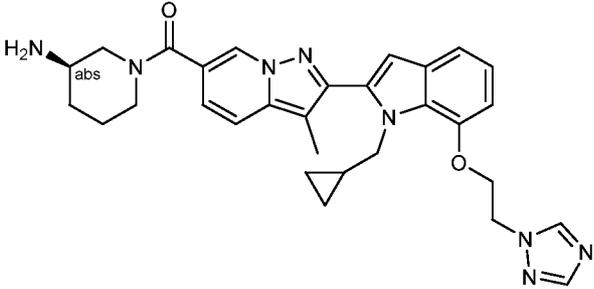
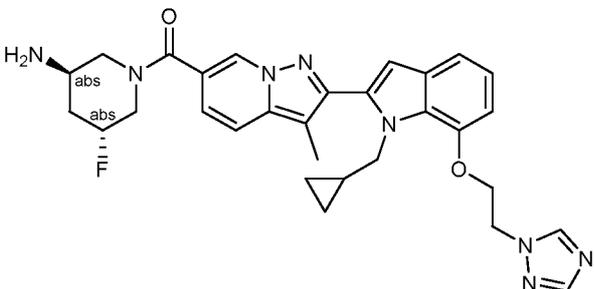
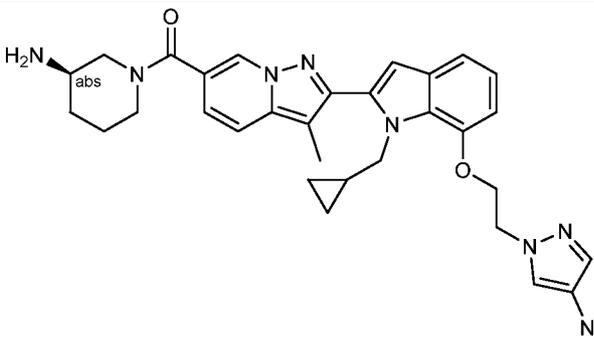
Соединения по примерам 574-590 в таблице 55 получали аналогично методике получения соединения по примеру 573 путем реакции замещения промежуточного соединения 573В соответствующим тозилатом с последующим гидролизом сложного эфира и сочетанием с соответствующими аминами.

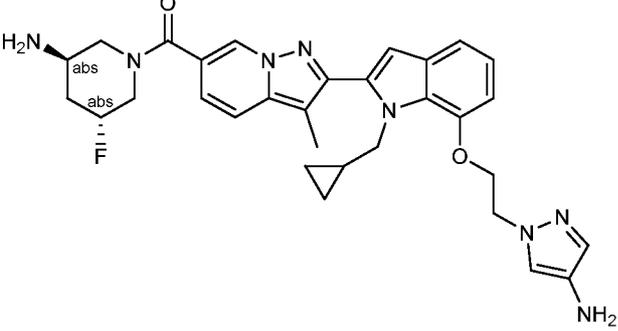
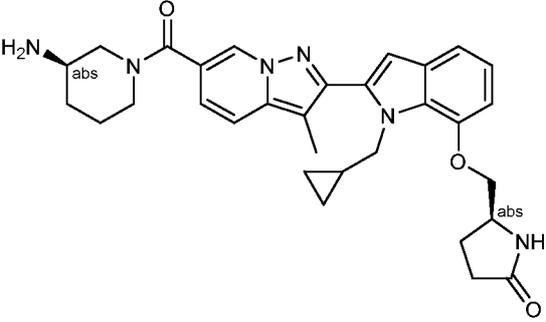
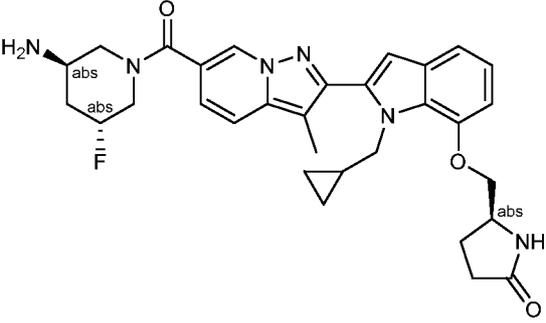
Таблица 55

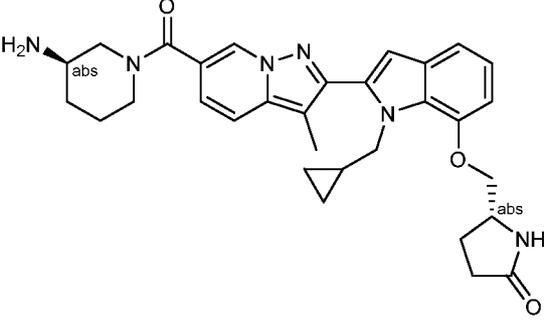
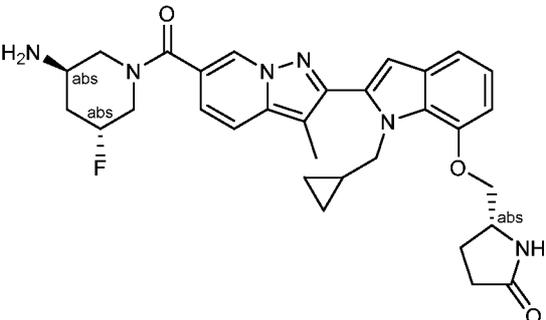
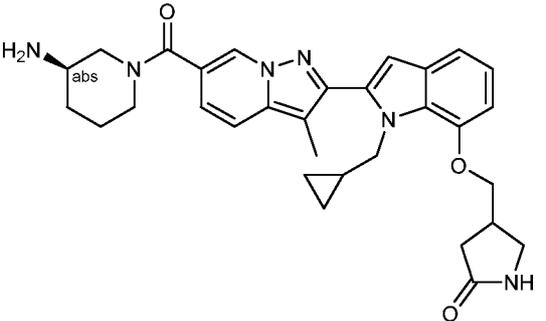
Пример	Структура
	Наименование
	Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC
	(Метод HPLC)

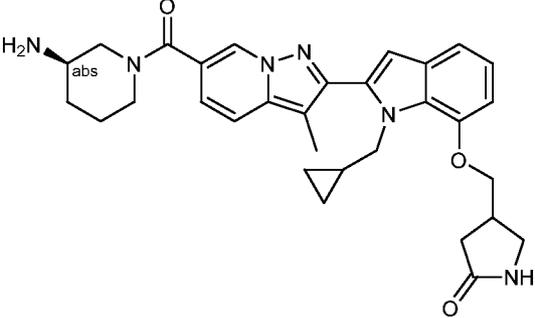
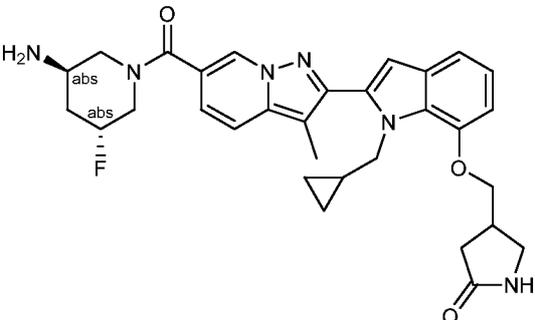
574	 <p>(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 556,3, 1,272 мин (Метод E)</p>
575	 <p>(R)-(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 538,3, 1,278 мин (Метод E)</p>
576	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 555,3, 1,531 мин (Метод E)</p>

577	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 573,2, 1,544 мин (Метод E)</p>
578	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 555,3 ,1,524 мин (Метод E)</p>
579	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)-1-метилпирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 573,2, 1,546 мин (Метод E)</p>

580	 <p>(R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 539,3, 1,384 мин (Метод E)</p>
581	 <p>(2-(7-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 557,2, 1,516 мин (Метод E)</p>
582	 <p>(R)-(2-(7-(2-(4-Амино-1H-пиразол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 553,3, 1,410 мин (Метод E)</p>

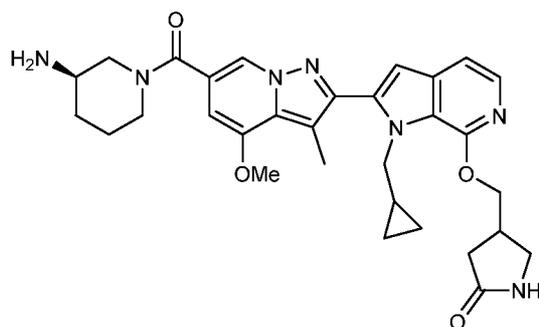
583	 <p>(2-(7-(2-(4-Амино-1Н-пиразол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 571,3, 1,473 мин (Метод E)</p>
584	 <p>(S)-5-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 541,3, 1,402 мин (Метод E)</p>
585	 <p>(S)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 559,3, 1,386 мин (Метод E)</p>

586	 <p>(R)-5-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 541,3, 1,373 мин (Метод E)</p>
587	 <p>(R)-5-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 559,2, 1,388 мин (Метод E)</p>
588	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 541,2, 1,375 мин (Метод E)</p>

589	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 541,3, 1,372 мин (Метод E)</p>
590	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 559,2, 1,382 мин. (Метод E)</p>

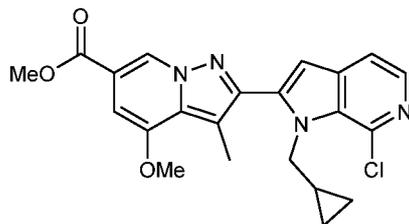
Пример 591

4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)



Промежуточное соединение 591А

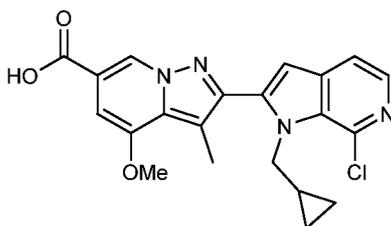
Метил 2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



1-Амино-3-метокси-5-(метоксикарбонил)пиридин-1-ий (2,261 г, 12,34 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (Е)-7-хлор-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиперидина (1,2 г, 4,11 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-20%-ным этилацетатом в н-гексане с получением (820 мг, 47%) метил 2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z: 425,2 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 591В

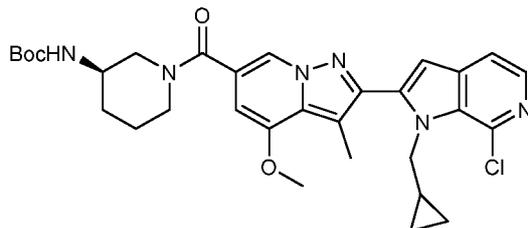
2-(7-Хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 591В (0,62 г, 92%) получали аналогично методике получения соединения по примеру 550А. LC-MS m/z: 411,1 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.82 (s, 1H), 8.02 (d, J=5.5 Гц, 1H), 7.68 (d, J=5.5 Гц, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 4.69 (d, J=7.0 Гц, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.06-1.03 (m, 1H), 0.29-0.22 (m, 2H), -0.02--0.05(m, 2H).

Промежуточное соединение 591С

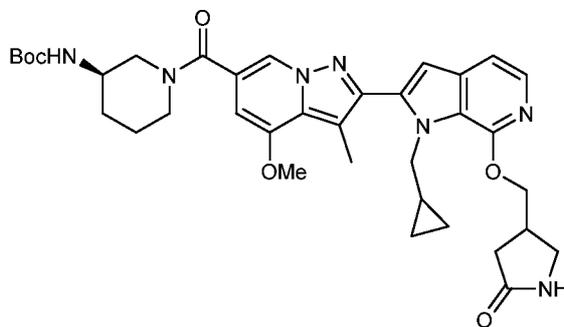
трет-Бутил (R)-(1-(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



трет-Бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамат (175 мг, 0,876 ммоль), HATU (416 мг, 1,095 ммоль), DIPEA (0,383 мл, 2,191 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 2-(7-хлор--1-(циклопропилметил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновой кислоты (300 мг, 0,730 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали с помощью comb флэш-хроматографии (12 г, колонка Redisep® SiO₂, элюируя 0-10%-ным метанолом в дихлорметане с получением *трет*-бутил (R)-(1-(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (380 мг, 88%) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS *m/z*: 593,5 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 591D

трет-Бутил ((3*R*)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат

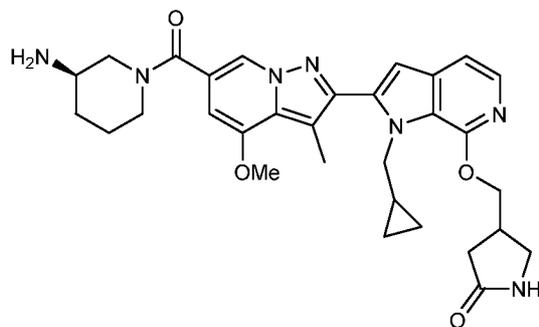


Рацемический 4-(гидроксиметил)пирролидин-2-он (88 мг, 0,674 ммоль), Cs₂CO₃ (412 мг, 1,264 ммоль), S-BINAP (52,5 мг, 0,084 ммоль) и Pd₂(dba)₃ (38,6 мг, 0,042 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил (R)-(1-(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1*H*-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-

а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (250 мг, 0,421 ммоль) в толуоле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 95°C в течение 16 часов, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный таким образом неочищенный продукт очищали с использованием колонки с силикагелем, элюируя 0-8%-ным метанолом в дихлорметане с получением рацемического соединения, которое разделяли с использованием хиральной SFC. Изомер 01: трет-бутил ((3R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (30 мг, 10%); изомер 02: трет-бутил ((3R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (30 мг, 10%). LC-MS m/z: 672,4 [M+H]⁺ (Метод H).

Пример 591

4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)

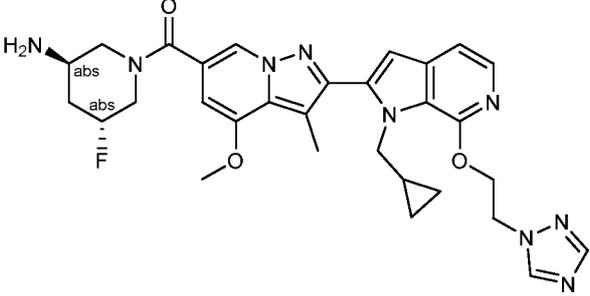


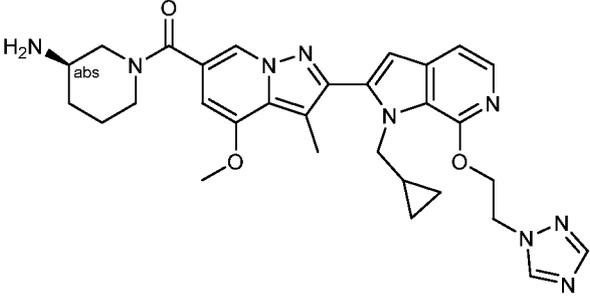
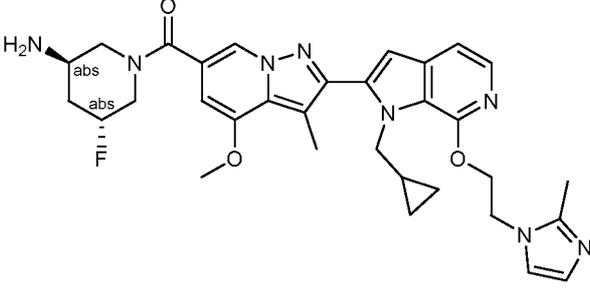
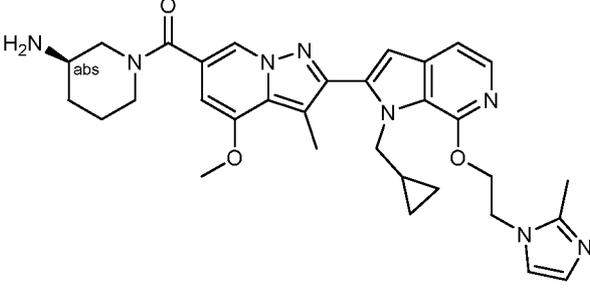
TFA (0,034 мл, 0,447 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил ((3R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (30 мг, 0,045 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, концентрировали и полученный неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS при следующих условиях: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, размер частиц 5 мкм, подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил;

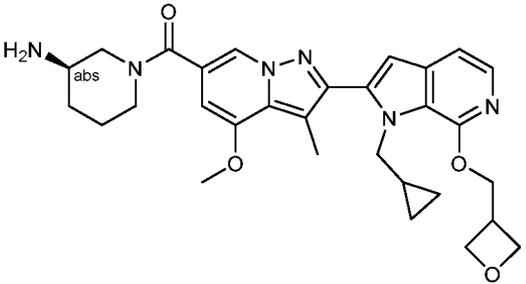
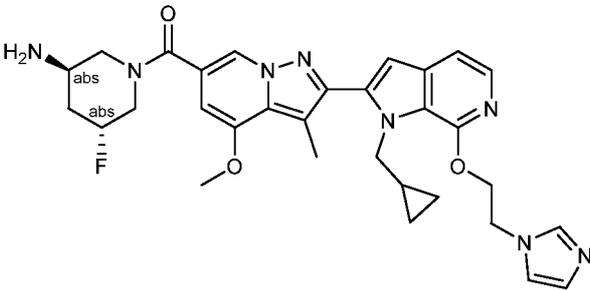
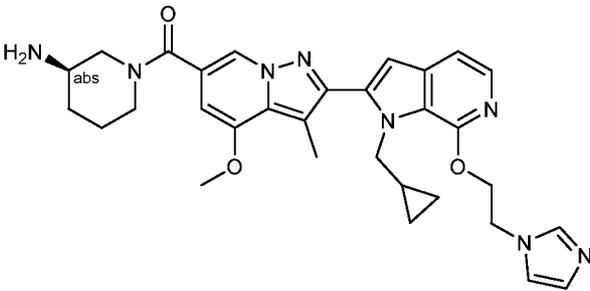
градиент: 12-48% В в течение 25 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 15 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центробежного выпаривания. Затем очищенный продукт разбавляли смесью 1:1 DCM и метанола, обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение как минимум 2 часов. Полученную смесь фильтровали и сушили путем центробежного выпаривания с получением 4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-она (изомер 1) (18,8 мг, 74%). LC-MS m/z: 572,2 [M+H]⁺. Время удерживания: 1,309 мин (Метод E). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 8.40 (s, 1H), 7.69 (d, J=5.4 Гц, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.23 (d, J=5.4 Гц, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.53-4.45 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.49-3.47 (m, 1H), 3.22-3.19 (m, 2H), 3.06-2.95 (m, 3H), 2.80-2.73 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.41-2.35 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.50-1.48 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 1H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.28-0.20 (m, 2H), 0.06-0.01 (m, 2H).

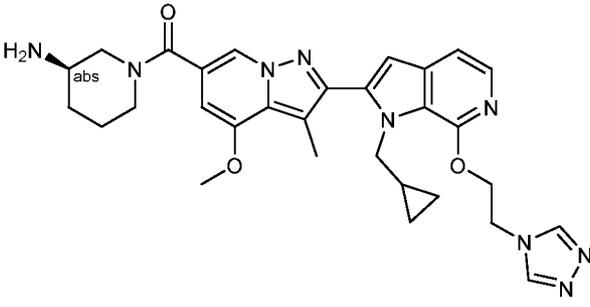
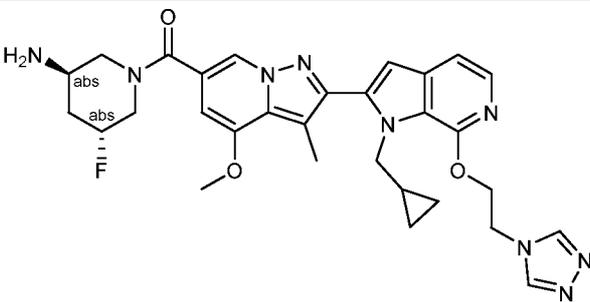
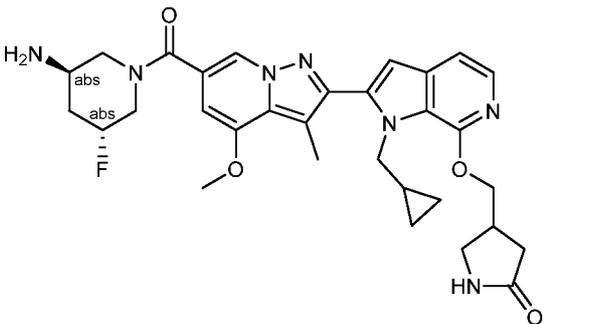
Соединения по примерам 592-608 в таблице 56 получали аналогично методике получения соединения по примеру 591 путем реакции этерификации по Бухвальду промежуточного соединения 591С соответствующими спиртами.

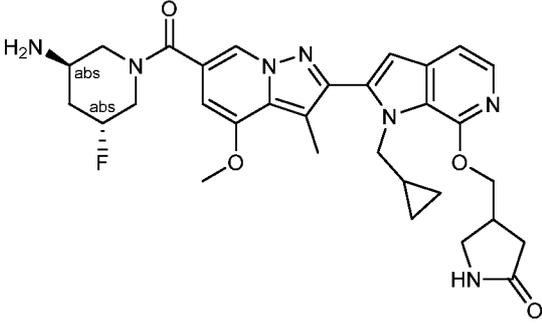
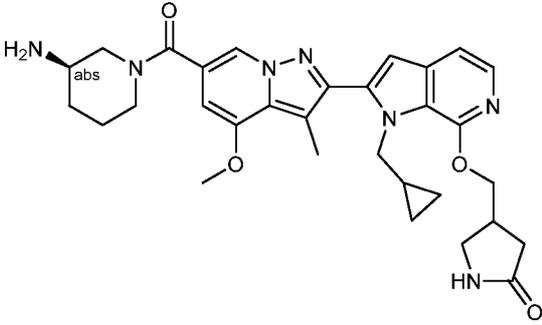
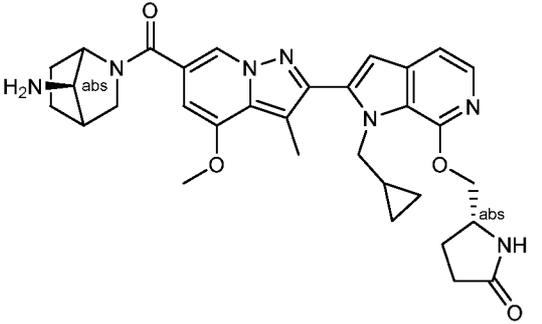
Таблица 56

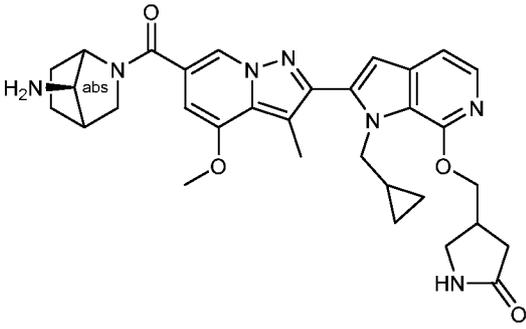
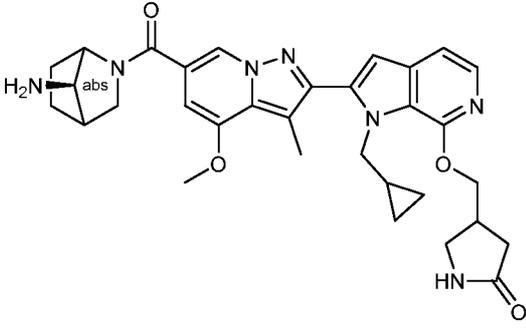
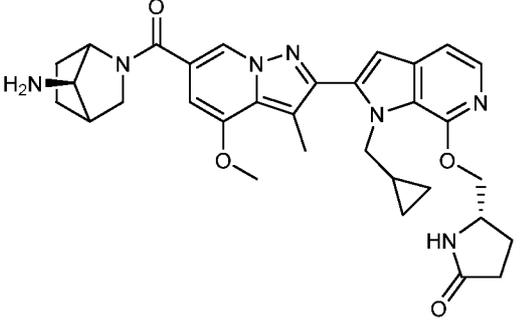
Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
592	 <p data-bbox="327 1792 1324 1937">(2-(7-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p data-bbox="327 1948 1037 1989">Аналитические данные: 588,3, 1,476 мин (Метод E)</p>

593	 <p>(R)-2-(7-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 570,2, 1,405 мин (Метод E)</p>
594	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 601,3, 1,513 мин (Метод E)</p>
595	 <p>(R)-3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 571,3, 1,398 мин (Метод E)</p>

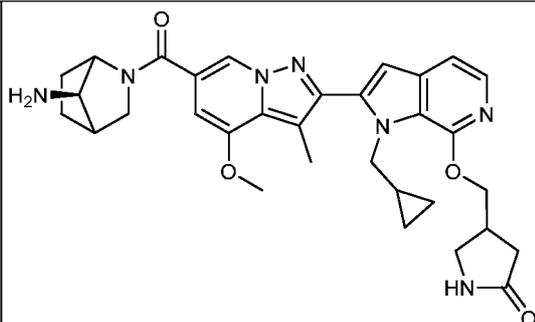
596	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(оксетан-3-илметокси)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 545,3, 0,982 мин (Метод E)</p>
597	 <p>(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 587,3, 1,530 мин (Метод E)</p>
598	 <p>(R)-(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 569,3, 1,467 мин (Метод E)</p>

599	 <p>(R)-2-(7-(2-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 570,3, 1,313 мин (Метод E)</p>
600	 <p>(2-(7-(2-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 588,2, 1,369 мин (Метод E)</p>
601	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 590,3, 1,434 мин (Метод E)</p>

602	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 590,2, 1,436 мин (Метод E)</p>
603	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 572,2, 1,312 мин (Метод E)</p>
604	 <p>(5R)-5-(((2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 584,3, 1,438 мин (Метод E)</p>

605	 <p>4-(((2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 584,3, 8,372 мин (Метод С)</p>
606	 <p>4-(((2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 584,3, 8,335 мин (Метод С)</p>
607	 <p>(5R)-5-(((2-(6-((7S)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он</p> <p>Аналитические данные: 584,4, 1,505 мин (Метод Е)</p>

608

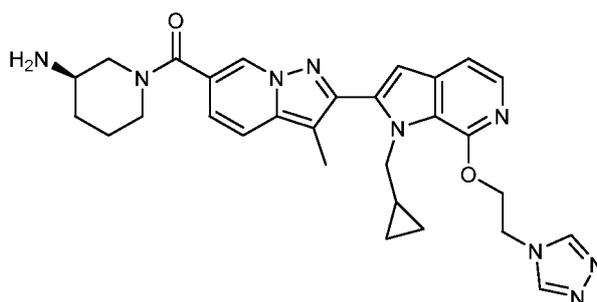


4-(((2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (смесь диастереомеров)

Аналитические данные: 584,3, 1,456 мин (Метод E)

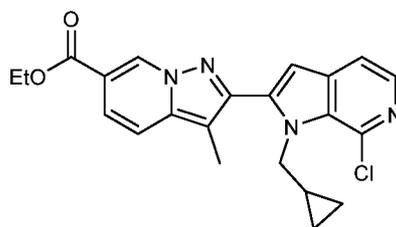
Пример 609

(R)-(2-(7-(2-(4Н-1,2,4-Триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон



Промежуточное соединение 609А

Этил 2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат

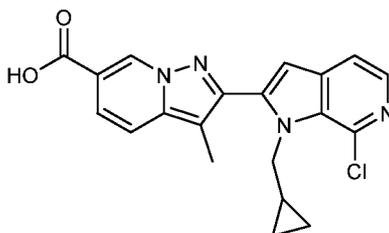


1-Амино-3-(этоксикарбонил)пиридин-1-ий (2,063 г, 12,34 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (E)-7-хлор-1-(циклопропилметил)-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиперидина (1,2 г, 4,11 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 30 часов, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали

этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-20%-ным этилацетатом в гексане с получением этил 2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (1,0 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z: 409,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9.24 (s, 1H), 8.30 (td, J=2.1, 7.9 Гц, 1H), 8.07-7.97 (m, 1H), 7.88 (d, J=9.3 Гц, 1H), 7.71-7.55 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 4.78 (d, J=6.8 Гц, 2H), 4.42-4.31 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.40-1.30 (m, 3H), 1.08-1.03 (m, 1H), 0.40-0.19 (m, 2H), -0.01--0.04 (m, 2H).

Промежуточное соединение 609В

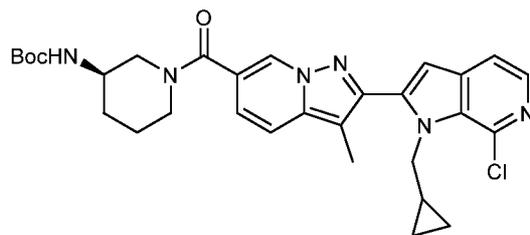
2-(7-Хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота



2-(7-Хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновую кислоту (0,55 г, 82%) получали аналогично методике получения промежуточного соединения 510D в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 381,3 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ ppm: 9.16 (s, 1H), 8.02 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.85 (d, J=9.4 Гц, 1H), 7.69 (d, J=5.3 Гц, 1H), 7.64 (dd, J=1.5, 9.4 Гц, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.77 (d, J=6.8 Гц, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (s, 1H), 1.18-0.96 (m, 1H), 0.25 (br, d, J=7.9 Гц, 2H), -0.01--0.06 (m, 2H).

Промежуточное соединение 609С

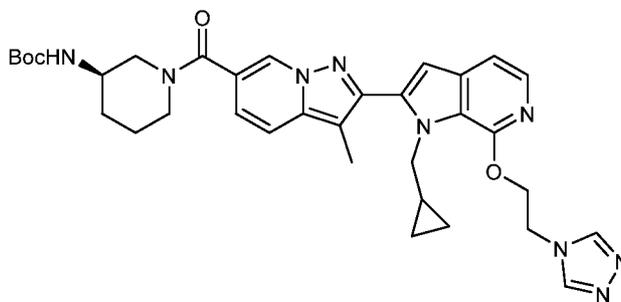
трет-Бутил (R)-(1-(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 609C получали аналогично методике получения промежуточного соединения 386E (200 мг, 90%). LC-MS m/z : 563,3 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 609D

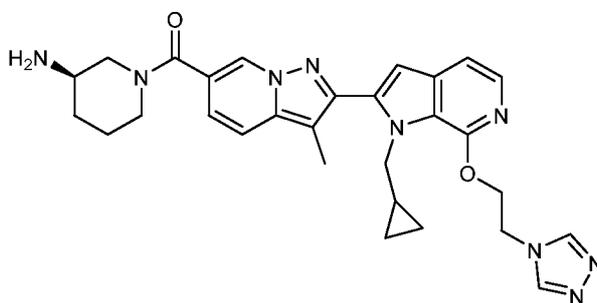
трет-Бутил (R)-(1-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



2-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)этан-1-ол (30,1 мг, 0,266 ммоль), Cs_2CO_3 (174 мг, 0,533 ммоль), S-BINAP (22,12 мг, 0,036 ммоль) и $Pd_2(dba)_3$ (16,26 мг, 0,018 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-(1-(2-(7-хлор-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,178 ммоль) в 1,4-диоксане (3 мл). Реакционную смесь дегазировали аргоном в течение 5 и затем перемешивали при 85°C в течение 16 ч, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный в результате неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем, элюируя 0-8% MeOH в дихлорметане с получением (40 мг, 35%) трет-бутил (R)-(1-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата. LCMS m/z : 640,6 $[M+H]^+$

Пример 609

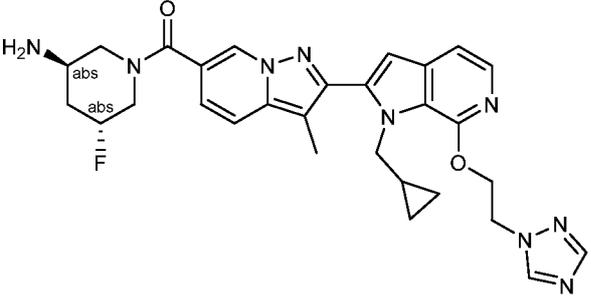
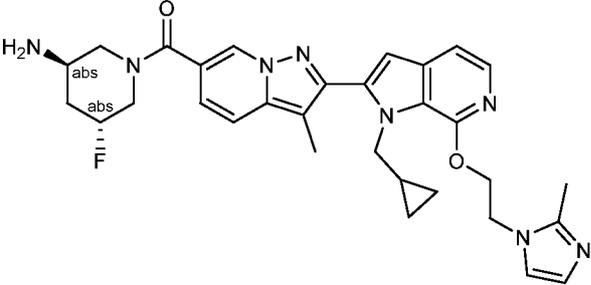
(R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон

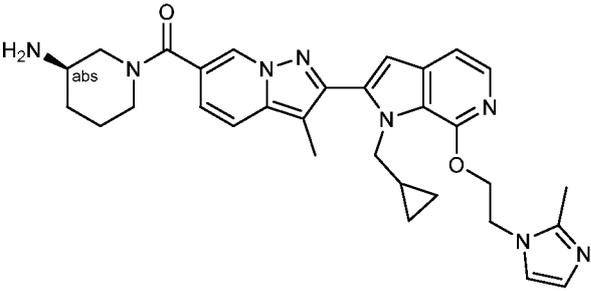
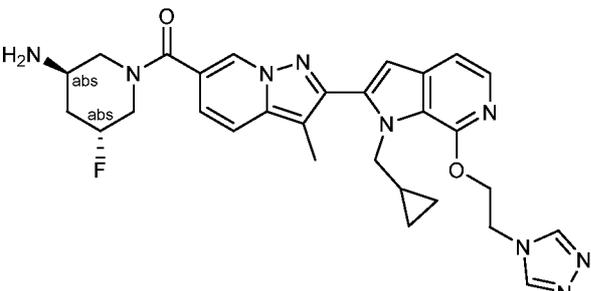
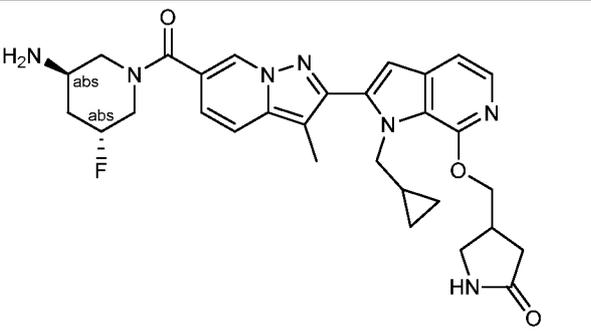


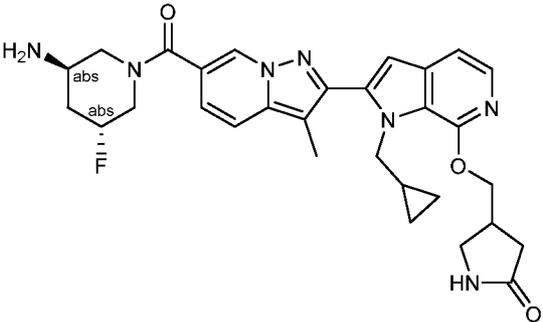
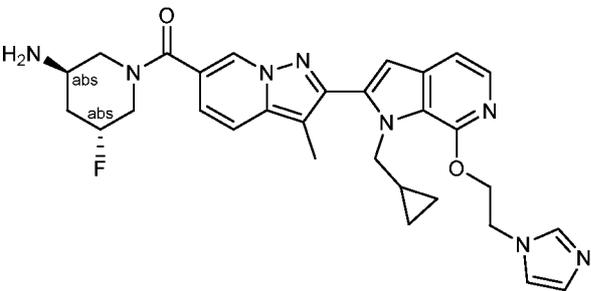
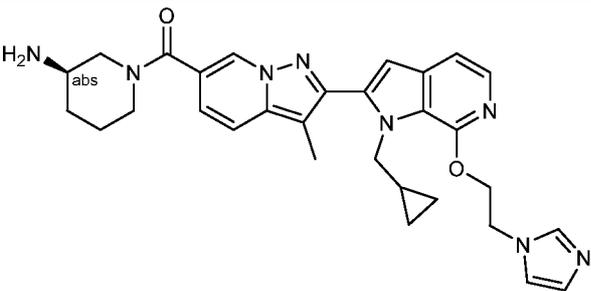
HCl в диоксане (4,0 M) (0,019 мл, 0,625 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору трет-бутил (R)-(1-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамата (40 мг, 0,063 ммоль) в 1,4-диоксане (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали и полученный в результате неочищенный продукт очищали препаративной LC/MS, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 10-30% В в течение 20 минут, затем 5-минутное удерживание при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания. Затем очищенный материал разбавляли смесью 1:1 этилендихлорида и метанола (EDM), обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение как минимум 2 часов. Полученную смесь фильтровали и сушили путем центрифужного выпаривания с получением (R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанона (8,9 мг, 26%). LC-MS m/z: 540,2 [M+H]⁺, время удерживания LCMS 1,195 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8.84 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, *J*=5.4 Гц, 1H), 7.27-7.24 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.85 (br, d, *J*=6.1 Гц, 2H), 4.57 (dd, *J*=3.9, 6.1 Гц, 2H), 4.43-4.41 (m, 2H), 3.29-3.03 (m, 3H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.53-2.53 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.24-1.00 (m, 2H), 0.82-0.80 (m, 1H), 0.17-0.14 (m, 2H), -0.10--0.13 (m, 2H)

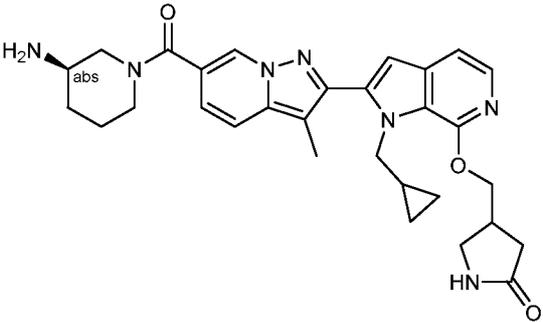
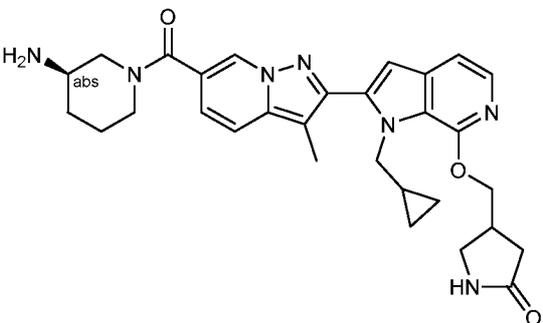
Соединения по примерам с 610 по 619 в таблице 57 получали аналогично методике получения соединения по примеру 610 путем реакции этерификации по Бухвальду промежуточного соединения 609С соответствующими спиртами.

Таблица 57

Пример	Структура Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; время удерживания HPLC (Метод HPLC)
610	 <p>(2-(7-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 558,3, 1,357 мин (Метод E)</p>
611	 <p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокси)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 571,3, 1,398 мин (Метод E)</p>

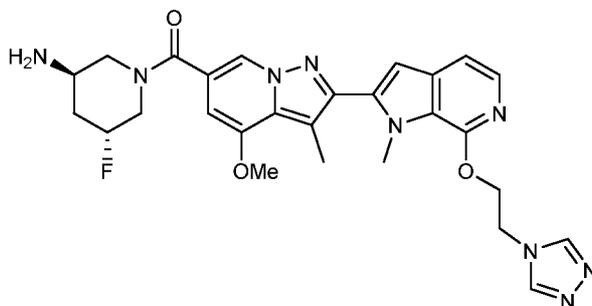
612	 <p>(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-(2-метил-1H-имидазол-1-ил)этокс)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 553,3, 1,337 мин (Метод E)</p>
613	 <p>(2-(7-(2-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)этокс)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 558,2, 1,262 мин (Метод E)</p>
614	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 560,3, 1,340 мин (Метод E)</p>

615	 <p>4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 560,2, 1,329 мин (Метод E)</p>
616	 <p>(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 557,2, 1,414 мин (Метод E)</p>
617	 <p>(R)-(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этоксид)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 539,2, 1,349 мин (Метод E)</p>

618	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 1)</p> <p>Аналитические данные: 542,2, 1,256 мин (Метод E)</p>
619	 <p>4-(((2-(6-((R)-3-Аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он (изомер 2)</p> <p>Аналитические данные: 542,2, 1,255 мин (Метод E)</p>

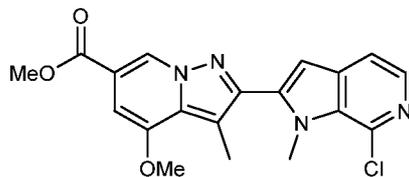
Пример 620

(2-(7-(2-(4Н-1,2,4-Триазол-4-ил)этокси)-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон



Промежуточное соединение 620А

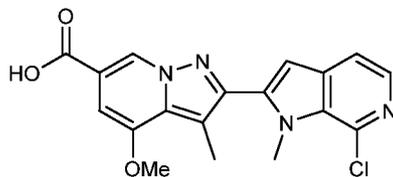
Метил 2-(7-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 1 (4,37 г, 23,84 ммоль) и иодид меди(I) (0,454 г, 2,384 ммоль) добавляли к раствору 7-хлор-1-метил-2-(2-нитропроп-1-ен-1-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиперидина (2 г, 7,95 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов, разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (3×50 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали на колонке с силикагелем, используя 0-30%-ный этилацетат в гексане с получением метил 2-(7-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (1,4 г, 46%) в виде коричневого твердого вещества. LC-MS m/z: 385,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 620В

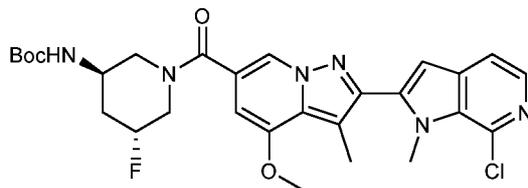
2-(7-Хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота



Промежуточное соединение 620В получали аналогично методике получения промежуточного соединения 519В (600 мг, 45%) в виде грязно-белого твердого вещества. LC-MS m/z: 371,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 620С

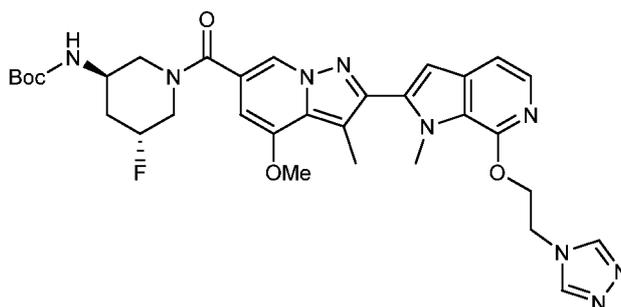
трет-Бутил ((3R,5R)-1-(2-(7-хлор-1-метил-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 620C получали аналогично методике получения промежуточного соединения 519C (600 мг, 78%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 571,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 620D

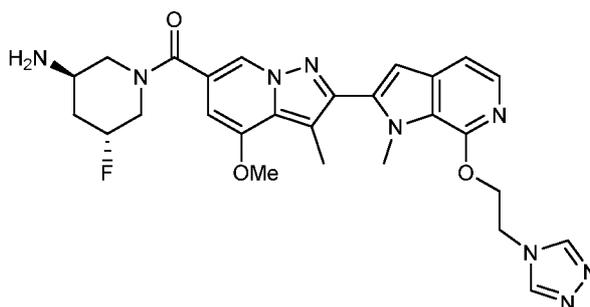
трет-Бутил ((3R,5R)-1-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



Промежуточное соединение 620D получали аналогично методике получения промежуточного соединения 519D (50 мг, 63%) в виде твердого вещества коричневого цвета. LC-MS m/z: 648,3 [M+H]⁺.

Пример 620

(2-(7-(2-(4H-1,2,4-Триазол-4-ил)этокси)-1-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон

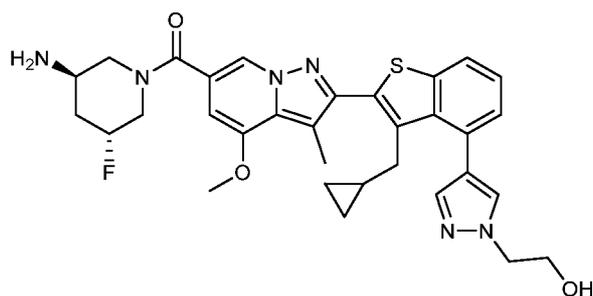


TFA (0,1 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 620D (20 мг, 0,031 ммоль) в дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали с получением неочищенного соединения, которое очищали препаративной LC/MS, используя следующие условия: колонка: Waters XBridge C18, 19×150 мм, размер частиц 5 мкм; подвижная фаза А: 10 mM ацетат аммония; подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: 9-32% В в течение 25 минут,

затем 5-минутная выдержка при 100% В; скорость потока: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили путем центрифужного выпаривания. Затем очищенный продукт разбавляли смесью 1:1 этилендихлорида и метанола (EDM), обрабатывали Si-Pyridine и встряхивали в течение как минимум 2 часов. Полученную смесь фильтровали и сушили путем центробежного выпаривания с получением (2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанона (3,2 мг, %). LC-MS m/z: 548,3 [M+H]⁺; время удерживания LCMS: 1,180 мин [Метод E]

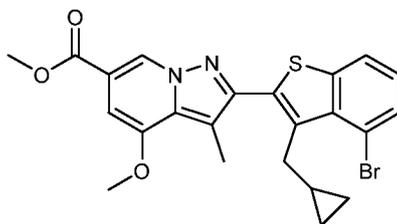
Пример 621

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил) (2-(3-(циклопропилметил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 621A

Метил 2-(4-бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилат

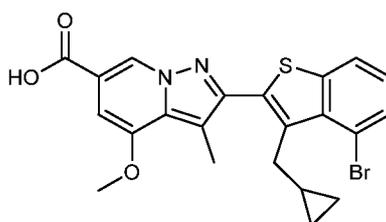


CuI (0,541 г, 2,84 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 62 (1 г, 2,84 ммоль) и промежуточного соединения 1 (1,040 г, 5,68 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч

при 80°C, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и солевым раствором (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали на колонке с силикагелем, используя 50%-ный этилацетат в гексане, с получением метил 2-(4-бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоксилата (500 мг, 36%). LC-MS m/z: 485,3 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 621B

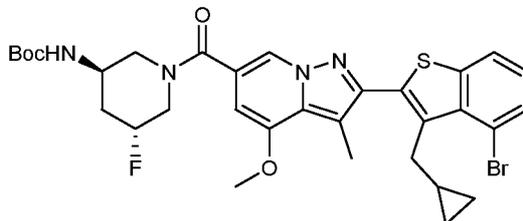
2-(4-Бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновая кислота



Гидроксид лития (74,0 мг, 3,09 ммоль) в воде (1 мл) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 621A (500 мг, 1,030 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяли в воде (15 мл), охлаждали до 0°C и доводили pH до 5 с использованием 1,5 N раствора HCl. Полученные таким образом твердые вещества собирали вакуумной фильтрацией и сушили в вакууме при температуре окружающей среды с получением 2-(4-бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбоновой кислоты (400 мг, 82%). LC-MS m/z: 472,9 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 621C

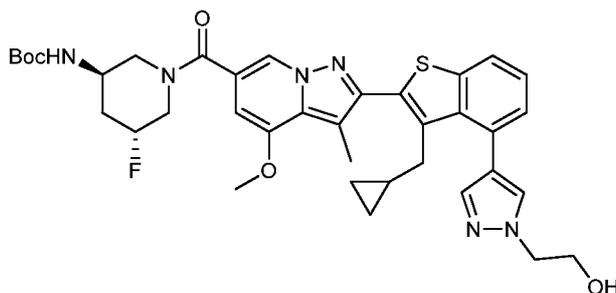
трет-Бутил ((3R,5R)-1-(2-(4-бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



НATU (605 мг, 1,591 ммоль) и DIPEA (0,556 мл, 3,18 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 621B (400 мг, 0,849 ммоль), трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (185 мг, 0,849 ммоль) в DMF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли воду (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении. Полученный таким образом остаток очищали на колонке с силикагелем (градиент этилацетата в гексане) и продукт выделяли при 40%-ном этилацетате в гексане. Собирали необходимые фракции и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением трет-бутил ((3R,5R)-1-(2-(4-бром-3-(циклопропилметил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (400 мг, 70%). LC-MS m/z: 673,1 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 621D

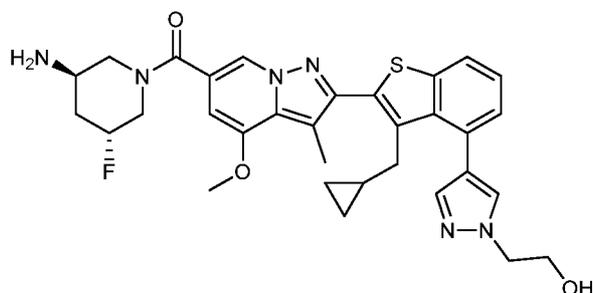
трет-Бутил ((3R,5R)-1-(2-(3-(циклопропилметил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



K_2CO_3 (30,9 мг, 0,223 ммоль) и $PdCl_2(dppf)$ (10,89 мг, 0,015 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 621С (50 мг, 0,074 ммоль) и 2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пиразол-1-ил)этан-1-ола (17,73 мг, 0,074 ммоль) в 1,4-диоксане (2 мл) в атмосфере аргона. Реакционную смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 2 часов, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении, добавляли воду (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении с получением трет-бутил ((3R,5R)-1-(2-(3-(циклопропилметил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (40 мг, 76%). LC-MS m/z: 703,3 $[M+H]^+$.

Пример 621

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил) (2-(3-(циклопропилметил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1Н-пиразол-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиперидин-6-ил)метанол

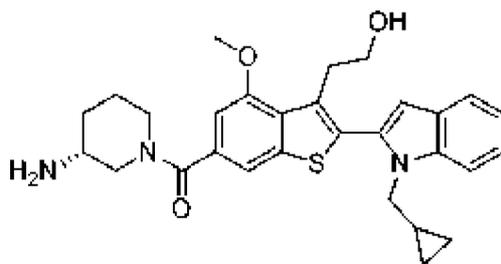


TFA (0,044 мл, 0,569 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 621D (40 мг, 0,057 ммоль) в DCM (2 мл). Реакционную

смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, летучие вещества выпаривали до сухого состояния при пониженном давлении и полученное неочищенное соединение очищали методом HPLC с обращенной фазой с получением ((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(3-(циклометилпропил)-4-(1-(2-гидроксиэтил)-1H-пиразол-4-ил)бензо[b]тиофен-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанона (7,1 мг, 20%). LC-MS m/z: 603,3 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,558 мин (Метод E).

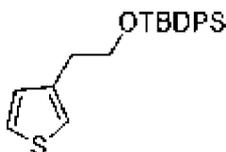
Пример 622

(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 622A

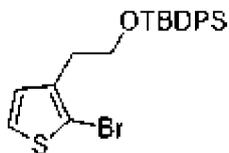
трет-бутилдифенил(2-(тиофен-3-ил)этокси)силан



К перемешиваемому раствору 2-(тиофен-3-ил)этанола (10 г, 78,1 ммоль) в DCM (500 мл) добавляли имидазол (15,9 г, 234,3 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Затем к нему добавляли TBDPSCl (23,5 г, 85,9 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Полученный раствор разбавляли водой (300 мл), затем экстрагировали DCM (2×300 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (27 г, 94,7%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, m/z): 367 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622B

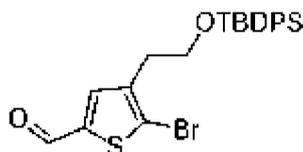
(2-(2-бромтиофен-3-ил)этокси)(трет-бутил)дифенилсилан



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622A (5 г, 13,6 ммоль) в MeCN (100 мл) добавляли NBS (3,6 г, 20,4 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Полученный раствор разбавляли водой (100 мл), затем экстрагировали этилацетатом (2 x 100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир : этилацетат = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,5 г, 90,7%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 445 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622C

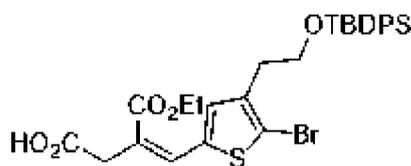
5-бром-4-(2-(трет-бутилдифенилсилилокси)этил)тиофен-2-карбальдегид



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622B (5,5 г, 12,3 ммоль) в THF (50 мл) добавляли nBuLi (1 М в гексане) (18,5 г, 18,4 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч. Затем к реакционной смеси добавляли Et₂NH (1,8 г, 24,6 ммоль) и DMF (1,1 г, 14,8 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Полученный раствор разбавляли NH₄Cl (100 мл, водн.), затем экстрагировали этилацетатом (2x100 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (4,9 г, 84%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 472 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622D

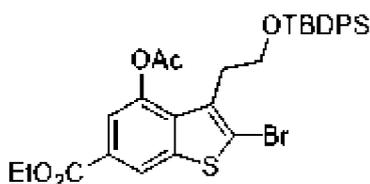
(Z)-4-(5-Бром-4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)тиофен-2-ил)-3-(этоксикарбонил)бут-3-еновая кислота



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622C (4,9 г, 10,4 ммоль) в трет-бутаноле (200 мл) добавляли диэтилбутандиоат (7,2 г, 41,6 ммоль) и *t*-BuOK (1 М в THF) (21 мл, 20,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч в атмосфере азота. LCMS показала завершение реакции, и смесь разбавляли водой (100 мл), затем доводили до pH 6~7 с помощью HCl (2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2x50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 64,5%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *m/z*): 601 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622E

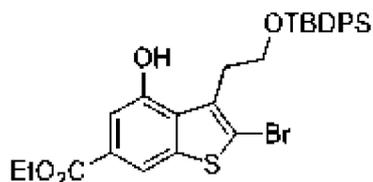
Этил 4-ацетокси-2-бром-3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)бензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622D (4 г, 6,6 ммоль) в Ac₂O (50 мл) добавляли NaOAc (2,4 г, 29,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере азота. LCMS показала завершение реакции и твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,5 г, 60,9%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, *m/z*): 625 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622F

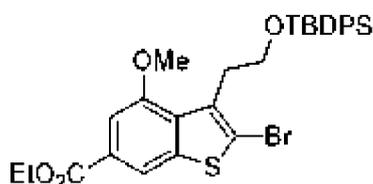
Этил 2-бром-3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-4-гидроксибензо[b]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622E (2,5 г, 4 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли K_2CO_3 (1,1 г, 8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при $70^\circ C$ в течение 1 ч в атмосфере азота. LCMS показала завершение реакции и твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 85,8%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, m/z): 583 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 622G

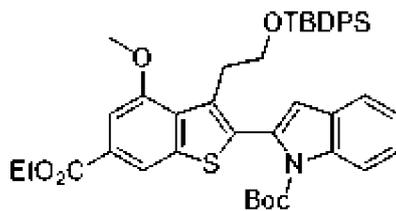
Этил 2-бром-3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622F ATN-81-252615-6 (2 г, 3,4 ммоль) в DMF (30 мл) добавляли K_2CO_3 (1,4 г, 10,2 ммоль) и MeI (719 мг, 5,1 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. LCMS показала завершение реакции и твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир:этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 97,6%) в виде белого твердого вещества. LCMS (ESI, m/z): 597 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 622H

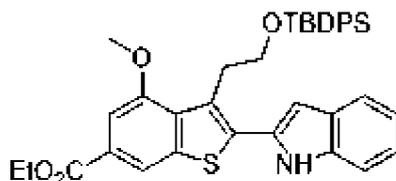
трет-бутил 2-(3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-(этоксикарбонил)-4-метоксибензо[b]тиофен-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622G (150 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (1,5 мл) добавляли 1-(трет-бутоксикарбонил)-1H-индол-2-илбороновую кислоту (130 мг, 0,5 ммоль), Pd(dppf)Cl₂.CH₂Cl₂ (43 мг, 0,05 ммоль) и K₃PO₄ (212 мг, 1 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор разбавляли 50 мл воды, затем экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат = 3:2) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 81,5%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 734 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622I

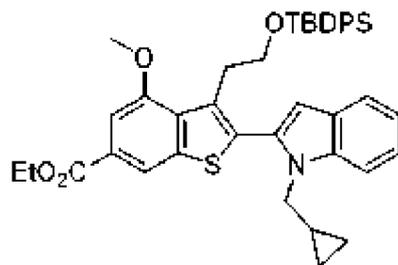
Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1H-индол-2-ил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622H (150 г, 0,20 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли силикагель (1,5 г). Смесь концентрировали в вакууме. Остаток перемешивали при 90°C в течение 2 ч в вакууме. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Смесь фильтровали через слой целита и промывали смесью DCM /MeOH = 15:1 (80 мл). Объединенный органический экстракт концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 85,2%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 634 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622J

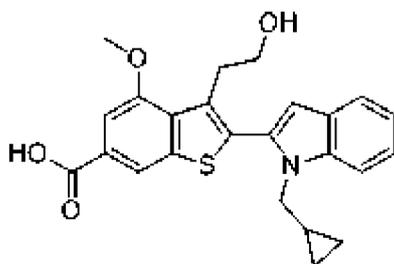
Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622I (110 мг, 0,17 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли бромметилциклопропан (47 мг, 0,35 ммоль) и Cs₂CO₃ (115 мг, 0,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Смесь гасили водой (15 мл), экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали рассолом (2×50 мл) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат=3/1) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 83,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 688 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622K

2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-карбоновая кислота

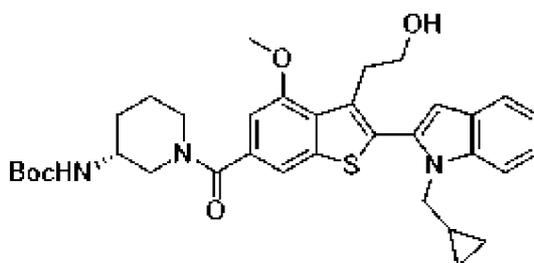


К раствору промежуточного соединения 622J (100 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (4 мл) и воде (1 мл) добавляли NaOH (35 мг, 0,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Значение pH раствора довели до 2~3 с помощью HCl (1M). Остаток очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле C18 (подвижная фаза А: вода (0,5% TFA), подвижная фаза В: ACN; скорость потока: 40 мл/мин; градиент: от 45% В до 50% В за 2,5 мин; 254/210 нм) с

получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 81,9%) в виде желтого масла.
LCMS (ESI, m/z): 422 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 622L

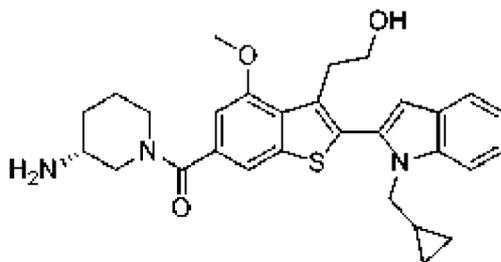
трет-Бутил (R)-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622K (50 мг, 0,12 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли трет-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамат (35 мг, 0,18 ммоль), НАТУ (67,65 мг, 0,18 ммоль) и DIEA (0,06 мл, 0,36 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасили NH₄Cl (насыщенный водный раствор) (10 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое липкое масло очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения (65 мг, 90%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 604 [M+H]⁺.

Пример 622

(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)метанол

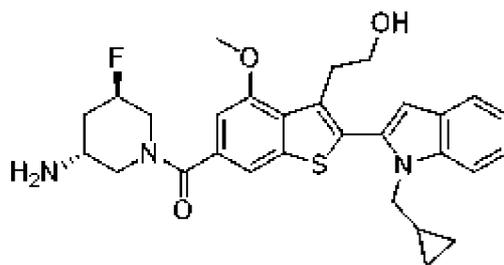


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622L (65 мг, 0,11 ммоль) в DCM (2,5 мл) добавляли TFA (0,7 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию

контролировали с помощью TLC и LCMS. Смесь концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое липкое масло очищали препаративной RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (11,3 мг, 44%) в виде твердого вещества розового цвета. LCMS m/z : 504,3 $[M+H]^+$. Время удерживания LCMS: 1,583 мин. (Метод J). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.12 – 7.84 (m, 3H), 7.68 – 7.54 (m, 3H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.76 – 3.44 (m, 4H), 3.60 (t, $J = 7.6$ Гц, 3H), 3.22 – 3.15 (m, 1H), 3.05 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.08 – 2.00 (m, 1H), 1.81 – 1.71 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 2H), 1.06 – 0.98 (m, 1H), 0.42 – 0.30 (m, 2H), 0.21 – 0.11 (m, 2H).

Пример 623

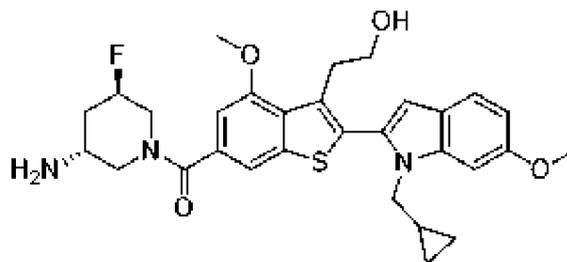
((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)метанон



Соединение по примеру 623 получали аналогично методике получения соединения по примеру 622 из обычного промежуточного соединения 622J. Соединение очищали препаративной RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (22,3 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. LCMS m/z : 522,25 $[M+H]^+$. Время удерживания LCMS: 2,648 мин. (Метод J). 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 8.38 – 8.12 (m, 3H), 7.66 – 7.59 (m, 3H), 7.23 (t, $J = 7.1$ Гц, 1H), 7.11 (t, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.13 – 4.69 (m, 2H), 4.62 (t, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.04 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.63 – 3.54 (m, 2H), 3.44 – 3.36 (m, 2H), 3.24 – 3.92 (m, 2H), 3.04 (t, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.03 – 1.77 (m, 1H), 1.09 – 0.95 (m, 1H), 0.43 – 0.29 (m, 2H), 0.22 – 0.11 (m, 2H).

Пример 624

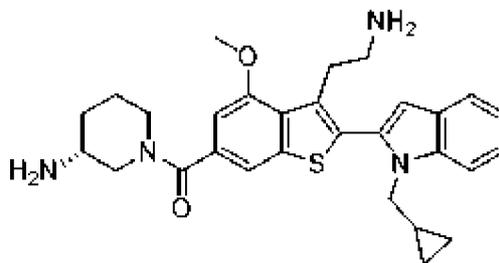
((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)метанон



Соединение по примеру 624 получали аналогично методике получения соединения по примеру 622 из типичного промежуточного соединения 622G. Соединение очищали препаративной RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (10,2 мг, 29,8%) в виде белого твердого вещества. LCMS m/z : 552,25 $[M+H]^+$. Время удерживания LCMS: 2,501 мин. (Метод J). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8.40 – 8.10 (m, 3H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.6$ Гц, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.14 – 4.56 (m, 3H), 4.02 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (t, $J = 8.0$ Гц, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 2H), 3.05 (t, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.08 – 1.81 (m, 1H), 1.08 – 0.96 (m, 1H), 0.41 – 0.31 (m, 2H), 0.22 – 0.12 (m, 2H).

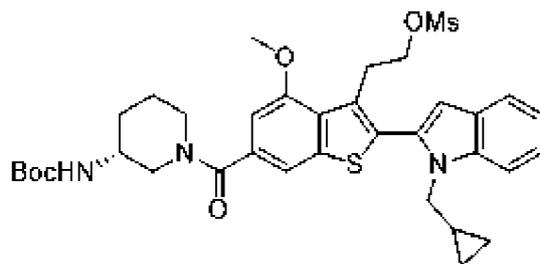
Пример 625

(R)-3-(2-Аминоэтил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-ил(3-аминопиперидин-1-ил)метанон



Промежуточное соединение 625A

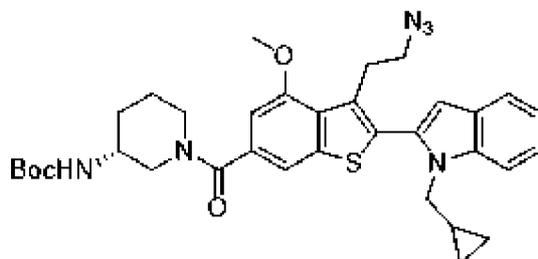
(R)-2-(6-(3-((трет-Бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбонил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензо[b]тиофен-3-ил)этил метансульфонат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 622L (80 мг, 0,13 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TEA (54 мг, 0,53 ммоль) и MsCl (31 мг, 0,27 ммоль) при 0°C. Полученный реакционный раствор перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Затем ее гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл), экстрагировали DCM (2×30 мл). Органический слой промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией (MeOH/DCM = 1/50) с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 86%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, m/z): 682 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 625B

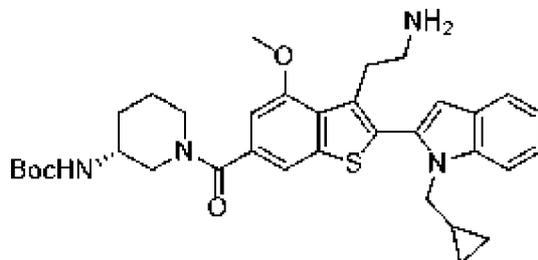
трет-Бутил (R)-(1-(3-(2-азидоэтил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 625A (78 мг, 0,11 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли NaN₃ (18 мг, 0,29 ммоль) при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 5 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (50 мл) и рассолом (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной TLC (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 86%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, m/z): 629 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 625C

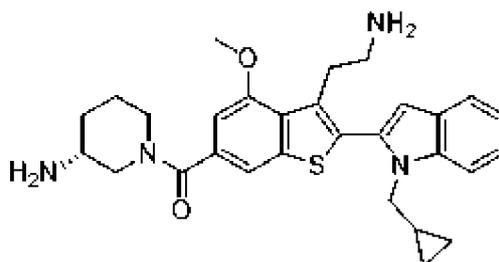
трет-Бутил (R)-(1-(3-(2-аминоэтил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 625B (52 мг, 0,08 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли Pd/C (10 мг) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Раствор фильтровали через слой целита и слой промывали метанолом (50 мл). Фильтрат выпаривали до сухого состояния с получением неочищенного продукта, который очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 60%) в виде бесцветного масла. LCMS (ESI, m/z): 603 [M+H]⁺.

Пример 625

(R)-(3-(2-Аминоэтил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензо[b]тиофен-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон

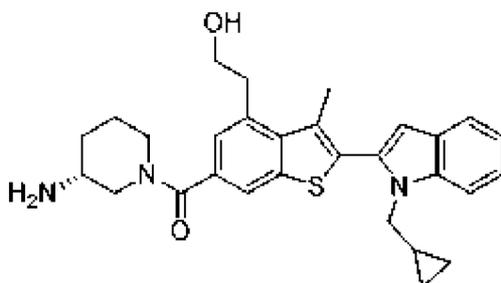


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 625C (30 мг, 0,05 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,6 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакционный раствор концентрировали в вакууме. Полученное оранжевое липкое масло очищали препаративной RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (20,5 мг, 82%) в виде светло-желтого твердого вещества. LCMS m/z: 503,3 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,379 мин. (Метод J).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.08 – 7.90 (m, 3H), 7.87 – 7.77 (m, 3H), 7.71 – 7.62 (m, 3H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.14 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 4.16 – 3.96 (m, 3H), 4.02 (s, 3H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.20 – 3.12 (m, 4H), 3.08 – 2.96 (m, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.04 – 0.96 (m, 1H), 0.42 – 0.33 (m, 2H), 0.20 – 0.14 (m, 2H).

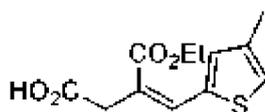
Пример 626

(*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 626А

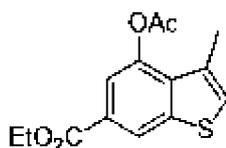
(*Z*)-3-Этоксикарбонил-4-(4-метил-2-тиенил)бут-3-еновая кислота



К перемешиваемому раствору 4-метилтиофен-2-карбальдегида (5 г, 39,63 ммоль) в трет-бутаноле (20 мл) добавляли *t*-BuOK (1 М в THF) (47 мл, 47,55 ммоль) и диэтилбутандиоат (13,8 г, 79,25 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Анализ LCMS показал завершение реакции, и смесь разбавили водой (100 мл), затем доводили до pH 6~7 с помощью HCl (2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2x50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (8 г, 79%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 255 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

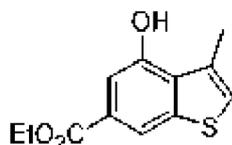
Промежуточное соединение 626В

Этил 4-ацетокси-3-метил-бензотиофен-6-карбоксилат



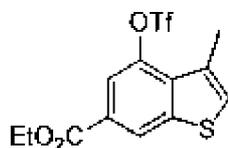
К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626A (8 г, 31,46 ммоль) в уксусном ангидриде (50 мл) порциями добавляли NaOAc (11,6 г, 141,57 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Анализ LCMS показал завершение реакции, и твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (6 г, 68%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 279 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 626C

Этил 4-гидрокси-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626B (6 г, 21,56 ммоль) в этаноле (50 мл) порциями добавляли K₂CO₃ (5,9 г, 43,12 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов. Анализ LCMS показал завершение реакции, и твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 78%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 237 [M+H]⁺.

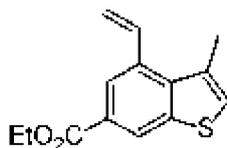
Промежуточное соединение 626D

Этил 3-метил-4-(трифторметилсульфонилокси)бензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626С (4 г, 16,93 ммоль) в DCM (50 мл) порциями добавляли Et₃N (7,1 мл, 50,79 ммоль) и Tf₂O (4,27 мл, 25,39 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (100 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,9 г, 62%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 369 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 626E

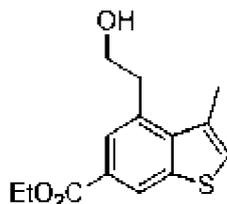
Этил 3-метил-4-винилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626D (3,9 г, 10,59 ммоль) в 1,4-диоксане (80 мл) и воде (16 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (3,3 г, 21,18 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,86 г, 0,74 ммоль) и K₃PO₄ (8,98 г, 42,35 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×200 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,38 г, 91%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 247 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 626F

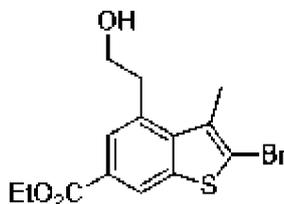
Этил 4-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626E (500 мг, 2,03 ммоль) в THF (10 мл) порциями добавляли NH_3 (1 М в THF) (4 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (3 x 30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, 55%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 626G

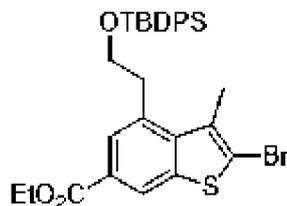
Этил 2-бром-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626F (300 мг, 1,13 ммоль) в хлороформе (10 мл) порциями добавляли Br_2 (190 мг, 1,19 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (20 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 66%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 626H

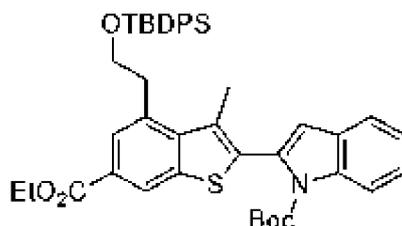
Этил 2-бром-4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626G (260 мг, 0,76 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли порциями имидазол (206 мг, 3,03 ммоль) и TBDPSCI (0,24 мл, 0,91 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 90%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, *m/z*): 581 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 626I

трет-Бутил 2-(4-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-(этоксикарбонил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат

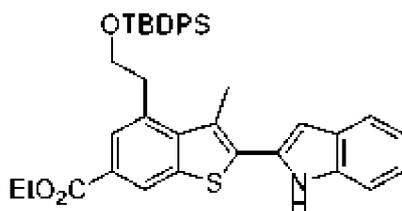


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626H (400 мг, 0,69 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли Pd(PPh₃)₄ (60 мг, 0,05 ммоль), K₃PO₄ (440 мг, 2,06 ммоль) и (1-трет-бутоксинилиндо-2-ил)бороновую кислоту (197 мг, 0,76 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный

продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (490 мг, 99%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 718 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 626J

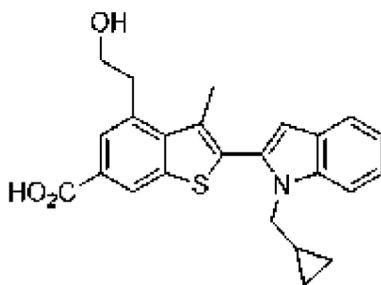
Этил 4-(2-(*tert*-бутилдифенилсилилокси)этил)-2-(1*H*-индол-2-ил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 626I (490 мг, 0,68 ммоль) и силикагель (5 г) растворяли в умеренном DCM. Перед герметичным перемешиванием реагент должен испарить растворитель и прореагировать в условиях вакуума при 90°C на масляной бане. После 30-минутного перемешивания LCMS и TLC показали завершение реакции. Неочищенный продукт окончательно очищали колоночной хроматографией, используя этилацетат в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (420 мг, 97%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 618 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 626K

2-(1-(Циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоновая кислота

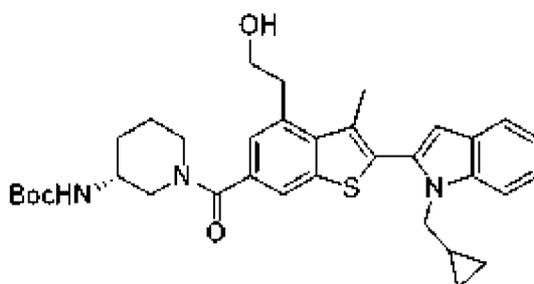


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626J (460 мг, 0,74 ммоль) в DMF (10 мл) добавляли NaN (53 мг, 2,23 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Затем к нему порциями добавляли бромметилциклопропан (150 мг, 1,12 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию

контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (5 мл). Смесь очищали непосредственно колоночной флэш-хроматографией на силикагеле C18 (подвижная фаза А: вода (0,5% TFA), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 100 мл/мин; градиент: от 30% В до 40% В за 2 мин.; УФ: 254/210 нм) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 43%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 406 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 626L

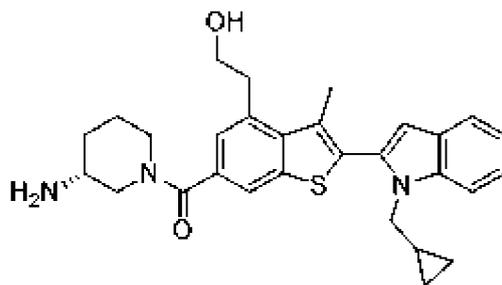
трет-Бутил (R)-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626К (60 мг, 0,15 ммоль) в DMF (1,5 мл) добавляли *трет*-бутил (R)-пиперидин-3-илкарбамат (44 мг, 0,22 ммоль), HATU (84 мг, 0,22 ммоль) и DIEA (0,04 мл, 0,44 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Затем реакцию гасили путем добавления воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×40 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/метанол = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 86%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 588 [M+H]⁺.

Пример 626

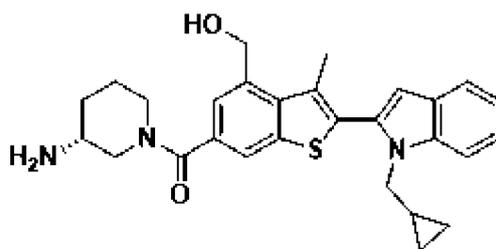
(R)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-4-(2-гидроксиэтил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)метанол



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626L (70 мг, 0,12 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционный раствор концентрировали в вакууме и продукт очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (29,6 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. LCMS m/z : 488,25 $[M+H]^+$. Время удерживания LCMS: 1,736 мин. (Метод J). 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6 + D $_2$ O) δ 7.91 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 7.2$ Гц, 1H), 7.11 (t, $J = 7.5$ Гц, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.34 – 4.16 (m, 1H), 4.00 (t, $J = 6.7$ Гц, 3H), 3.71 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.57 – 3.40 (m, 1H), 3.32 (t, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.28 – 3.11 (m, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.09 – 1.97 (m, 1H), 1.81 – 1.47 (m, 3H), 1.01 – 0.89 (m, 1H), 0.36 – 0.27 (m, 2H), 0.11 – 0.01 (m, 2H).

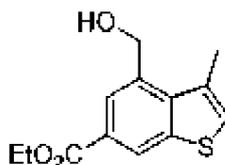
Пример 627

(*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-4-(гидроксиметил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 627A

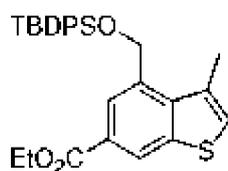
Этил 4-(гидроксиметил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 626D (500 мг, 1,36 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли калий;ацетоксиметил(трифтор)боранид (488 мг, 2,71 ммоль), Pd₂(dba)₃ (124 мг, 0,14 ммоль), Ruphos (126 мг, 0,27 ммоль) и Na₂CO₃ (431 мг, 4,07 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Затем реакцию гасили путем добавления воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, 76%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 251 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 627B

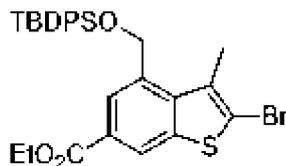
Этил 4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 627A (260 мг, 1,04 ммоль) в DCM (5 мл) порциями добавляли имидазол (282 мг, 4,15 ммоль) и TBDPSCl (0,32 мл, 1,25 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 78%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 489 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 627C

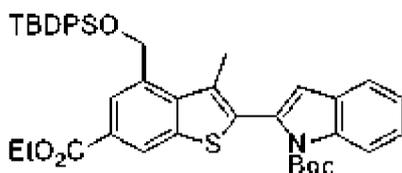
Этил 2-бром-4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 627В (400 мг, 0,82 ммоль) в хлороформе (5 мл) порциями добавляли Br_2 (0,11 мл, 0,9 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, 77%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 567 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 627D

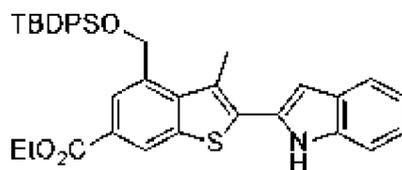
трет-Бутил 2-(4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-6-(этоксикарбонил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-2-ил)-1*H*-индол-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 627С (360 мг, 0,63 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли (1-*трет*-бутоксикарбонил)индол-2-ил)бороновую кислоту (331 мг, 1,27 ммоль), K_3PO_4 (403 мг, 1,9 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (53 мг, 0,06 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 89%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 704 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 627E

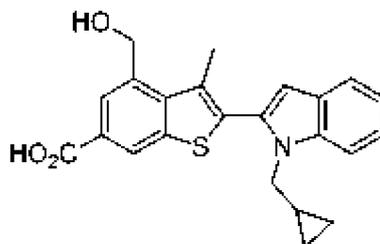
Этил 4-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)-2-(1*H*-индол-2-ил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоксилат



Промежуточное соединение 627D (400 мг, 0,57 ммоль) и силикагель (4 г) растворяли в умеренном количестве DCM. Перед герметичным перемешиванием реагент должен испарить растворитель и прореагировать в условиях вакуума при 90°C на масляной бане. После 30-минутного перемешивания LCMS и TLC показали завершение реакции. Неочищенный продукт окончательно очищали колоночной хроматографией, используя этилацетат в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 72,8%) в виде твердого вещества желтого цвета. LCMS (ESI, m/z): 604 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 627F

2-(1-(Циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-4-(гидроксиметил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбоновая кислота

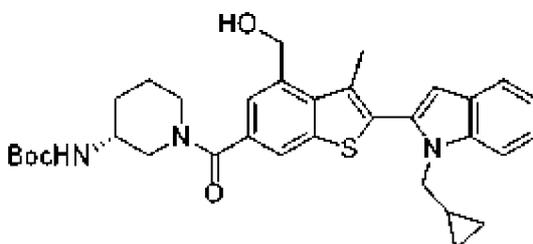


К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 627E (100 мг, 0,17 ммоль) в DMF (3 мл) порциями добавляли NaH (13 мг, 0,33 ммоль) при 0°C и нагревали до комнатной температуры в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем порциями добавляли бромметилциклопропан (44 мг, 0,33 ммоль) при 0°C и нагревали до комнатной температуры в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. LCMS показала отсутствие исходного материала. Затем к смеси по очереди добавляли метанол (1 мл) и NaOH (6 мг, 0,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. TLC показала завершение реакции, и смесь концентрировали для очистки от метанола, затем

доводили pH до 5~6 с помощью соляной кислоты и экстрагировали этилацетатом (2 x 20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/метанол = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, 63,2%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 392 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 627G

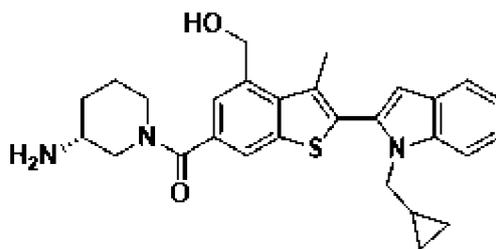
трет-Бутил (*R*)-(1-(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-4-(гидроксиметил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-карбонил)пиперидин-3-ил)карбамат



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 627F (41 мг, 0,10 ммоль) в DMF (3 мл) порциями добавляли NATU (59 мг, 0,16 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем к нему добавляли порциями DIEA (40 мг, 0,31 ммоль) и *трет*-бутил-(*R*)-пиперидин-3-илкарбамат (31 мг, 0,16 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Затем реакцию гасили путем добавления воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/метанол = 30:1) с получением указанного в заголовке соединения (39 мг, 64,9%) в виде светло-желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 574 [M+H]⁺.

Пример 627

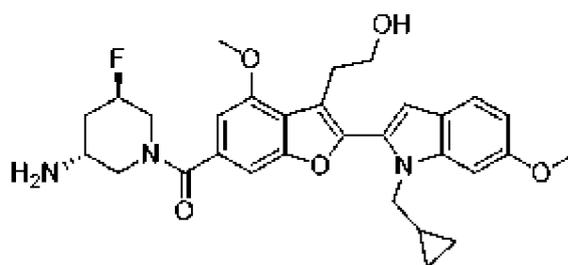
(*R*)-(3-Аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-индол-2-ил)-4-(гидроксиметил)-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)метанол



К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 627G (39 мг, 0,07 ммоль) в DCM (2 мл) порциями добавляли TFA (0,5 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS, и смесь концентрировали в вакууме. Затем добавляли небольшое количество воды, метанола и метоксида натрия при перемешивании в течение 20 мин. TLC and LCMS показали завершение реакции, и продукт очищали с помощью препаративной RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (12,4 мг, 38,4%) в виде белого твердого вещества. LCMS m/z: 474,30 [M+H]⁺. Время удерживания LCMS: 1,737 мин. (Метод J). ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-*d*₄): δ 7.97 (d, *J* = 1.3 Гц, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.9 Гц, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 1H), 7.10 (t, *J* = 7.3 Гц, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.05 (d, *J* = 6.7 Гц, 2H), 3.50 – 3.35 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.25 – 2.16 (m, 1H), 1.88 – 1.68 (m, 3H), 1.11 – 1.01 (m, 1H), 0.41 – 0.32 (m, 2H), 0.11 – 0.04 (m, 2H).

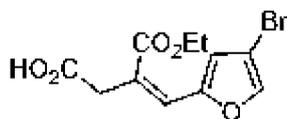
Пример 628

((3*R*,5*R*)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанон



Промежуточное соединение 628А

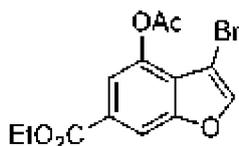
(*Z*)-4-(4-Бромфуран-2-ил)-3-(этоксикарбонил)бут-3-еновая кислота



К раствору 4-бромфуран-2-карбальдегида (5 г, 28,7 ммоль) в *трет*-бутаноле (200 мл) добавляли диэтилбутандиоат (20 г, 114,8 ммоль) и *t*-BuOK (1 М в THF) (57 мл, 57,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Смесь разбавляли водой (150 мл), затем pH довели до 6~7 с помощью HCl (2 М). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2 x 200 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2x300 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (5,2 г, 60%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 303 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 628B

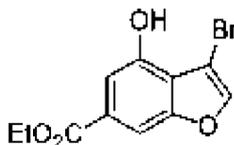
Этил 4-ацетокси-3-бромбензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 628A (5,2 г, 17,1 ммоль) в Ac₂O (60 мл) добавляли NaOAc (6,3 г, 77,4 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (3,4 г, 61%) в виде желтого масла. LCMS (ESI, m/z): 327 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 628C

Этил 3-бром-4-гидроксibenзофуран-6-карбоксилат

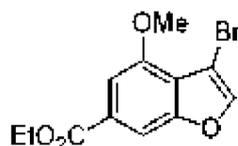


К раствору промежуточного соединения 628B (3,4 г, 10,4 ммоль) в этаноле (50 мл) добавляли K₂CO₃ (2,9 г, 20,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток

очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (2 г, 67%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 285 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 628D

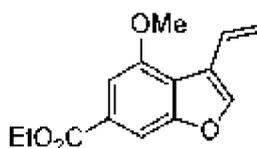
Этил 3-бром-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 628C (2 г, 7 ммоль) в DMF (25 мл) добавляли K₂CO₃ (2,9 г, 21 ммоль) и MeI (1,5 г, 10,5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г, 86%) в виде белого твердого вещества. LC/MS m/z: 299 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 628E

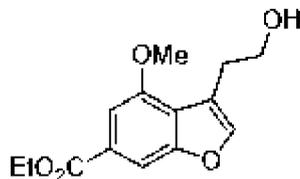
Этил 4-метокси-3-винилбензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 628D (1,8 г, 6 ммоль) в 1,4-диоксане (30 мл) и воде (6 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-винил-1,3,2-диоксаборолан (1,8 г, 12 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (693 мг, 0,6 ммоль) и K₃PO₄ (5,9 г, 24 ммоль) порциями при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×100 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г, 81%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 247 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 628F

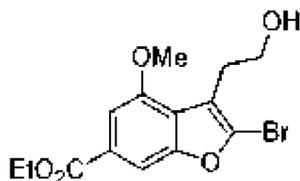
Этил 3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 628E (1,2 г, 4,8 ммоль) в THF (30 мл) порциями добавляли NH_3 (1 М в THF) (5,7 мл, 5,7 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем к нему по каплям добавляли H_2O_2 (30%) (3 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления Na_2SO_3 (водн.) (40 мл) при 0°C и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали NaOH (1 М) (50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (700 мг, 55%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z : 265 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 628G

Этил 2-бром-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат

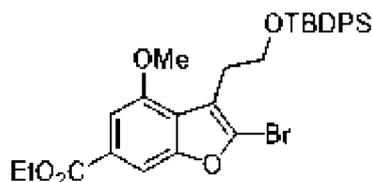


К раствору промежуточного соединения 628F (700 мг, 2,6 ммоль) в хлороформе (10 мл) порциями добавляли Br_2 (437 мг, 2,7 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (2×50 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 67%) в виде желтого масла. LC/MS m/z : 343 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 628H

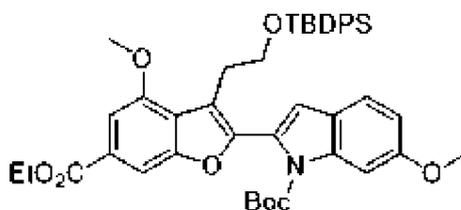
Этил 2-бром-3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 628G (600 мг, 1,7 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли порциями имидазол (578 мг, 8,5 ммоль) и TBDPSCl (560 мг, 2 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали с помощью TLC и LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (950 мг, 96%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z : 581 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 628I

трет-Бутил 2-(3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-6-(этоксикарбонил)-4-метоксибензофуран-2-ил)-6-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилат

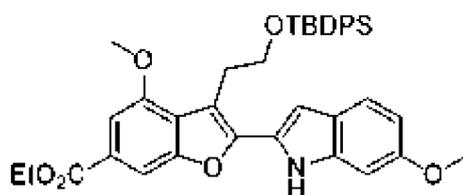


К раствору промежуточного соединения 628H (150 мг, 0,26 ммоль) в THF (2 мл) и воде (1 мл) добавляли (1-*трет*-бутоксикарбонил-6-метокси-индол-2-ил)бороновую кислоту (90 мг, 0,31 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (29 мг, 0,03 ммоль) и Na₂CO₃ (54 мг, 0,52 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакцию

контролировали с помощью LCMS. Реакцию экстрагировали этилацетатом (3×1 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (3 мл) и рассолом (3 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (165 мг, 85%) в виде белого твердого вещества. LC/MS m/z : 748 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 628J

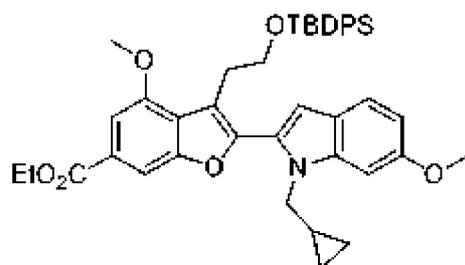
Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-4-метокси-2-(6-метокси-1*H*-индол-2-ил)бензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 628I (180 мг, 0,24 ммоль) в DCM добавляли силикагель (2 г) и равномерно перемешивали. Затем DCM удаляли в вакууме. Полученную твердую смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. LC/MS m/z : 648 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 628K

Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат

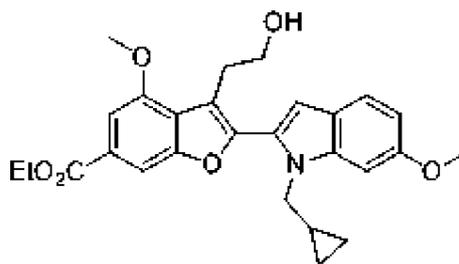


К раствору промежуточного соединения 628J (70 мг, 0,11 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли порциями NaH (8 мг, 0,22 ммоль) при 0°C. Полученную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли бромметилциклопропан (21 мг, 0,16 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (30 мл) и рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения (75 мг, 97%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z : 702 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 628L

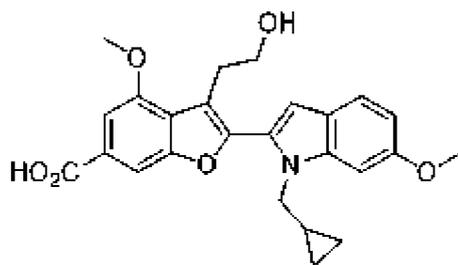
Этил 2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 628K (75 мг, 0,11 ммоль) в THF (2 мл) добавляли 1 М TBAF в THF (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. LC/MS m/z : 464 $[M+H]^+$

Промежуточное соединение 628M

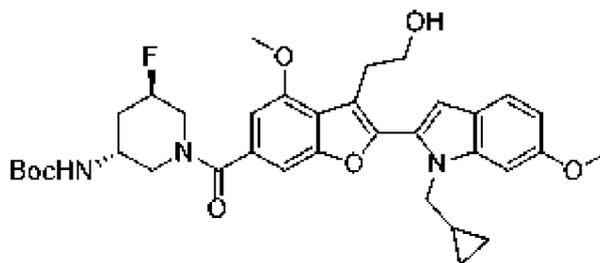
2-(1-(Циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения 628L (93 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли раствор NaOH (80 мг, 2,01 ммоль) в воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (5 мл), доводили до pH 6~7 с помощью 1M HCl (0,7 мл), экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (78 мг, 90%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 436 [M+H]⁺

Промежуточное соединение 628N

трет-Бутил ((3*R*,5*R*)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

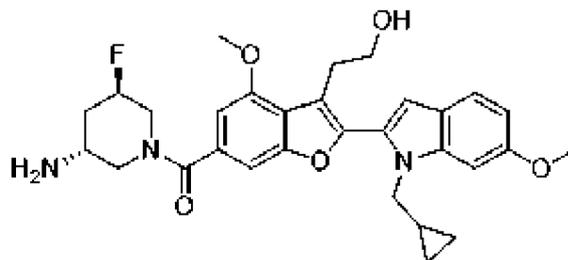


К раствору промежуточного соединения 628M (45 мг, 0,10 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли HATU (58 мг, 0,16 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Затем к указанной выше смеси добавляли DIEA (0,05 мл, 0,31 ммоль) и *трет*-бутил ((3*R*,5*R*)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат (27 мг, 0,12 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (5 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (10 мл) и рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный

продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 1:2) с получением указанного в заголовке соединения (45 мг, 71%) в виде желтого масла. LC/MS m/z : 636 $[M+H]^+$

Пример 628

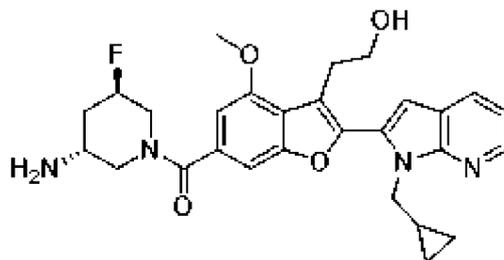
((3*R*,5*R*)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метокси-1*H*-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанон



К раствору промежуточного соединения 628N (45 мг, 0,07 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали препаративной хроматографией с получением указанного в заголовке соединения (13,5 мг, 36%). LC-MS m/z : 536,2 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 2,528 мин. (Метод К). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6) δ ppm 8.23 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 7.03 (t, $J = 7.9$ Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.08 - 4.86 (m, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 2H), 4.34 (d, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (t, $J = 12.0$ Гц, 2H), 3.49 - 3.27 (m, 4H), 2.95 (t, $J = 12.0$ Гц, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 1H), 1.08 - 0.98 (m, 1H), 0.33 - 0.21 (m, 2H), 0.12 - 0.04 (m, 2H).

Пример 629

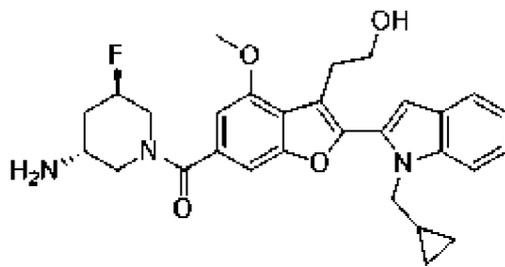
((3*R*,5*R*)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанон



Соединение по примеру 629 получали аналогично методу получения соединения по примеру 628 из обычного промежуточного соединения 628Н. Соединение очищали препаративной RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (31,2 мг, 51%). LC-MS m/z: 507,3 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,217 мин. (Метод К). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.35 – 8.34 (m, 1H), 8.15 – 8.12 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.18 – 4.64 (m, 2H), 4.30 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 3.93 (s, 4H), 3.75 – 3.72 (m, 2H), 3.42 – 3.34 (m, 2H), 3.03 – 3.00 (m, 3H), 2.49 – 2.37 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.09 – 1.05 (m, 1H), 0.33 – 0.29 (m, 2H), 0.20 – 0.16 (m, 2H).

Пример 630

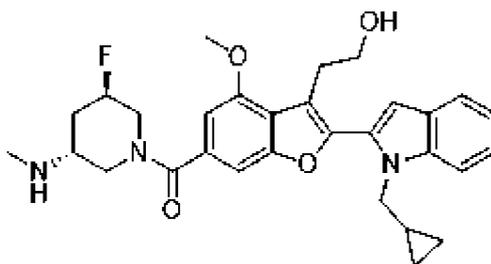
((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанол



Соединение по примеру 630 получали аналогично методу получения соединения по примеру 628 из общего промежуточного соединения 628Н. Соединение очищали препаративной RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (7,7 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z: 506,2 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 2,119 мин. (Метод К). ¹H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 7.63 (d, J = 7.6 Гц, 2H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.13 – 7.11 (m, 1H), 7.09 – 6.97 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.78 – 4.72 (m, 2H), 4.63 – 4.37 (m, 1H), 4.20 (d, J = 6.8 Гц, 2H), 3.95 (s, 4H), 3.77 – 3.72 (m, 2H), 3.01 – 2.67 (m, 5H), 2.14 – 1.95 (m, 3H), 1.64 – 1.37 (m, 1H), 1.12 – 1.07 (m, 1H), 0.37 – 0.33 (m, 2H), 0.20 – 0.16 (m, 2H).

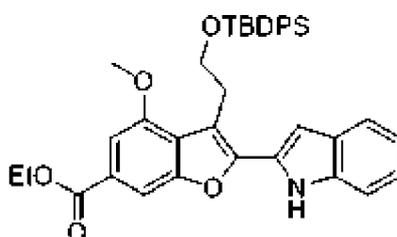
Пример 631

(2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)((3R,5R)-3-фтор-5-(метиламино)пиперидин-1-ил)метанол



Промежуточное соединение 631А

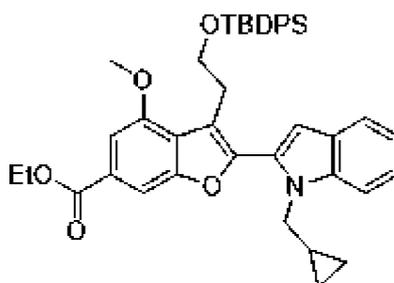
Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 628H (142 мг, 0,48 ммоль) и 2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (175 мг, 0,72 ммоль) в THF (7 мл) и воде (1,5 мл) добавляли Na_2CO_3 (126 мг, 1,19 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (20 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 18 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (210 мг, 71%) в виде желтого масла. LC/MS m/z : 618 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 631В

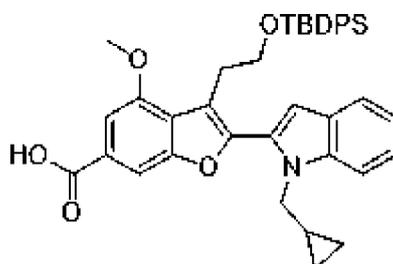
Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 631A (210 мг, 0,34 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли Cs₂CO₃ (223 мг, 0,68 ммоль) и (бромметил)циклопропан (69 мг, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Смесь очищали колоночной флэш-хроматографией на силикагеле C18 с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 96%) в виде желтого масла. LC/MS m/z: 672 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 631C

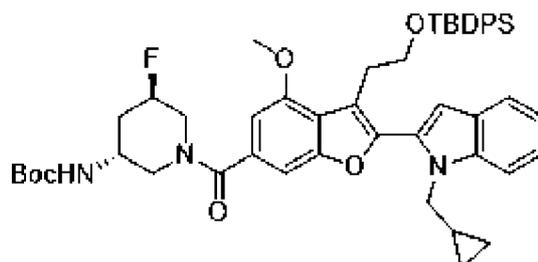
3-(2-((трет-Бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения 631B (220 мг, 0,33 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (0,20 мл) добавляли NaOH (39 мг, 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученный раствор доводили до pH 6-7 с помощью 1 M HCl. Смесь экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1) (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 94%) в виде желтого масла. LC/MS m/z: 644 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 631D

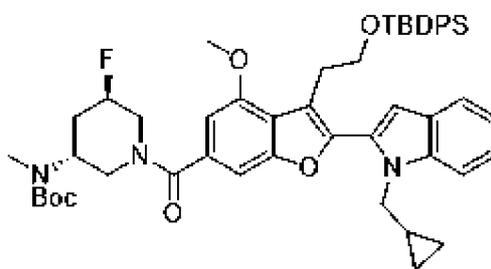
трет-Бутил ((3R,5R)-1-(3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



К раствору промежуточного соединения 631C (200 мг, 0,31 ммоль) и DIEA (0,16 мл, 0,93 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли HATU (177 мг, 0,47 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Затем полученную выше смесь добавляли по каплям в раствор трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамата (67,8 мг, 0,31 ммоль) в DMF (1 мл) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Затем реакцию гасили путем добавления воды (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл) и рассолом (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (180 мг, 69%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 844 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 631E

трет-Бутил ((3R,5R)-1-(3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)(метил)карбамат

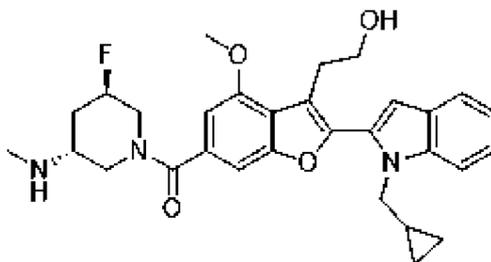


К раствору промежуточного соединения 631D (110 мг, 0,13 ммоль) в DMF (3 мл) порциями добавляли NaH (10 мг, 0,39 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. К вышеуказанной смеси по каплям добавляли MeI (0,01 мл, 0,20 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакцию гасили путем добавления воды (10 мл), экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×10 мл) и рассолом (2×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной

хроматографией (этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 90%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z : 858 $[M+H]^+$.

Пример 631

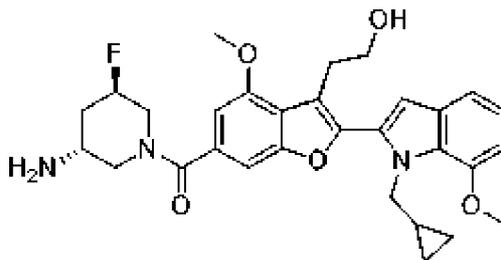
(2-(1-(Циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)((3R,5R)-3-фтор-5-(метиламино)пиперидин-1-ил)метанон



К раствору промежуточного соединения 631E (100 мг, 0,13 ммоль) в THF (2 мл) добавляли HF-Пу (13 мг, 0,13 ммоль) при 0°C. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный в результате неочищенный продукт очищали с помощью RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (33,9 мг, 50%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z : 520 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,640 мин. (Метод К). ^1H ЯМР (400 МГц, Мэтанол- d_4) δ ppm 7.64 (s, 1H), 7.53 (d, $J = 8$ Гц, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.14 – 7.1 (m, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.07 – 4.88 (m, 2H), 4.24 (d, $J = 6.8$ Гц, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.94 – 3.9 (m, 2H), 3.63 – 3.50 (m, 2H), 3.18 – 3.15 (m, 2H), 3.15 – 3.01 (m, 1H), 2.88 – 2.83 (m, 3H), 2.65 (s, 1H), 2.00 – 1.16 (m, 1H), 1.17 – 1.14 (m, 1H), 0.42 – 0.38 (m, 2H), 0.19 – 0.16 (m, 2H).

Пример 632

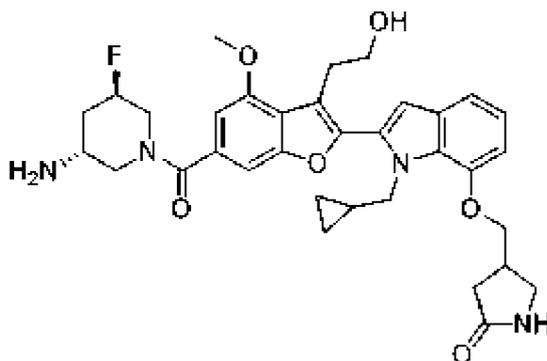
((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-метокси-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанон



Соединение по примеру 632 получали аналогично методике получения соединения по примеру 628 из типичного промежуточного соединения 628Н. Соединение очищали RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (18,9 мг, 50%). LC-MS m/z: 536,2 [M+H]⁺. Время удерживания LC-MS: 1,622 мин. (Метод К). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.23 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 7.03 (t, *J* = 7.9 Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Гц, 1H), 5.08 - 4.86 (m, 1H), 4.82 - 4.65 (m, 2H), 4.34 (d, *J* = 7.0 Гц, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 12.0 Гц, 2H), 3.49 - 3.27 (m, 4H), 2.95 (t, *J* = 12.0 Гц, 2H), 2.45 - 2.31 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 1H), 1.08 - 0.98 (m, 1H), 0.33 - 0.21 (m, 2H), 0.12 - 0.04 (m, 2H)

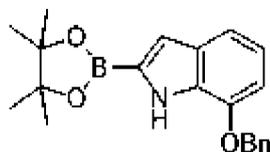
Пример 633

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он



Промежуточное соединение 633А

7-(Бензилокси)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол

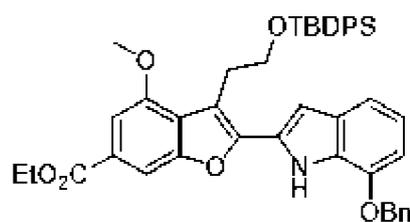


К раствору 7-(бензилокси)-1H-индола (500 мг, 2,24 ммоль) в гексане (20 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (28 мг, 0,22 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (514 мг, 2,02 ммоль), 4,4-ди-трет-бутил-2,2-дипиридил (29 мг, 0,11 ммоль) и бис(1,5-циклооктадиен)ди-μ-метоксидиридий(I) (73 мг, 0,11 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с

помощью LCMS. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (400 мг, 51%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 350 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 633B

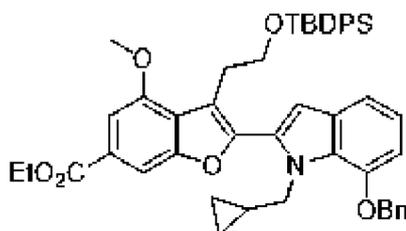
Этил 2-(7-(бензилокси)-1H-индол-2-ил)-3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 633A (400 мг, 1,14 ммоль) в THF (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли промежуточное соединение 628H (793 мг, 1,37 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (127 мг, 0,11 г. ммоль) и Na₂CO₃ (242 мг, 2,28 ммоль) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Затем реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл), промывали рассолом (10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, 98%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 724 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 633C

Этил 2-(7-(бензилокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат

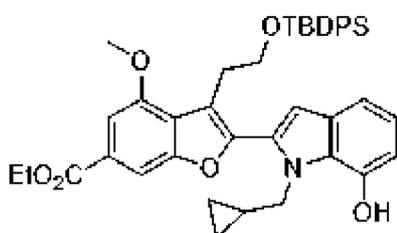


К раствору промежуточного соединения 633B (650 мг, 0,89 ммоль) в DMF (8 мл) добавляли (бромметил)циклопропан (180 мг, 1,33 ммоль) и Cs₂CO₃ (870 мг, 2,67

ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Затем реакцию гасили путем добавления воды (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (30 мл), промывали водой (2×30 мл) и рассолом (2×30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (623 мг, 90%) в виде твердого вещества светло-желтого цвета. LC/MS m/z: 778 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 633D

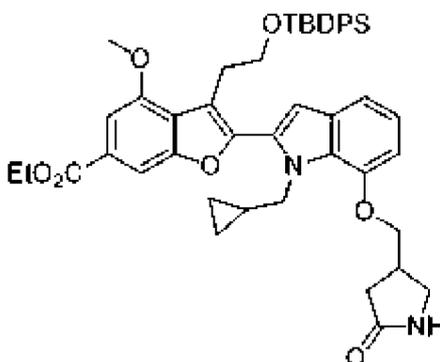
Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-7-гидрокси-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 633C (623 мг, 0,80 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли Pd/C (125 мг) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали и растворитель выпаривали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (петролейный эфир/этилацетат = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения (396 мг, 72%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 688 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 633E

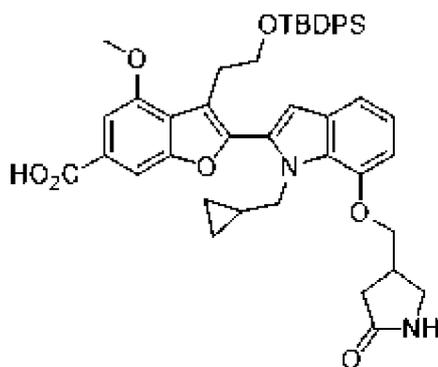
Этил 3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбоксилат



К раствору промежуточного соединения 633D (180 мг, 0,26 ммоль) в ацетоне (3 мл) добавляли 4-(бромметил)пирролидин-2-он (93 мг, 0,52 ммоль) и Cs₂CO₃ (256 мг, 0,78 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 64%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 785 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 633F

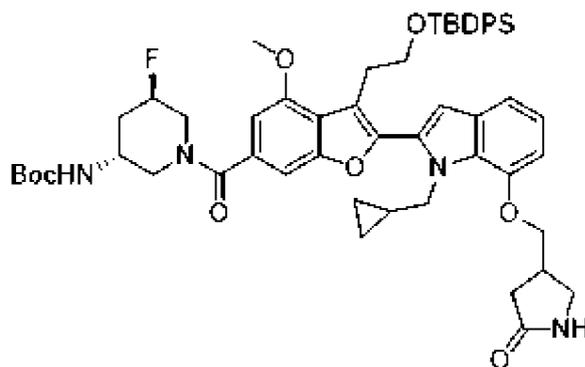
3-(2-((Трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбоновая кислота



К раствору промежуточного соединения 633E (125 мг, 0,16 ммоль) в THF (1,2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли LiOH (11 мг, 0,48 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Полученный раствор доводили до pH 5-6 с помощью HCl (1 M). Смесь экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1) (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 91%) в виде желтого масла. LC/MS m/z: 757 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 633G

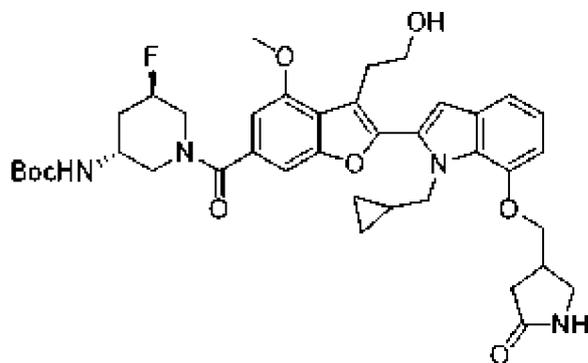
трет-Бутил ((3R,5R)-1-(3-(2-((трет-бутилдифенилсилил)окси)этил)-2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-4-метоксибензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат



К раствору промежуточного соединения 633F (110 мг, 0,14 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли NATU (94 мг, 0,25 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. К вышеуказанной смеси добавляли DIEA (0,1 мл, 0,57 ммоль) и трет-бутил ((3R,5R)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат (47 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Затем реакцию гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой (2×20 мл) и рассолом (2×20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 15:1) с получением указанного в заголовке соединения (127 мг, 95%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z: 957 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 633H

трет-Бутил ((3R,5R)-1-(2-(1-(циклопропилметил)-7-((5-оксопирролидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-карбонил)-5-фторпиперидин-3-ил)карбамат

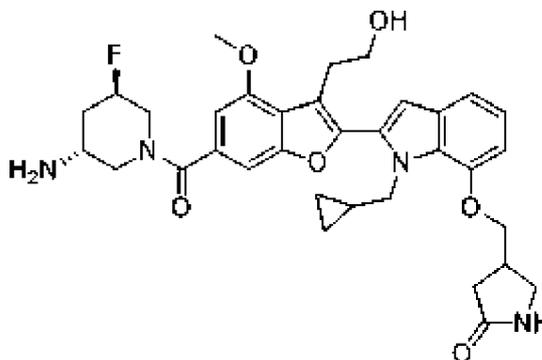


К раствору промежуточного соединения 633G (127 мг, 0,13 ммоль) в THF (1 мл) добавляли TBAF (1 М в THF) (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью LCMS.

Затем реакцию гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (10 мл), промывали водой (5×10 мл) и рассолом (5×10 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения (76 мг, 81%) в виде твердого вещества желтого цвета. LC/MS m/z : 719 $[M+H]^+$.

Пример 633

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он

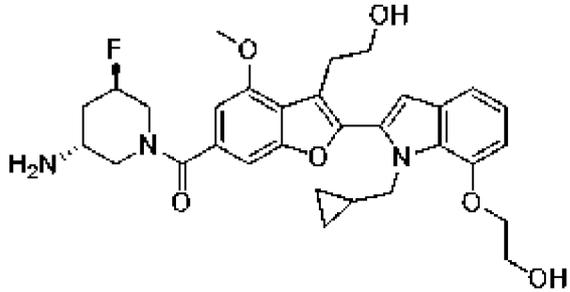


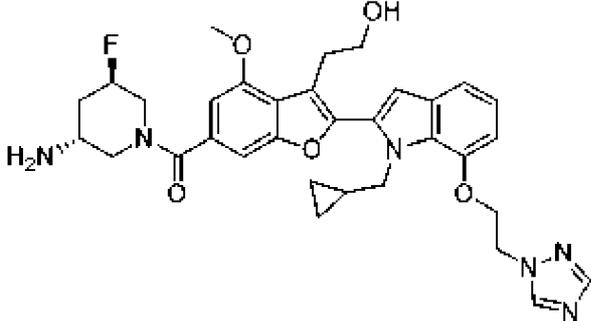
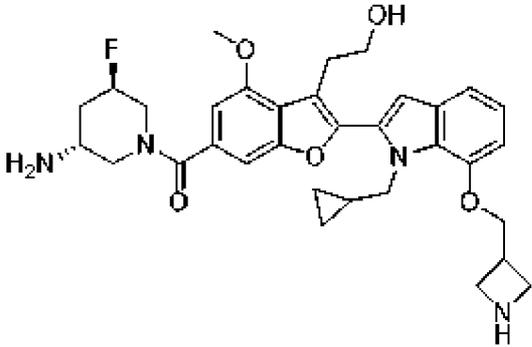
К раствору промежуточного соединения 633H (70 мг, 0,1 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли TFA (0,7 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 0,5 ч при комнатной температуре. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Растворитель выпаривали в вакууме. Смешанный продукт разбавляли MeOH и подщелачивали до pH 8 насыщенным раствором бикарбоната натрия. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали с помощью LCMS. Затем реакцию гасили путем добавления воды (10 мл) и экстрагировали смесью DCM/MeOH (10:1) (3×10 мл). Объединенные органические экстракты промывали рассолом (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали RP-HPLC с получением указанного в заголовке соединения (39,9 мг, 64%) в виде белого твердого вещества. LC-MS m/z : 619,4 $[M+H]^+$. Время удерживания LC-MS: 1,480 мин. (Метод К). 1H ЯМР (300 МГц, DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ 7.25 (t, J = 8.4 Гц, 2H), 7.02 (t, J = 7.8 Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (t, J = 7.8 Гц, 2H), 5.19 – 4.63 (m, 2H), 4.33 (d, J = 6.0 Гц, 2H), 4.16 (d, J = 6.3 Гц, 2H), 3.96 (s,

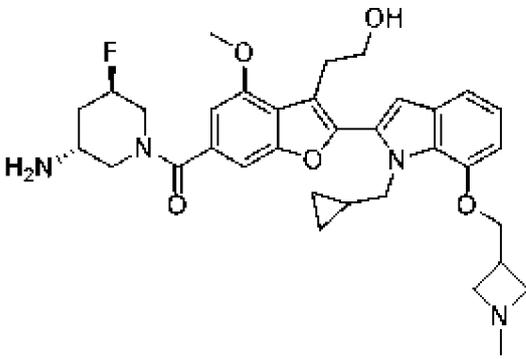
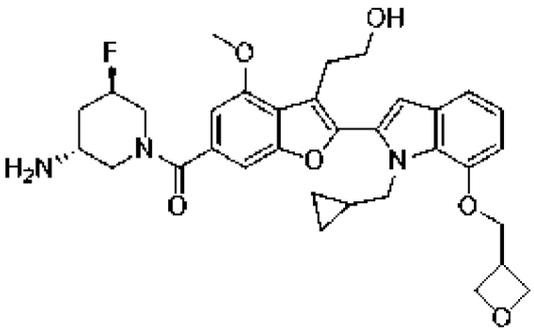
3H), 3.73 (t, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.54 – 3.37 (m, 4H), 3.25 – 3.19 (m, 1H), 2.98 – 2.94 (m, 4H), 2.52 – 2.37 (m, 2H), 2.23 – 2.13 (m, 1H), 1.99 – 1.71 (m, 1H), 1.10 – 0.97(m, 1H), 0.32 – 0.23 (m, 2H). 0.07 – -0.02 (m, 2H).

Соединения по примерам с 634 по 639 в таблице 58 получали аналогично методике получения соединения по примеру 633 путем алкилирования промежуточного соединения 633D соответствующими алкилгалогенидами.

Таблица 58

Пример	Структура	Наименование Аналитические данные: LC-MS m/z [M+H] ⁺ ; Время удерживания LC-MS (Метод LC-MS); ¹ H ЯМР (МГц, растворитель)
634		<p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(2-гидроксиэтоксид)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 566,1, 1,477 мин. (Метод К); (400МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.34 (s, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 6.99 (t, $J = 7.8$ Гц, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Гц, 1H), 5.04 – 4.77 (m, 4H), 4.42 (d, $J = 6.8$ Гц, 2H), 4.18 – 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.83 – 3.72 (m, 4H), 3.44 – 3.36 (m, 3H), 3.05 – 2.90 (m, 3H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 1H), 1.09 – 1.05 (m, 1H), 0.27 – 0.15 (m, 4H).</p>

635		<p>(2-(7-(2-(1H-1,2,4-Триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанол</p> <p>Аналитические данные: 617,3; 1,426 мин. (Метод К); (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 8.75 (s, 1H), 8.51 – 8.21 (m, 3H), 8.09 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 7.01 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 2H), 5.16 – 4.85 (m, 1H), 4.78 – 4.71 (m, 2H), 4.64 – 4.51 (m, 4H), 4.14 (d, <i>J</i> = 6.6 Гц, 2H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H), 3.48 – 3.30 (m, 2H), 3.07 – 2.87 (m, 3H), 2.46 – 2.31 (m, 1H), 2.04 – 1.80 (m, 1H), 0.84 – 0.73 (m, 1H), 0.21 – 0.11 (m, 2H), -0.05 – -0.14 (m, 2H).</p>
636		<p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(7-(азетидин-3-илметокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанол</p> <p>Аналитические данные: 519,2; 1,325 мин. (Метод К); (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 9.20 (s, 2H), 8.43 – 8.12 (m, 3H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.03 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 5.20 – 4.51 (m, 4H), 4.44 – 4.24 (m, 4H), 4.16 – 4.04 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.95 – 3.87 (m, 3H), 3.75 (t, <i>J</i> = 7.0 Гц, 2H),</p>

		3.41 – 3.28 (m, 2H), 3.00 – 2.92 (m, 3H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.04 – 1.84 (m, 1H), 1.09 – 1.01 (m, 1H), 0.32 – 0.23 (m, 2H), 0.08 – 0.01 (m, 2H).
637		<p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-циклопропилметил)-7-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 605,3; 1,337 мин. (Метод К); (400 МГц, DMSO-<i>d</i>₆): δ ppm 10.7 – 10.9 (m, 1H), 8.62 – 8.15 (m, 3H), 7.29 – 7.22 (m, 2H), 7.05 (t, <i>J</i> = 7.8 Гц, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.88 – 6.75 (m, 2H), 5.31 – 4.58 (m, 3H), 4.45 (d, <i>J</i> = 7.4 Гц, 1H), 4.37 – 4.21 (m, 4H), 4.17 – 3.99 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.72 – 3.67 (m, 3H), 3.34 – 3.22 (m, 3H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 2.87 – 2.79 (m, 3H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.03 – 1.81 (m, 1H), 1.12 – 1.00 (m, 1H), 0.34 – 0.22 (m, 2H), 0.07 – 0.01 (m, 2H).</p>
638		<p>((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-циклопропилметил)-7-(оксетан-3-илметокси)-1H-индол-2-ил)-3-(2-гидроксиэтил)-4-метоксибензофуран-6-ил)метанон</p> <p>Аналитические данные: 592,1; 1,538 мин. (Метод К); (400МГц, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 8.61 – 8.32 (m, 3H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.91 (d, <i>J</i> = 2 Гц, 1H), 6.86 –</p>

температуре. Серии разведений готовили в DMSO и смешивали 8 раз с объемом смешивания 20 мкл. Конечная максимальная концентрация соединения в анализе составила 50 мкМ. Окончательные условия анализа представляли собой следующие:

объем реакционной смеси: 26 мкл;

аналитический буфер: 25 мМ hepes, pH 7,5, 5 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 0,2 мг/мл BSA, 0,01% CHAPS, 50 мкМ кальция и 5 мкМ TPEN;

конечные концентрации: 5 нМ фермента hPAD4, 250 мкМ BAEE и 0,5% DMSO;

общее время инкубации: 30 мин предварительная инкубация соединения и фермента при 37°C, 90 мин реакция фермент/субстрат, 30 мин реакция с фенилглиоксалем при 37°C;

стоп-раствор: 40 мкл 5% TCA в ACN.

0,13 мкл раствора соединения добавляли к 13 мкл 10 нМ PAD4 в аналитическом буфере. Через 30 мин добавляли 13 мкл 500 мкМ BAEE в 25 мМ hepes, pH 7,5, 5 мМ NaCl, 1 мМ DTT, 0,2 мг/мл BSA, 0,01% CHAPS, 50 мкМ кальция, 5 мкМ TPEN и реакционную смесь инкубировали в течение 90 мин при 37°C. Ферментативную реакцию гасили путем добавления 15 мкл 6,1 N TCA, 100% конечная концентрация 20%, затем добавляли 35 мкл 8,5 мМ фенилглиоксаля (конечная концентрация 4 мМ) и реакционную смесь инкубировали в течение 30 мин при 37°C.

Через 30 минут планшеты центрифугировали для удаления всего осадка. Ферментативную реакцию гасили равным объемом метанола, содержащего внутренний стандарт (модифицированный цитруллин). Образцы загружали в систему Rapid Fire RF300 (Agilent), где их сначала набирали в течение 1000 мс, а затем загружали непосредственно в разделительный картридж C18 с использованием смеси ацетонитрила, содержащей 0,01% муравьиной кислоты, для обессоливания в течение 3000 мс. Скорость потока подвижной фазы составляла 1,5 мл/мин. После элюирования образцов из картриджа подвижную фазу ацетонитрила, содержащую 0,01% муравьиной кислоты, использовали для введения образцов в масс-спектрометр в течение 4000 мс при скорости потока 1,25 мл/мин. Тройной квадрупольный масс-спектрометр Sciex API5500 (Applied Biosystems), оснащенный ESI, использовали для анализа ионов пептидил цитруллина и внутреннего стандарта.

Переход MRM продукта и внутреннего стандарта контролировали при m/z от 424,5 до 350,4 и m/z от 293 до 247, соответственно. Время выдержки для каждого перехода устанавливали равным 200 мс, а напряжение ESI использовали при 5500 при температуре источника 400°C. Извлеченные пики ионов для каждого перехода были

интегрированы с использованием программного обеспечения Rapid Fire Integrator. Площадь пика аналита нормализовали по внутреннему стандарту).

Для данного примера соединения в таблице 59 ниже показаны значения IC₅₀ человеческого PAD4 (hPAD4) в анализе Rapid-Fire mass spectrum (RFMS).

Таблица 59. Активность PAD4

Пример	hPAD4 RFMS IC ₅₀ (мкМ)
1	0.280
2	0.380
3	0.060
4	0.068
5	0.027
6	0.032
7	0.412
8	0.037
9	0.120
10	0.159
11	1.373
12	2.324
13	0.163
14	0.906
15	0.526
16	0.407
17	0.075
18	0.570
19	0.168
20	0.116
21	0.091
22	2.155
23	0.108
24	0.031
25	0.017
26	0.449
27	0.022
28	NA
29	1.020
30	0.084
31	0.065
32	0.414
33	0.534
34	0.042
35	0.139
36	0.782
37	3.614
38	0.158

39	0.087
40	0.025
41	0.085
42	0.009
43	0.150
44	1.485
45	0.101
46	0.041
47	1.482
48	0.326
49	0.036
50	0.074
51	0.109
52	0.882
53	0.446
54	0.358
55	0.543
56	0.468
57	0.781
58	0.083
59	0.291
60	0.083
61	NA
62	0.028
63	0.227
64	0.055
65	0.025
66	0.059
67	0.023
68	0.026
69	0.019
70	0.015
71	0.022
72	0.067
73	0.605
74	0.425
75	0.166
76	0.096
77	0.077
78	0.143
79	0.212
80	1.609
81	0.384
82	0.368
83	0.384
84	0.610
85	0.327
86	0.219

87	2.316
88	1.678
89	0.048
90	0.012
91	0.602
92	0.672
93	0.220
94	0.934
95	0.133
96	0.588
97	0.030
98	0.014
99	0.307
100	0.036
101	0.011
102	0.012
103	0.034
104	0.025
105	0.107
106	0.208
107	0.240
108	0.907
109	0.292
110	1.037
111	15.000
112	0.572
113	0.283
114	3.975
115	3.371
116	22.841
117	15.000
118	0.157
119	0.084
120	0.250
121	1.499
122	0.068
123	0.896
123	0.286
125	0.413
126	0.122
127	0.098
128	4.344
129	0.376
130	0.038
131	0.146
132	0.476
133	0.129
134	0.212

135	0.233
136	0.705
137	0.071
138	0.252
139	0.198
140	0.346
141	0.179
142	0.642
143	0.588
144	0.164
145	0.285
146	1.210
147	0.954
148	0.442
149	0.111
150	0.187
151	0.325
152	0.192
153	0.628
154	1.013
155	1.070
156	0.173
157	0.095
158	1.252
159	1.213
160	0.048
161	0.487
162	2.288
163	5.588
164	0.625
165	0.198
166	0.056
167	0.045
168	0.047
169	0.181
170	0.135
171	0.076
172	8.773
173	0.090
174	0.204
175	0.83
176	0.229
177	0.069
178	0.153
179	0.035
180	0.220
181	0.269
182	0.923

183	0.088
184	0.050
185	0.025
186	0.056
187	1.550
188	0.081
189	0.030
190	0.058
191	0.020
192	0.093
193	0.334
194	1.800
195	0.363
196	0.384
197	0.317
198	3.263
199	3.363
201	1.967
202	1.063
203	0.012
204	0.039
205	0.06
206	0.07
207	0.15
208	0.14
209	1.08
210	0.49
211	1.05
212	1.69
213	0.68
214	0.15
215	0.61
216	0.27
217	0.26
218	0.55
219	0.46
220	4.34
221	0.51
222	1.01
223	0.13
224	1.07
225	0.08
226	0.05
227	0.95
228	0.93
229	0.13
230	0.32
231	0.46

232	0.90
233	0.62
234	1.14
235	0.25
236	0.95
237	0.25
238	0.42
239	0.07
240	0.18
241	0.02
242	0.09
243	4.12
244	0.07
245	0.07
246	0.13
247	0.12
248	0.06
249	0.08
250	0.09
251	0.18
252	0.79
253	0.29
254	0.32
255	0.25
256	0.33
257	0.06
258	0.22
259	0.02
260	0.22
261	0.42
262	0.12
263	0.09
264	0.01
265	0.11
266	0.28
267	0.05
268	0.04
269	0.54
270	2.11
271	2.07
272	3.81
273	2.42
274	0.27
275	0.12
276	2.77
277	0.22
278	0.39
279	0.20

280	1.09
281	0.14
282	0.17
283	0.33
284	1.86
285	1.27
286	0.54
287	1.28
288	0.08
289	3.58
290	2.72
291	5.89
292	2.35
293	0.08
294	0.20
295	0.02
296	0.85
297	0.19
298	0.21
299	0.02
300	0.10
301	0.03
302	0.12
303	0.24
304	0.01
305	0.04
306	0.03
307	0.07
308	0.05
309	0.40
310	0.40
311	0.21
312	0.06
313	0.10
314	0.04
315	0.34
316	0.25
317	0.51
318	0.31
319	0.05
320	0.15
321	15.00
322	0.50
323	0.14
324	0.11
325	1.54
326	0.20
327	0.07

328	0.12
329	0.05
330	0.15
331	0.06
332	0.02
333	0.02
334	0.12
335	0.06
336	0.15
337	0.02
338	0.05
339	0.03
340	0.08
341	0.04
342	0.93
343	0.05
344	0.47
345	0.79
346	0.06
347	0.29
348	0.14
349	0.10
350	0.03
351	0.10
352	0.81
353	0.61
354	0.15
355	0.02
356	2.78
357	0.05
358	0.42
359	0.24
360	0.45
361	0.30
362	0.43
363	2.28
364	1.09
365	0.72
366	0.87
367	1.00
368	2.80
369	0.02
370	0.13
371	1.07
372	0.19
373	0.20
374	2.84
375	1.36

376	0.12
377	0.09
378	0.45
379	0.16
380	0.14
381	0.02
382	0.15
383	0.04
384	0.20
385	0.27
386	0.08
387	0.23
388	0.07
389	0.03
390	0.005
391	0.01
392	0.003
393	0.25
394	0.01
395	0.14
396	0.11
397	0.04
398	0.04
399	0.05
400	0.66
401	0.02
402	0.06
403	0.46
404	0.03
405	0.02
406	0.09
407	0.03
408	0.04
409	0.04
410	0.09
411	0.11
412	0.01
413	0.03
414	0.26
415	0.46
416	0.56
417	5.06
418	1.71
419	8.25
420	0.29
421	0.08
422	0.40
423	0.15

424	0.08
425	0.05
426	0.05
427	0.02
428	0.03
429	0.04
430	0.08
431	0.13
432	0.20
433	0.14
434	0.25
435	0.38
436	0.30
437	0.11
438	0.03
439	0.03
440	0.06
441	0.06
442	0.03
443	0.13
444	0.01
445	0.16
446	0.13
447	0.17
448	0.07
449	0.05
450	0.05
451	0.01
452	0.03
453	0.01
454	0.55
455	0.27
456	0.03
457	0.03
458	0.08
459	0.14
460	0.07
461	0.08
462	0.03
463	0.10
464	0.18
465	0.13
466	0.19
467	0.02
468	0.10
469	0.18
470	0.01
471	0.09

472	0.06
473	0.003
474	0.07
475	0.02
476	0.03
477	0.02
478	0.13
479	0.39
480	0.14
481	0.12
482	0.06
483	0.15
484	0.15
485	0.15
486	0.07
487	0.20
488	0.25
489	0.07
490	0.15
491	1.31
492	0.13
493	0.11
494	0.02
495	0.33
496	0.02
497	0.04
498	0.07
499	0.15
500	0.24
501	0.13
502	0.07
503	0.06
504	0.11
505	0.06
506	0.07
507	0.17
508	0.04
509	0.35
511	0.01
514	0.06
515	0.06
516	1.04
517	0.06
518	0.26
519	0.04
520	0.22
521	6.05
522	15.00

523	0.40
524	0.28
525	0.09
526	0.26
527	0.05
528	15.00
529	1.53
530	0.03
531	0.58
532	1.01
533	0.52
534	0.44
535	0.07
536	2.52
537	0.07
538	0.04
539	0.13
540	1.10
541	2.53
542	0.58
543	0.63
544	1.07
545	0.26
546	0.56
547	0.49
548	0.17
549	0.01
550	0.05
551	0.16
552	0.10
553	0.09
554	0.06
555	0.03
556	0.02
557	0.01
558	0.10
559	0.08
560	0.16
561	0.64
562	0.14
563	0.07
564	0.04
565	0.02
566	0.01
567	0.02
568	0.06
569	0.02
570	0.18

571	0.03
572	0.08
573	0.11
574	0.02
575	0.06
576	0.19
577	0.15
578	0.19
579	0.24
580	0.06
581	0.03
582	0.30
583	1.61
584	0.05
585	0.07
586	0.15
587	1.12
588	0.23
589	0.06
590	0.03
591	0.03
592	0.03
593	0.11
594	0.39
595	1.28
596	7.39
597	0.01
598	0.02
599	0.02
600	0.03
601	0.03
602	0.03
603	0.10
604	0.03
605	0.07
606	0.05
607	0.05
608	0.01
609	0.04
610	0.43
611	1.56
612	2.96
613	0.25
614	0.06
615	0.07
616	0.02
617	0.01
618	0.05

619	0.04
620	0.45
621	0.14

Функциональный анализ 2 PAD4 RFMS человека:

Получение соединения:

Исходные соединения растворяли и хранили в 100% DMSO. Растворы соединений получали путем серийного разведения с 3-кратными интервалами в DMSO с максимальной концентрацией соединения 20 мкМ в каждом анализе. 0,25 мкл раствора соединения переносили из планшета для соединения в планшет для анализа с помощью акустического дозатора.

Окончательные условия анализа:

общий реакционный объем: 25 мкл;

аналитический буфер: 100 HEPES pH 7,4, 200 mM NaCl, 2 mM CaCl₂, 5 mM DTT;

35 нМ рекомбинантного PAD4 человека;

500 мкМ пептида TSTGGRQGSHH;

1,2% DMSO;

стоп-раствор: 10% муравьиная кислота;

Реакционные смеси инкубировали при комнатной температуре в течение 30 минут. Затем 10 мкл каждой из реакционных смесей смешивали с 40 мкл 10% муравьиной кислоты в микротитрационном планшете. Планшет замораживали при -80°C перед отправкой на сухой лед для анализа методом масс-спектропии RapidFire.

Размороженные образцы загружали в систему Rapid Fire 300 (Agilent), где их сначала набирали в течение 250 мс, а затем загружали в картридж Agilent «C» (C18) с использованием подвижной фазы воды, содержащей 0,09% муравьиной кислоты/0,01% трифторуксусной кислоты, в течение 3000 мс обессоливание протекало со скоростью 1,5 мл/мин. После загрузки и промывки образцов подвижную фазу ацетонитрила, содержащую 0,09% муравьиной кислоты/0,01% трифторуксусной кислоты, использовали для элюирования образцов непосредственно на тройной квадрупольный масс-спектрометр Sciex API4000 для 3000 мс при скорости потока 1,25 мл/мин.

Переходы MRM для субстрата и продукта контролировали в положительном режиме ESI при $m/z=562,3/969,7$ и $m/z=562,8/541,3$, соответственно. Время выдержки для каждого перехода устанавливали равным 100 мс и использовали напряжение ESI 5500 при температуре источника 650°C. Извлеченные пики ионов для каждого

перехода интегрировали с использованием программного обеспечения Rapid Fire Integrator.

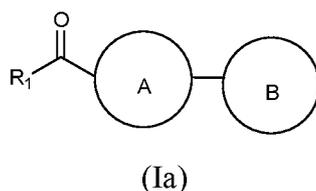
Для данного примера соединения в таблице 60 ниже показано значение IC₅₀ человеческого PAD4 (hPAD4) в анализе Rapid-Fire mass spectrum (RFMS).

Таблица 60. Активность PAD4

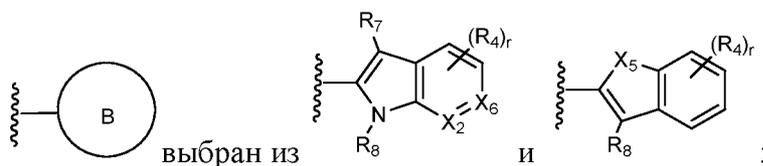
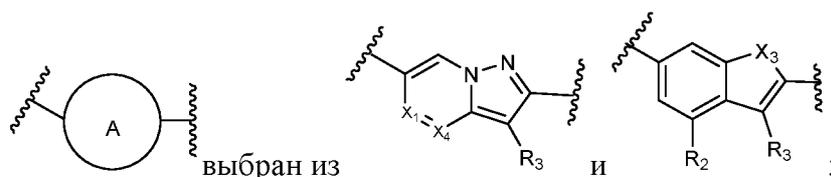
Пример	hPAD4 RFMS IC ₅₀ мкМ
622	1.20
623	0.395
624	0.383
625	2.04
626	0.849
627	0.879
628	0.322
629	0.785
630	0.288
631	7.58
632	0.327
633	0.179
634	0.209
635	0.216
636	0.277
637	0.621
638	0.295
639	0.243

Формула изобретения

1. Соединение формулы (Ia):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:



X_1 независимо выбран из CR_2 и N;

X_2 независимо выбран из CR_4 и N;

X_3 независимо выбран из O и S;

X_4 независимо выбран из CR_2 и N; при условии, что X_1 и X_4 оба не представляют собой N; X_5 независимо выбран из O и S;

X_6 независимо выбран из CR_4 и N; при условии, что 1) X_2 и X_6 оба не представляют собой N; 2) когда X_2 и X_6 оба представляют собой CR_4 , один из R_4 представляет собой H;

R_1 независимо выбран из $-NH-C_{1-5}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и NH_2 , 4-10-членного гетероциклила и $-NH-4-10$ -членного гетероциклила, где указанный гетероциклил необязательно замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, CN, C_{1-3} алкила, $=N-OR_b$, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-NR_aC(=NH)C_{1-3}$ алкила, $-NR_aC(=O)OR_b$, карбоциклила и гетероциклила;

R_2 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, и $-OC_{1-4}$ алкила;

- R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CN, $-C(=O)OR_b$ и C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH, NH_2 и N_3 ;
- R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;
- R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CR_dR_d)_rOR_b$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CR_dR_d)_rNR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)R_b$, $-(CR_dR_d)_rOC(=O)OR_b$, $-(CR_dR_d)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_7 независимо выбран из H, F и Cl;
- R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;
- R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или

несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

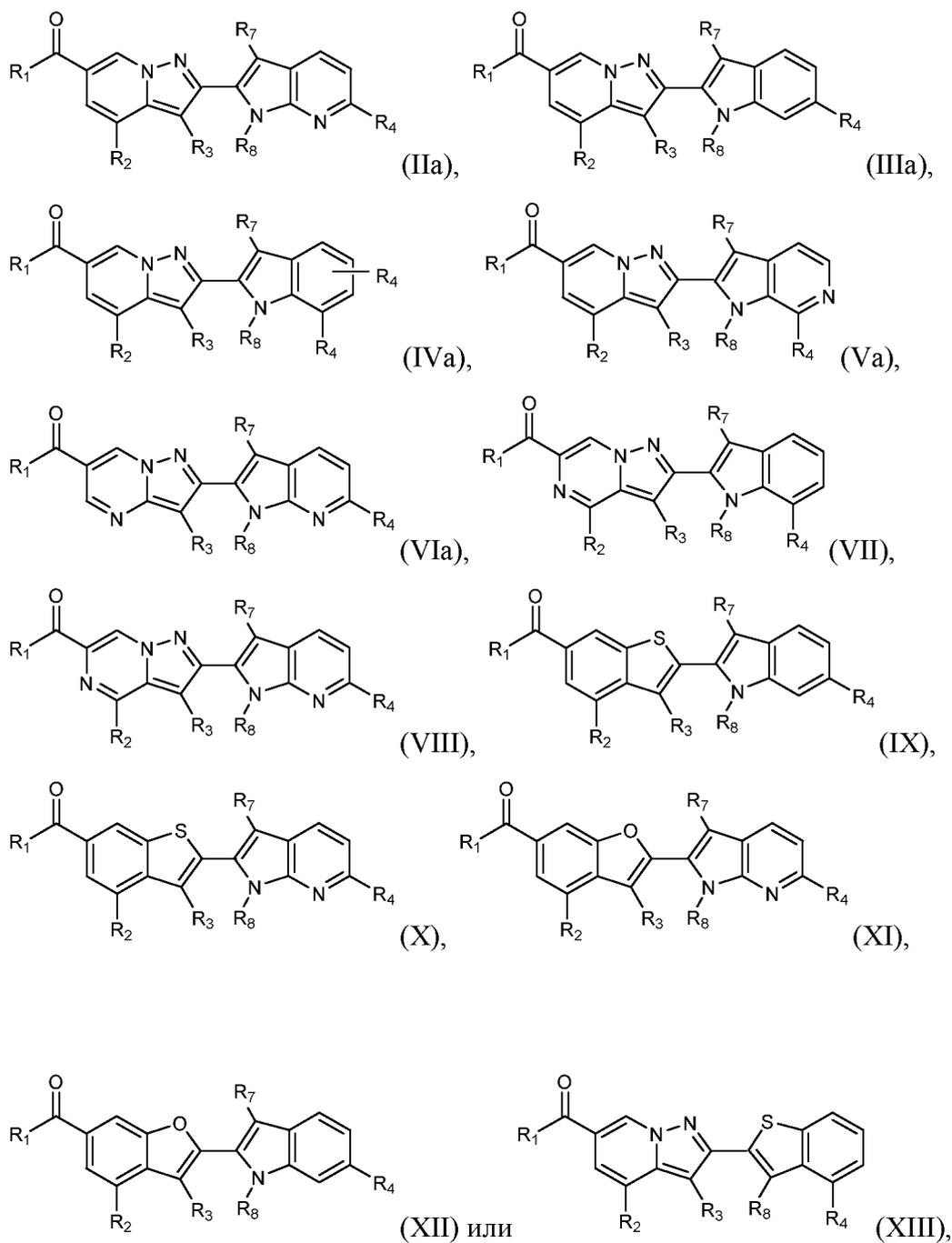
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, -OC $_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, OC $_{1-5}$ алкила, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

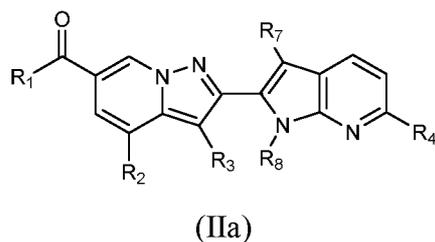
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

2. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IIa)-(XIII):

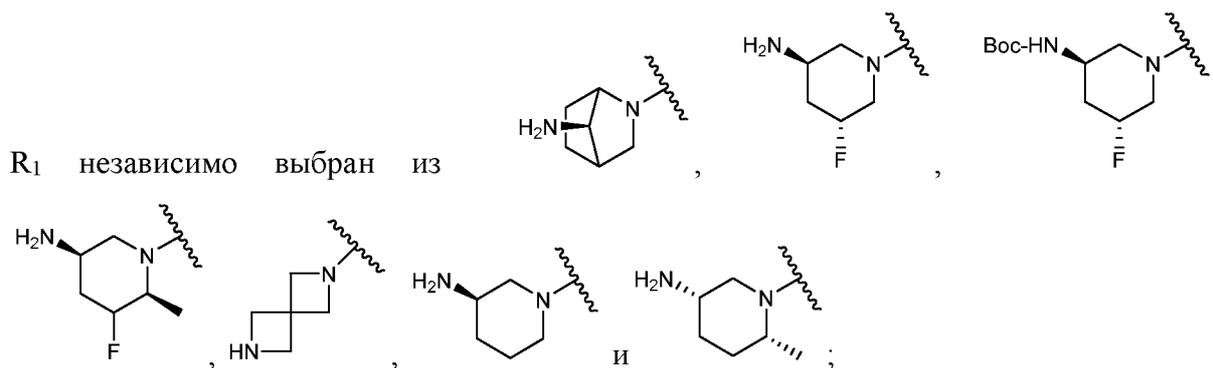


или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п. 2, имеющее формулу (IIa):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_2 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-3} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, и OC_{1-3} алкила;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и CH_2OH ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $C(=O)R_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

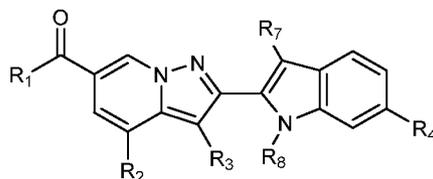
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, OH, OC_{1-5} алкила, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

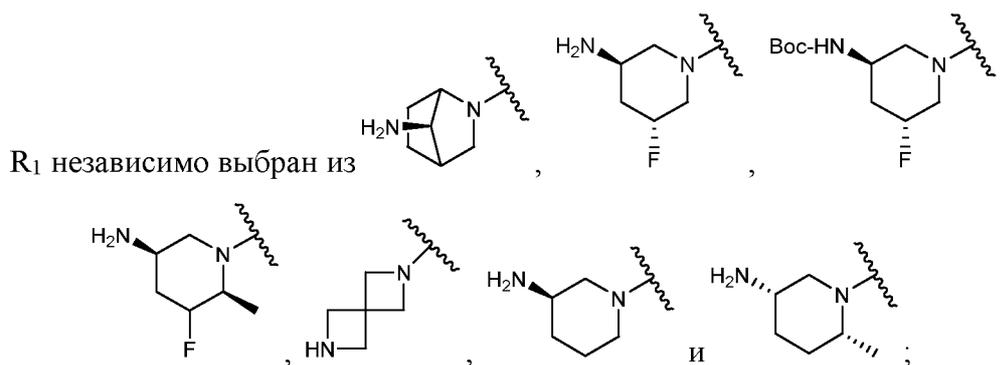
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

4. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IIIa):



(IIIa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R₂ независимо выбран из H, F, Cl, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, и ОС₁₋₃ алкила;

R₃ независимо выбран из H, F, Cl и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

R₄ независимо выбран из H, F, Cl, -C(=O)R_b, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -NH-C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -(CH₂)_r-арила, замещенного одним или несколькими R₅, -O-C₁₋₆ алкила, замещенного одним или несколькими R₅, -(CH₂)_r-C₃₋₁₂ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R₅, и -(CH₂)_r-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

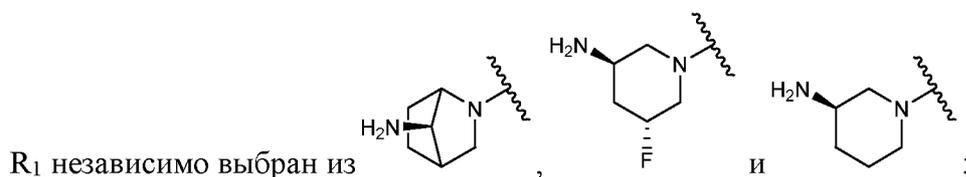
R₅ независимо выбран из H, F, Cl, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)OR_b, -(CH₂)_rO(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -C(=O)R_b, -C(=O)OR_b, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

- R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;
- R_a независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_c ;
- R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ;
- R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ;
- R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;
- R_f независимо выбран из F, Cl, OH, OC_{1-5} алкила, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{3-6} циклоалкила и фенила;
- r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и
- г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

5. Соединение по п. 3 или 4 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_2 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и CH_2OH ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила,

замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_2R_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ;

R_6 независимо выбран из H и C₁₋₆₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c ;

R_7 представляет собой H;

R_8 представляет собой C₁₋₃ алкил, замещенный одним C₃₋₆ циклоалкилом;

R_a независимо выбран из H и C₁₋₄ алкила;

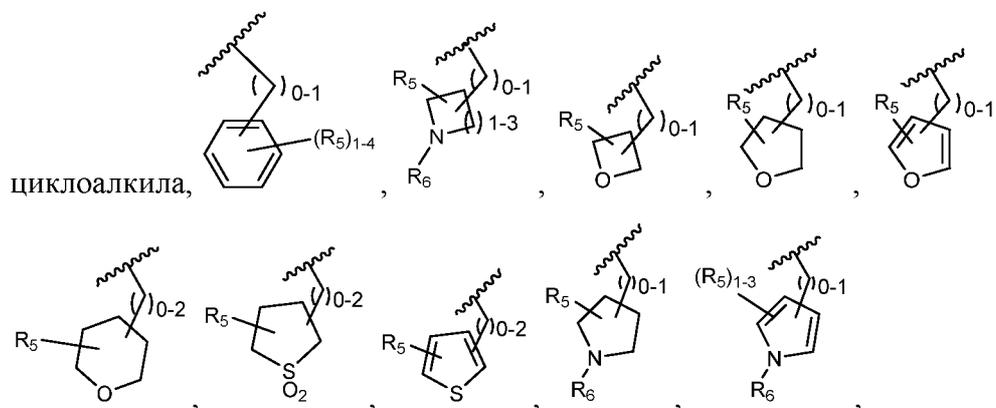
R_b независимо выбран из H, C₁₋₄ алкила;

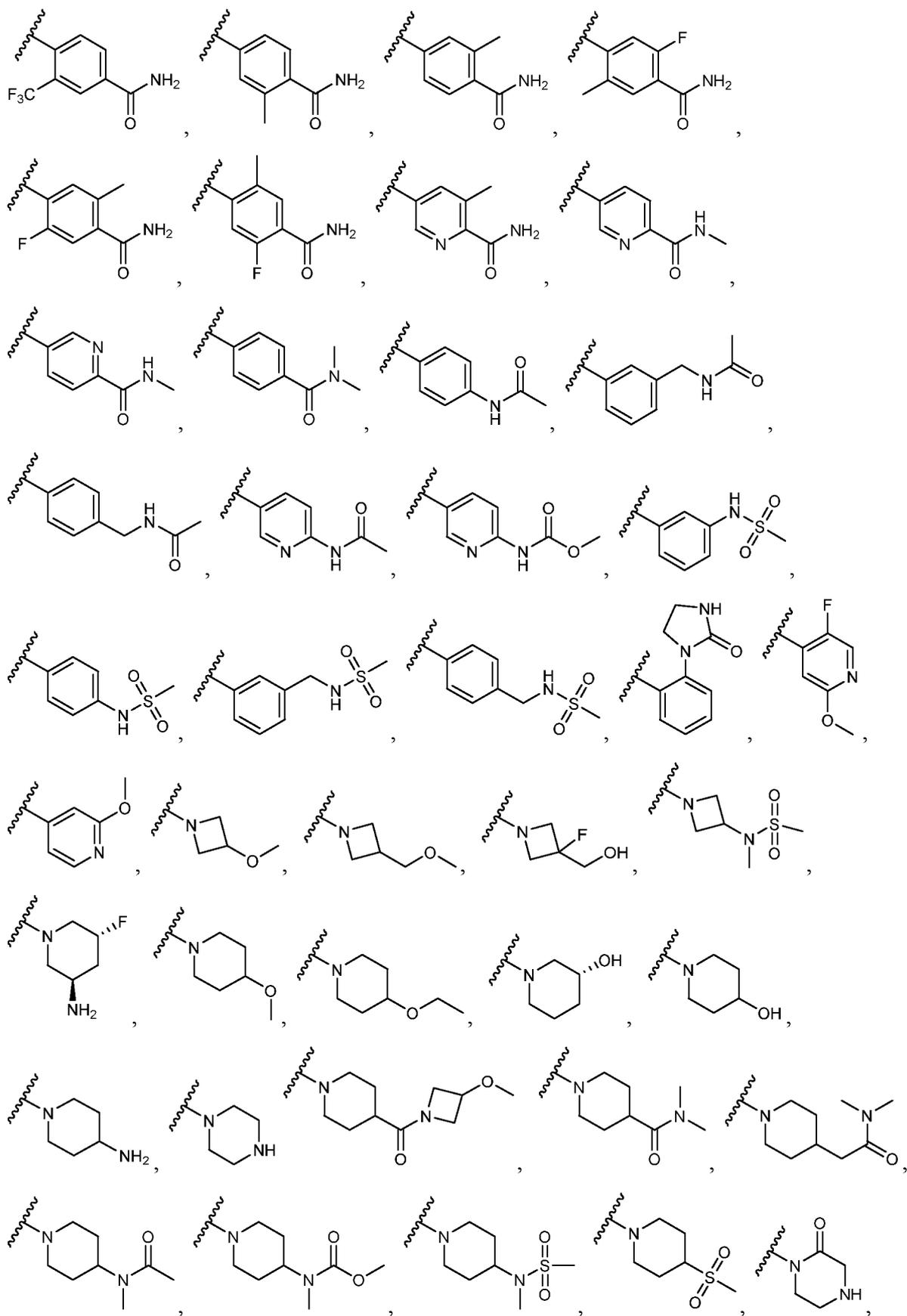
R_c представляет собой C₁₋₄ алкил; и

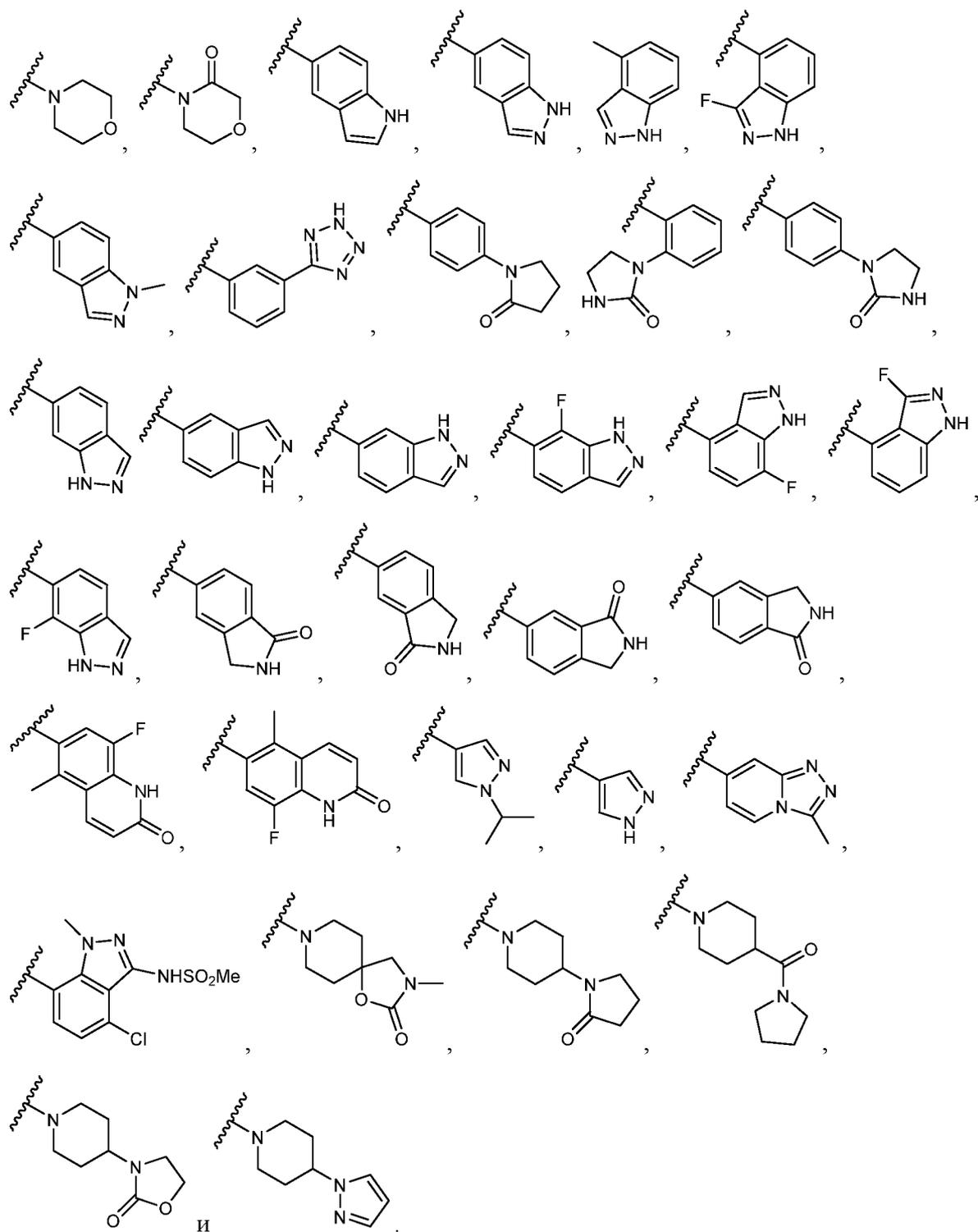
r , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2.

6. Соединение по п. 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

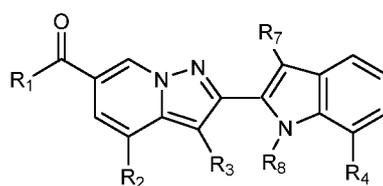
R_4 независимо выбран из H, F, Cl, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, C₃₋₆





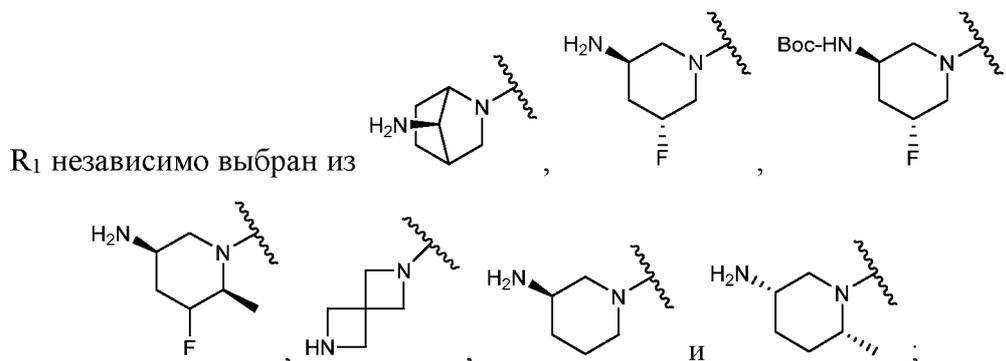


8. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IVa):



(IVa)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R₂ независимо выбран из H, F, Cl, C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH, и OC₁₋₃ алкила;

R₃ независимо выбран из H, F, Cl и C₁₋₃ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и OH;

R₄ независимо выбран из H, F, Cl, -C(=O)R_b, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -NH-C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -(CH₂)_r-арила, замещенного одним или несколькими R₅, -O-C₁₋₆ алкила, замещенного одним или несколькими R₅, -(CH₂)_r-C₃₋₁₂ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R₅, и -(CH₂)_r-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)OR_b, -(CH₂)_rO(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -C(=O)R_b, -C(=O)OR_b, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила,

необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила,
необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и -(CH₂)_r-гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e;

R_b независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и -(CH₂)_r гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R_c независимо выбран из C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и -(CH₂)_r-гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

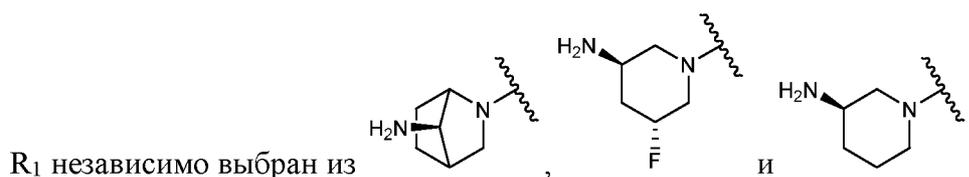
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, NH₂, -NH-C₁₋₄ алкила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, =O, OH, -OC₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f, -(CH₂)_r-C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f, -(CH₂)_r-арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f, и -(CH₂)_r-гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f;

R_f независимо выбран из F, Cl, OH, OC₁₋₅ алкила, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного OH, C₂₋₅ алкенила, C₂₋₅ алкинила, C₃₋₆ циклоалкила и фенила;

p, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

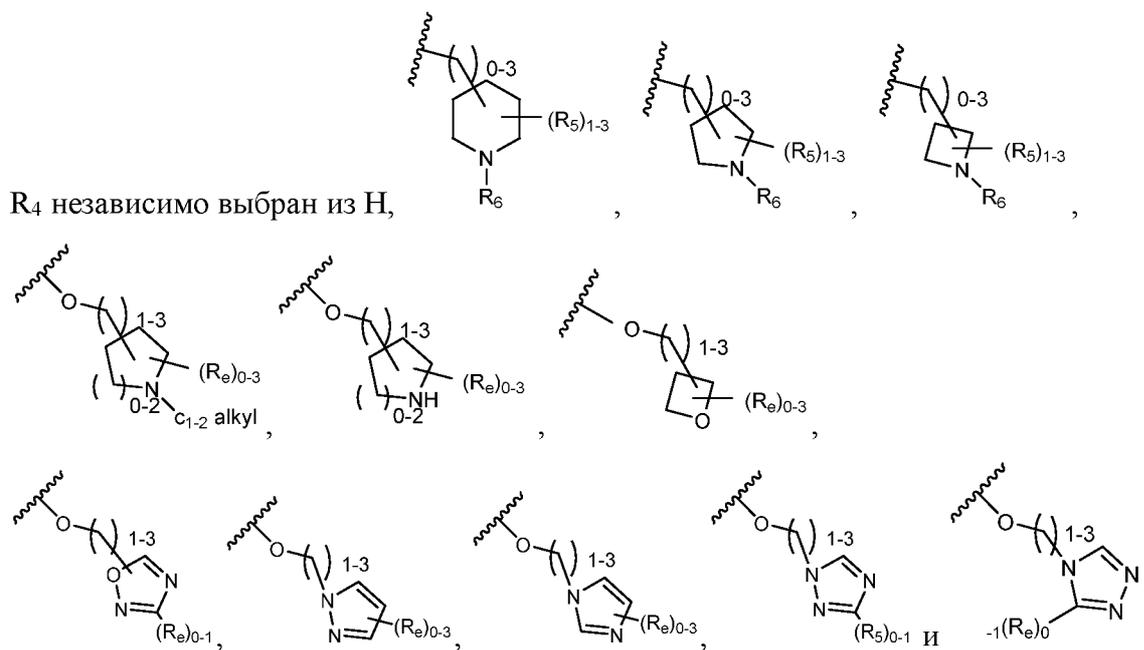
r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

9. Соединение по п. 8 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R₂ независимо выбран из H, F, Cl и OCH₃;

R₃ независимо выбран из F, Cl и CH₃;



R₅ независимо выбран из H, =O, C₁₋₄ алкила, OH и NH₂;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и -C(=O)R_b;

R₇ представляет собой H;

R₈ представляет собой C₁₋₂ алкил, необязательно замещенный циклопропилом;

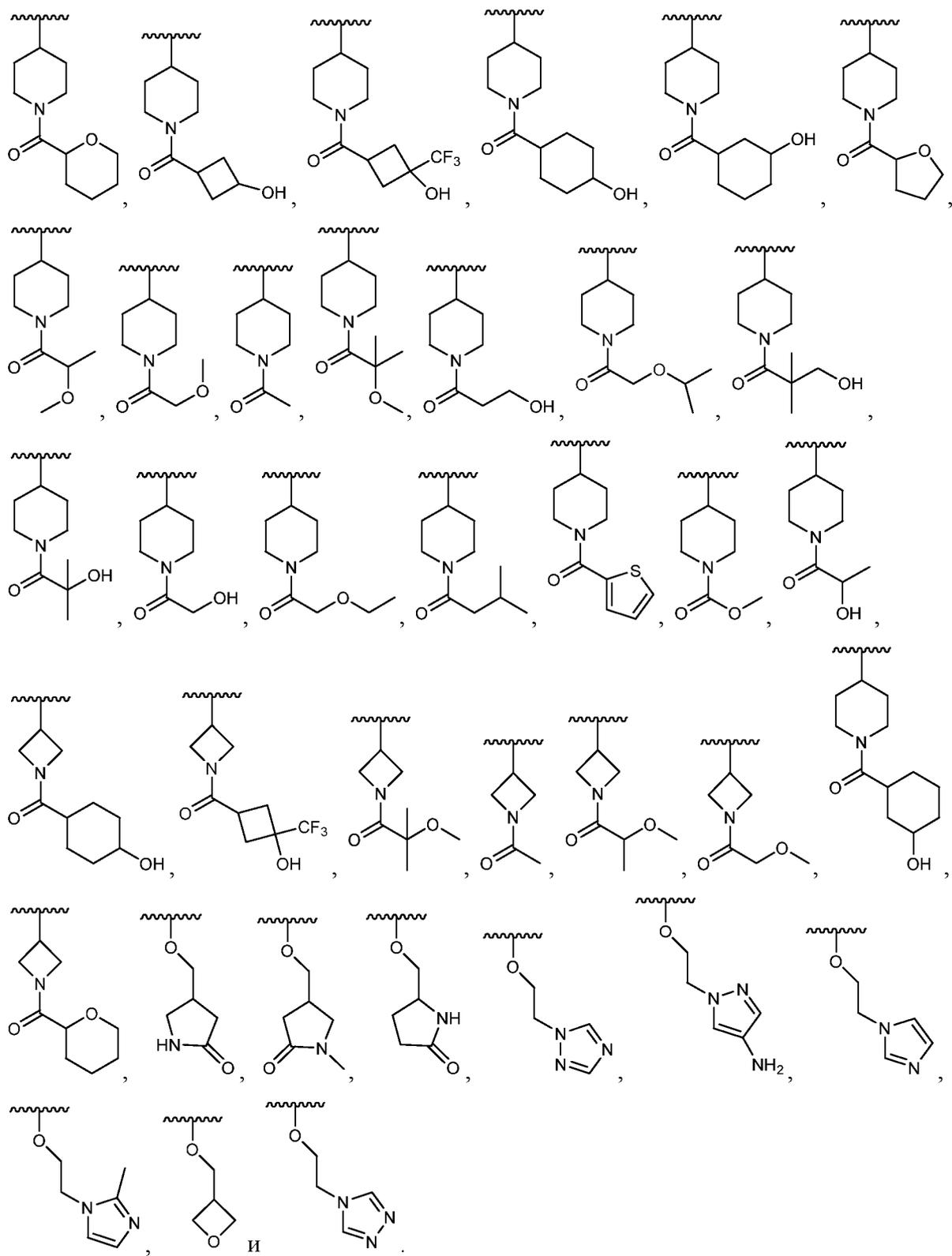
R_b независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и -(CH₂)_r гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R_e независимо выбран из NH₂ и C₁₋₅ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f; и

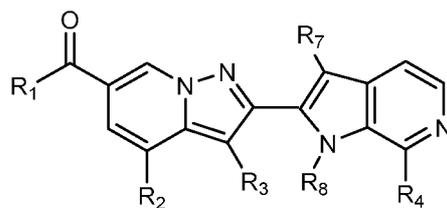
R_f независимо выбран из F, Cl, OH и OC₁₋₅ алкила.

10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R₁ независимо выбран из

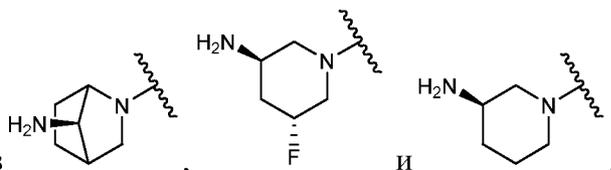


11. Соединение по п. 1, имеющее формулу (Va):



(Va)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CN, CH_3 и CH_2OH ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

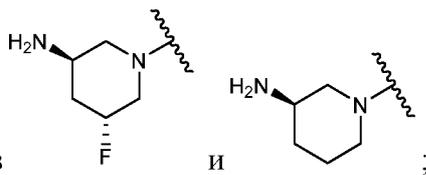
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, - OC_{1-6} алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

12. Соединение по п. 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

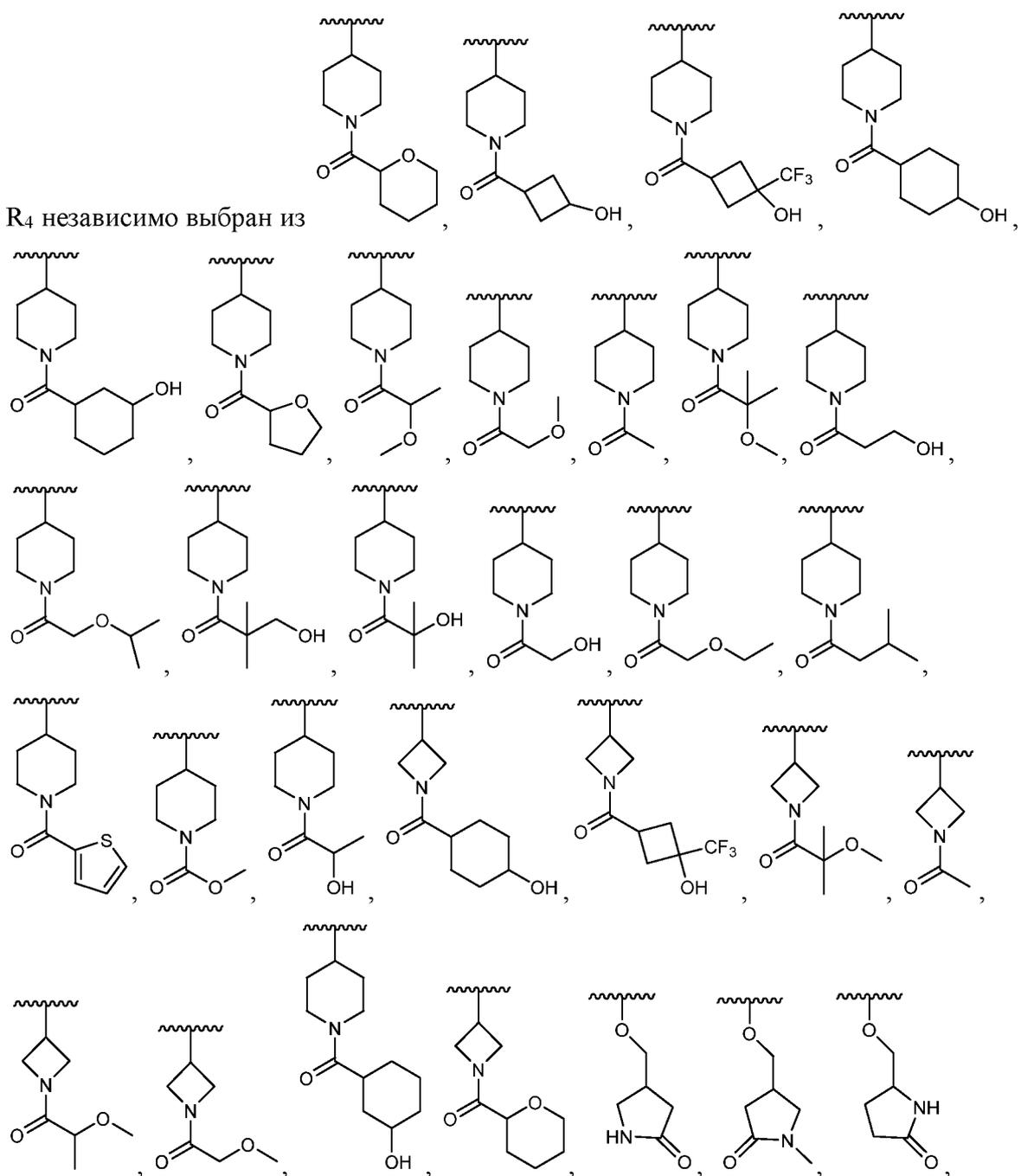


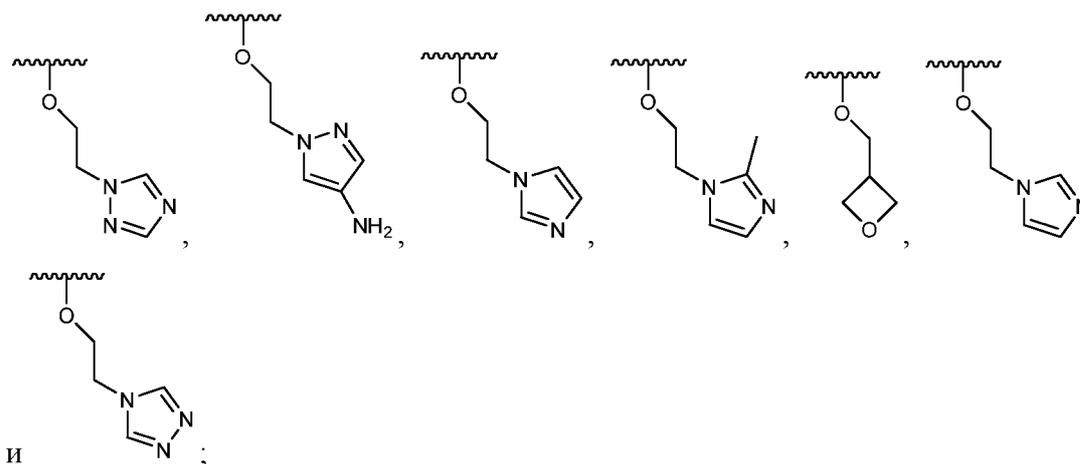
R_1 независимо выбран из

R_2 представляет собой CH_3 ;

R₃ представляет собой CH₃;

R₄ независимо выбран из

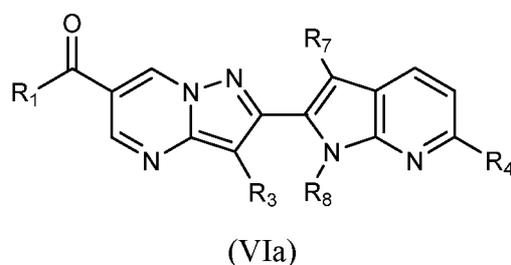




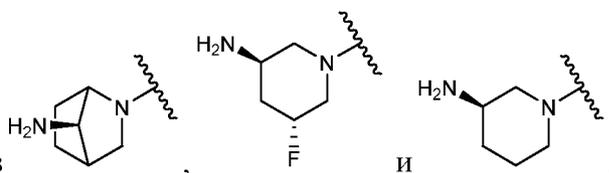
R_7 представляет собой H; и

R_8 представляет собой C_{1-2} алкил, необязательно замещенный циклопропилем.

13. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VIa):



или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_3 независимо выбран из H, F и CH_3 ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6}

циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила,

замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила,

замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного

гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из

N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H, F и Cl;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или

несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

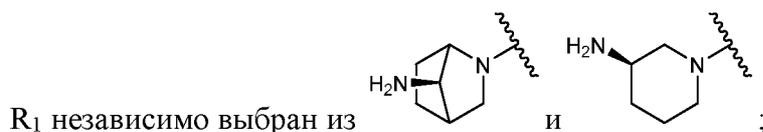
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

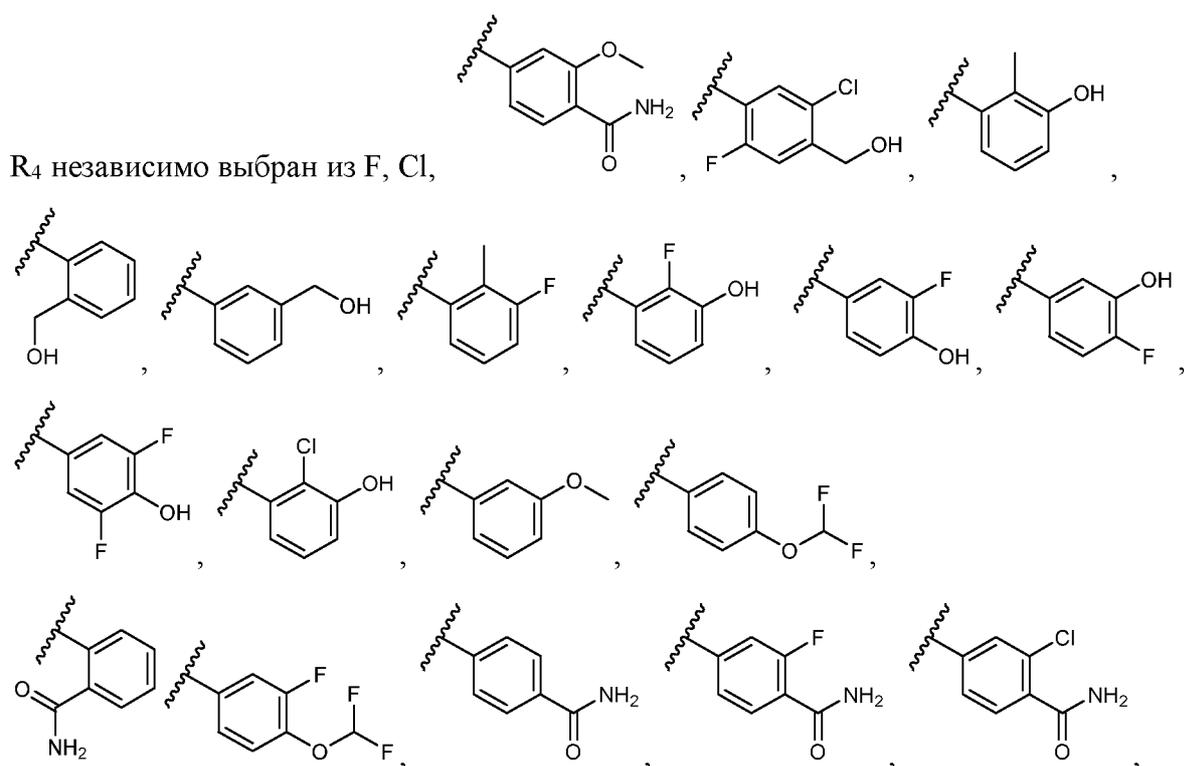
r , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

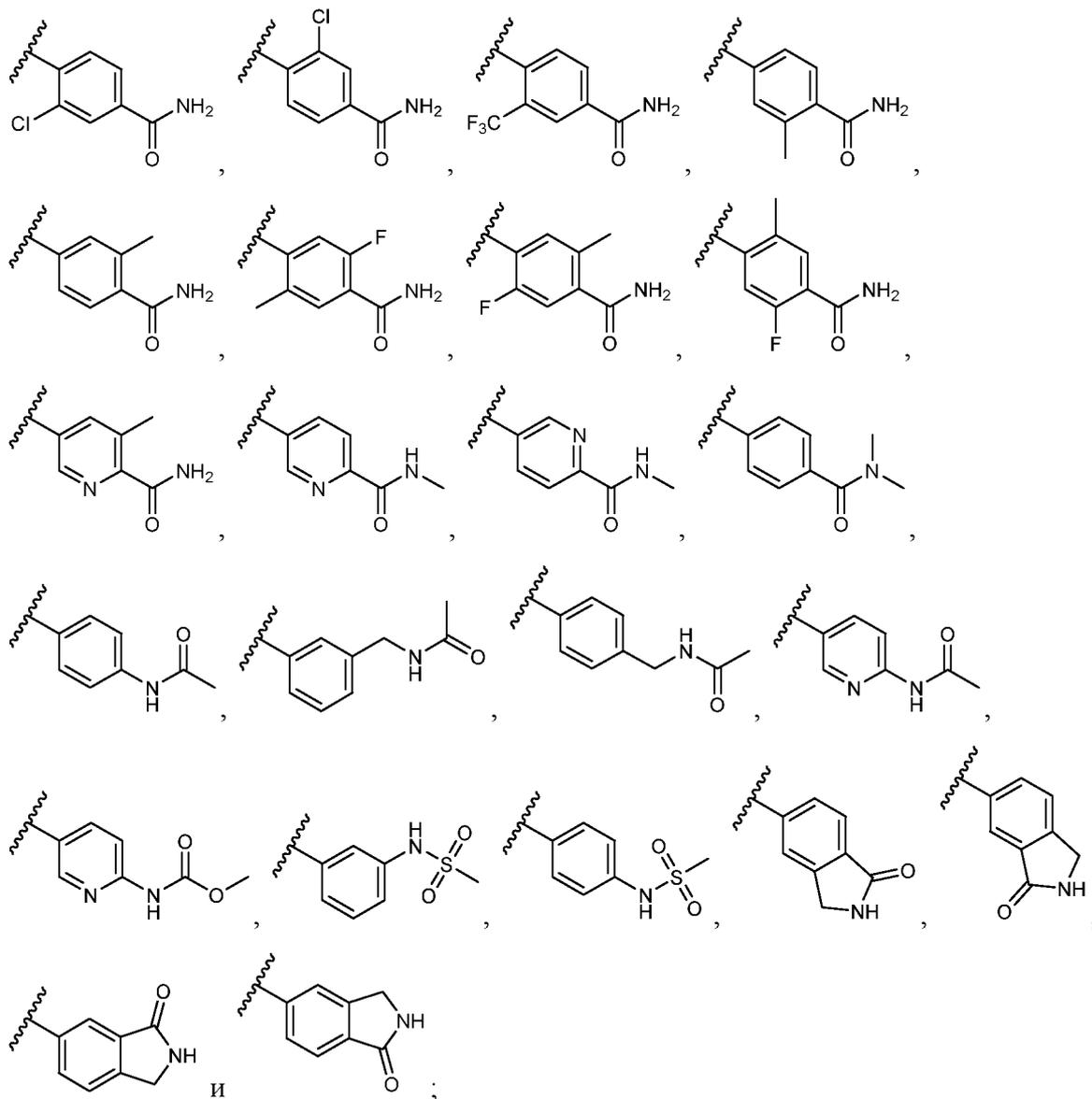
g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_3 представляет собой CH_3 ;

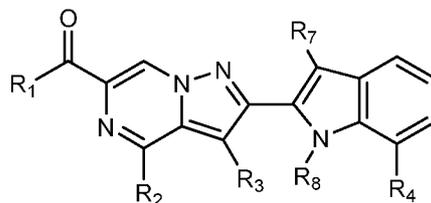




R₇ представляет собой H; и

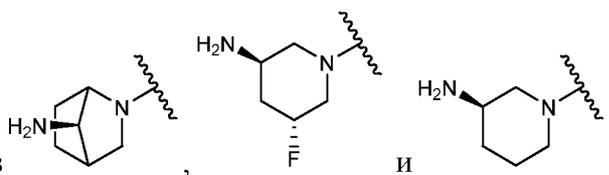
R₈ представляет собой C₁₋₂ алкил, необязательно замещенный циклопропилом.

15. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VII):



(VII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R₁ независимо выбран из

R₂ независимо выбран из H, F, Cl, CH₃ и OCH₃;

R₃ независимо выбран из H, F и CH₃;

R₄ независимо выбран из H, F, Cl, Br, -C(=O)R_b, C₁₋₆ алкила, необязательно

замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -NH-C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -(CH₂)_r-арила, замещенного одним или несколькими R₅, -O-C₁₋₆ алкила, замещенного одним или несколькими R₅, -(CH₂)_r-C₃₋₁₂ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R₅, и -(CH₂)_r-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими R_e, C₂₋₄ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₄ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)OR_b, -(CH₂)_rO(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими R_e, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -C(=O)R_b, -C(=O)OR_b, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

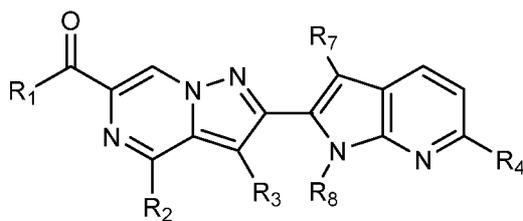
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4} \text{ алкил})_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

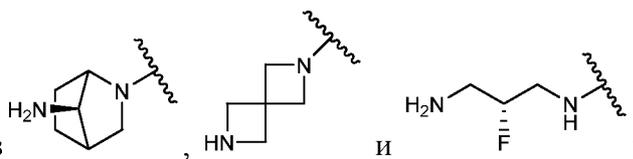
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

16. Соединение по п. 1, имеющее формулу (VIII):



(VIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F и CH_3 ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно

- замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e;
- R₇ независимо выбран из H, F и Cl;
- R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;
- R_a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкенила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкинила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ карбоциклила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, и -(CH₂)_r-гетероциклила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, обязательно замещенное одним или несколькими R_e;
- R_b независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкенила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкинила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ карбоциклила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, и -(CH₂)_r гетероциклила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e;
- R_c независимо выбран из C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкенила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкинила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ карбоциклила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e, и -(CH₂)_r-гетероциклила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e;
- R_d независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_e;
- R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH₂, -NH-C₁₋₄ алкила, -N(C₁₋₄ алкил)₂, =O, OH, -OC₁₋₆ алкила, -CO₂H, C₁₋₆ алкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_f, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, -(CH₂)_r-C₃₋₆ циклоалкила, обязательно замещенного одним или несколькими R_f, -(CH₂)_r-арила, обязательно замещенного одним или несколькими R_f, и -(CH₂)_r-гетероциклила, обязательно замещенного одним или несколькими R_f;

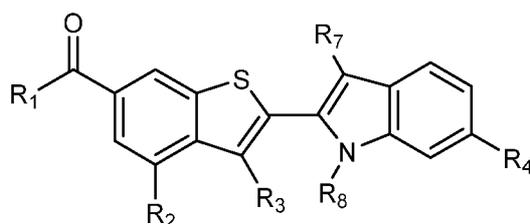
R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного

ОН, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

p , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

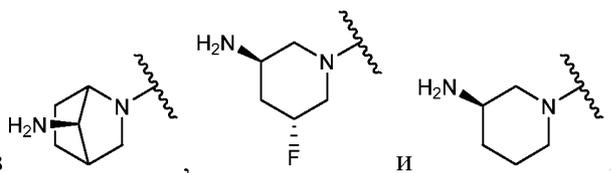
g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

17. Соединение по п. 1, имеющее формулу (IX):



(IX)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, Cl, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2NH_3 , $CH_2CH_2NH_2$ и $CH_2CH_2N_3$;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и

C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-$

$(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила,

замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила,

замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r-4-10$ -членного

гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из

N, NR_6 , O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного

одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или

несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или

несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-$

$(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-$

$(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-$

$(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6}

циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_7 независимо выбран из H , F и Cl ;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F , Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H , C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_e независимо выбран из F , Cl , Br , CN , NH_2 , $-\text{NH}-\text{C}_{1-4}$ алкила, $-\text{N}(\text{C}_{1-4} \text{ алкил})_2$, $=\text{O}$, OH , $-\text{OC}_{1-6}$ алкила, $-\text{CO}_2\text{H}$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или

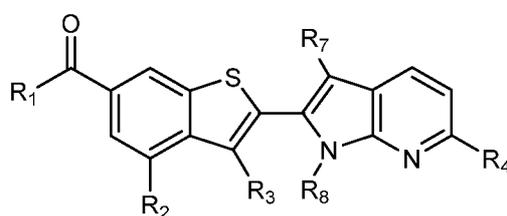
несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

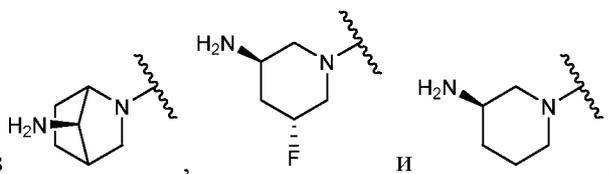
g , при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

18. Соединение по п. 1, имеющее формулу (X):



(X)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH и OCH₃;

R_3 независимо выбран из H, F, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₃, CH₂CH₂NH₂ и CH₂CH₂N₃;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r$ -4-10-членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или

- несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_7 независимо выбран из H, F и Cl;
- R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;
- R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;
- R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;
- R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним

или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

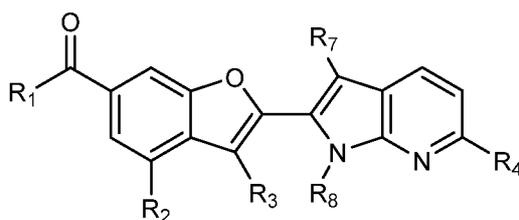
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

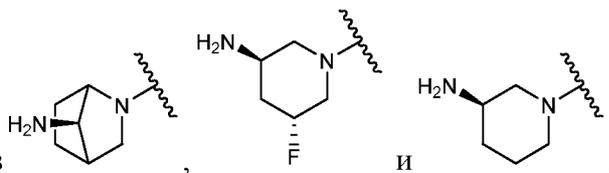
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

19. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XI):



(XI)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , CH_2NH_3 , $CH_2CH_2NH_2$ и $CH_2CH_2N_3$;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, $-(CH_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-O-C_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(CH_2)_r-C_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(CH_2)_r$ -4-10-членного

гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₄ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₄ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_rOR_b$, $-(CH_2)_rS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rS(O)_pNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aS(O)_pR_c$, $-(CH_2)_rNR_aR_a$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rNR_aC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, $-(CH_2)_rOC(=O)R_b$, $-(CH_2)_rOC(=O)OR_b$, $-(CH_2)_rO(CH_2)_rC(=O)NR_aR_a$, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-S(O)_pR_c$, $-S(O)_pNR_aR_a$, $-C(=O)R_b$, $-C(=O)OR_b$, $-C(=O)NR_aR_a$, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_r$ -C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R_b независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, $-(CH_2)_r$ -C₃₋₁₀ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e, и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

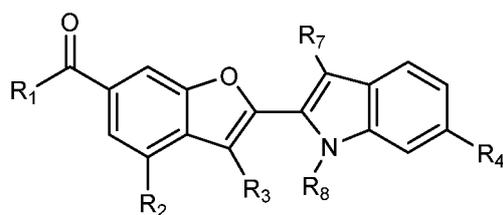
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, - OC_{1-6} алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

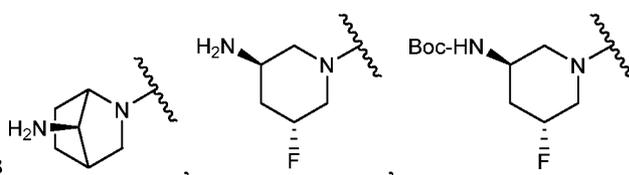
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

20. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XII):

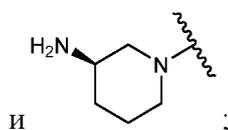


(XII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_1 независимо выбран из



и

R_2 независимо выбран из H, F, CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH и OCH_3 ;

R₃ независимо выбран из H, F, CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂NH₃, CH₂CH₂NH₂ и CH₂CH₂N₃;

R₄ независимо выбран из H, F, Cl, Br, -C(=O)R_b, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -NH-C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C₃₋₆ циклоалкила, -(CH₂)_r-арила, замещенного одним или несколькими R₅, -O-C₁₋₆ алкила, замещенного одним или несколькими R₅, -(CH₂)_r-C₃₋₁₂ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R₅, и -(CH₂)_r-4-10-членного гетероцикла, содержащего атомы углерода и 1-5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R₅;

R₅ независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C₁₋₄ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, C₂₋₄ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, C₂₋₄ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, -(CH₂)_rOR_b, -(CH₂)_rS(O)_pR_c, -(CH₂)_rS(O)_pNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aS(O)_pR_c, -(CH₂)_rNR_aR_a, -(CH₂)_rNR_aC(=O)R_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)OR_b, -(CH₂)_rNR_aC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rC(=O)R_b, -(CH₂)_rC(=O)OR_b, -(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, -(CH₂)_rOC(=O)R_b, -(CH₂)_rOC(=O)OR_b, -(CH₂)_rO(CH₂)_rC(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_c;

R₆ независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, -S(O)_pR_c, -S(O)_pNR_aR_a, -C(=O)R_b, -C(=O)OR_b, -C(=O)NR_aR_a, C₃₋₆ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_c;

R₇ независимо выбран из H, F и Cl;

R₈ независимо выбран из H и C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C₃₋₆ циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C₁₋₆ алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, C₂₋₆ алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, C₂₋₆ алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, -(CH₂)_r-C₃₋₁₀ карбоцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_c, и -(CH₂)_r-гетероцикла, необязательно замещенного одним

или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, -OC $_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

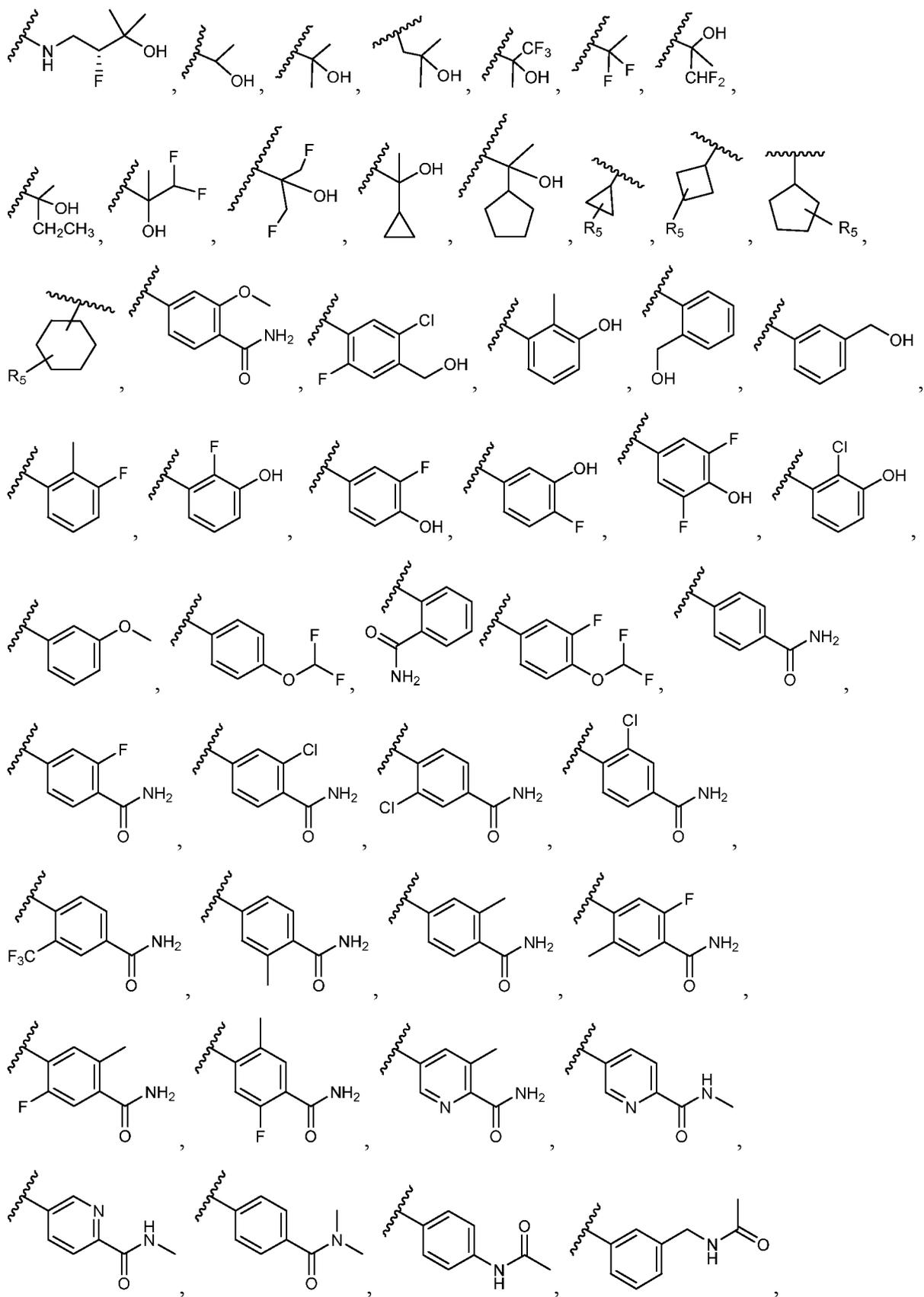
R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

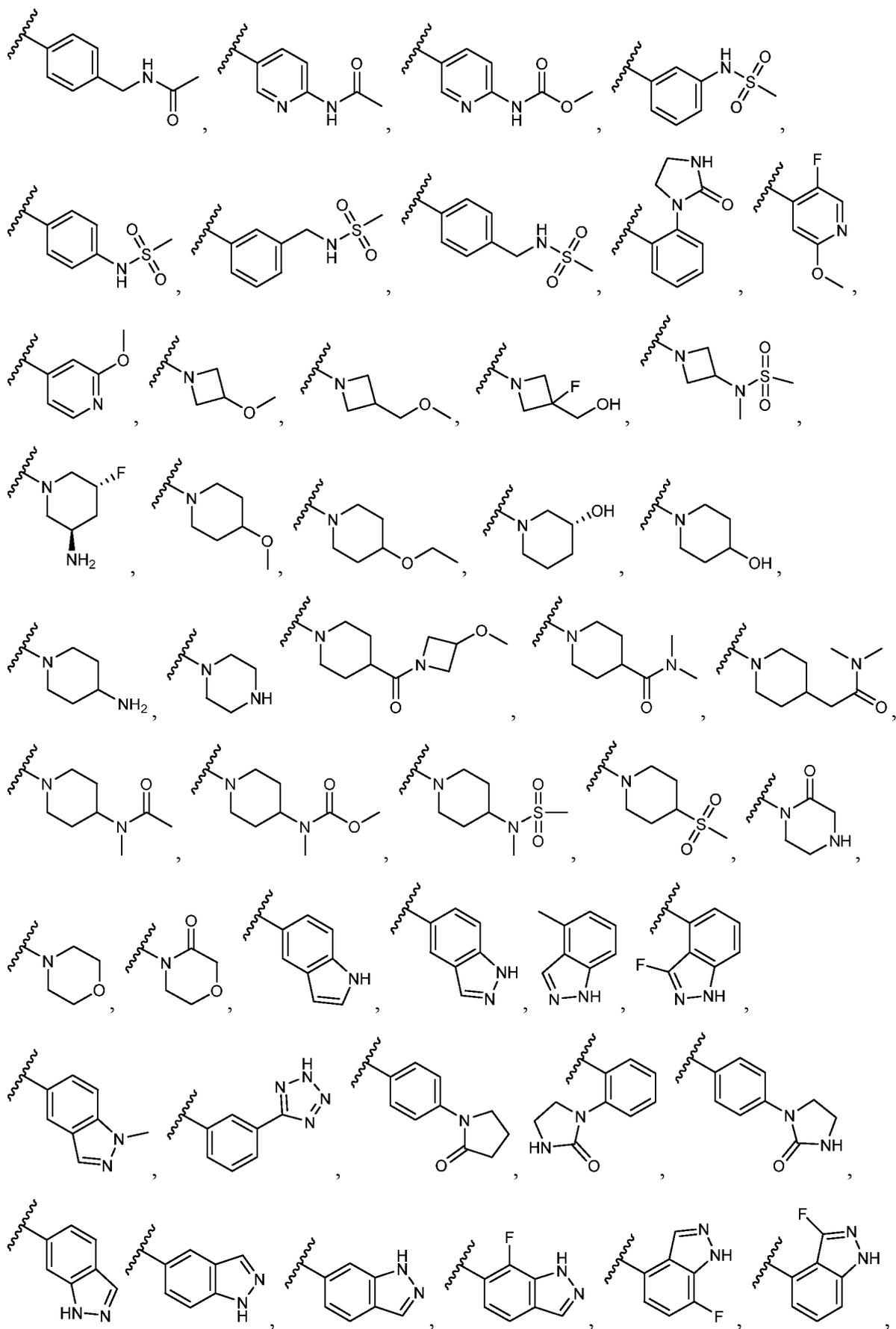
r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

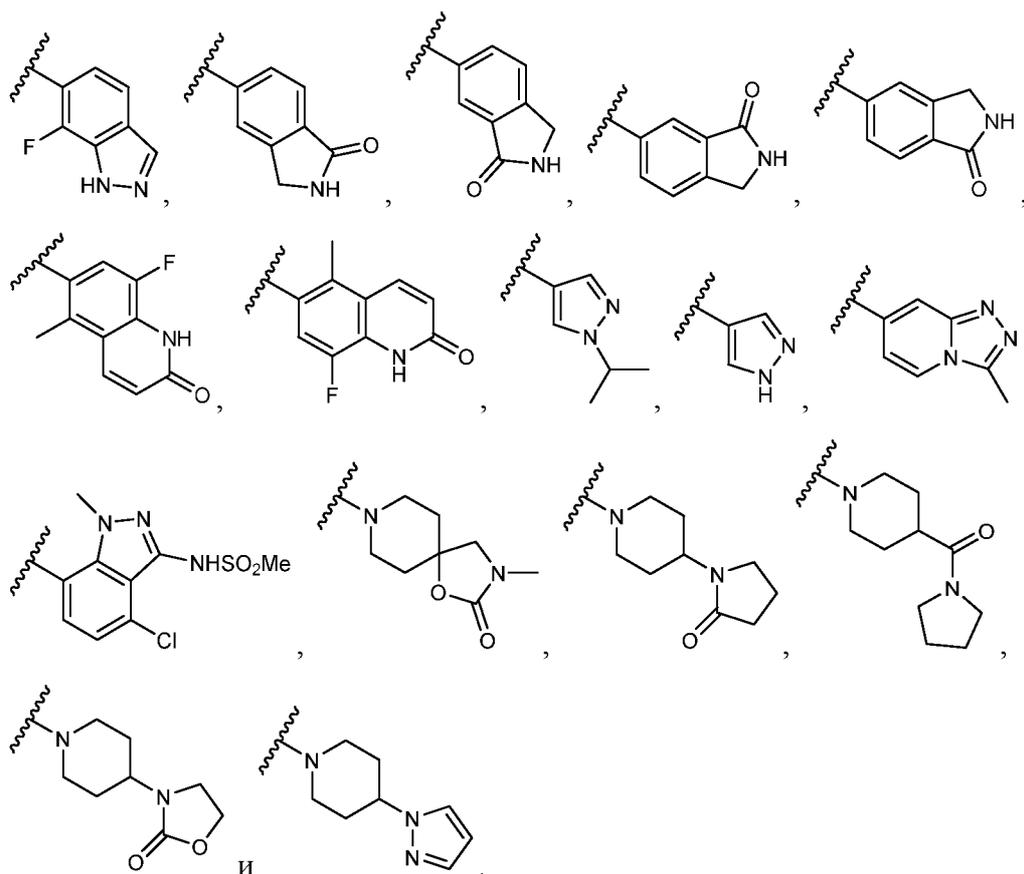
г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

21. Соединение по любому из пп. 16-19 или его фармацевтически приемлемая соль, где:

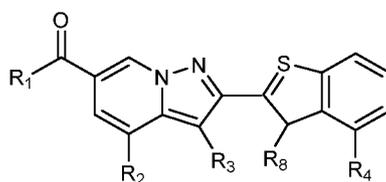
R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br,





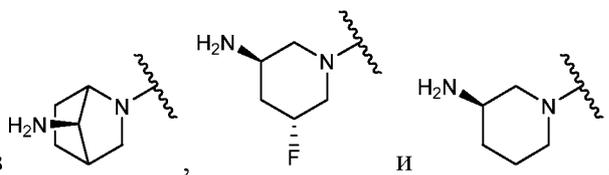


22. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XIII):



(XIII)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из H, F, CH_3 и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из H, F и CH_3 ;

R_4 независимо выбран из H, F, Cl, Br, $-C(=O)R_b$, C_{1-6} алкила, необязательно

замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и

C_{3-6} циклоалкила, $-NH-C_{1-6}$ алкила, необязательно замещенного одним или

несколькими заместителями, выбранными из F, Cl, OH и C_{3-6} циклоалкила, –

$(\text{CH}_2)_r$ -арила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-12}$ циклоалкила, замещенного одним или несколькими R_5 , и $-(\text{CH}_2)_r-4-10$ -членного гетероциклила, содержащего атомы углерода и 1–5 гетероатомов, выбранных из N, NR₆, O и S, и замещенного одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из H, F, Cl, Br, CN, =O, C_{1-4} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-4} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{NR}_a\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{R}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{OC}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-(\text{CH}_2)_r\text{O}(\text{CH}_2)_r\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_6 независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}_c$, $-\text{S}(\text{O})_p\text{NR}_a\text{R}_a$, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_b$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_a\text{R}_a$, C_{3-6} циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими заместителями, выбранными из F, Cl и C_{3-6} циклоалкила;

R_a независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(\text{CH}_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ; или R_a и R_a вместе с атомом азота, к которому они оба присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими R_e ;

R_b независимо выбран из H, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(\text{CH}_2)_r-\text{C}_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним

или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_c независимо выбран из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкенила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , C_{2-6} алкинила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , $-(CH_2)_r-C_{3-10}$ карбоциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_d независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

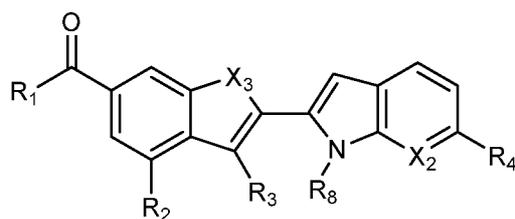
R_e независимо выбран из F, Cl, Br, CN, NH_2 , $-NH-C_{1-4}$ алкила, $-N(C_{1-4}$ алкил) $_2$, =O, OH, $-OC_{1-6}$ алкила, $-CO_2H$, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, $-(CH_2)_r-C_{3-6}$ циклоалкила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , $-(CH_2)_r$ -арила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f , и $-(CH_2)_r$ -гетероциклила, необязательно замещенного одним или несколькими R_f ;

R_f независимо выбран из F, Cl, Br, CN, OH, C_{1-5} алкила, необязательно замещенного OH, C_{2-5} алкенила, C_{2-5} алкинила, C_{3-6} циклоалкила и фенила;

r, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1 и 2; и

г, при каждом появлении, независимо выбран из нуля, 1, 2, 3 и 4.

23. Соединение по п. 1, имеющее формулу (XIV):

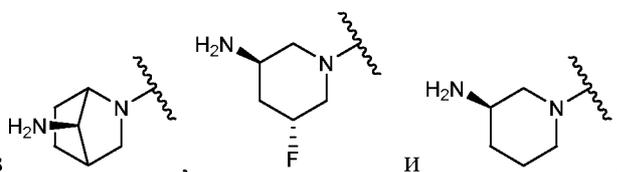


(XIV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

X_2 независимо выбран из CR_4 и N;

X_3 независимо выбран из O и S;



R_1 независимо выбран из

R_2 независимо выбран из CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и OCH_3 ;

R_3 независимо выбран из CH_2OH , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2NH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$;

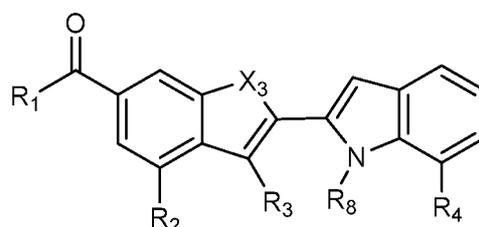
R_4 независимо выбран из H и $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкила, замещенного одним или несколькими R_5 ;
при условии, что R_4 не представляет собой $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкил, замещенный одним или несколькими R_5 ;

R_5 независимо выбран из OH и гетероцикла, необязательно замещенного одним или несколькими R_e ;

R_8 независимо выбран из H и C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{3-6} циклоалкилом; и

R_e независимо выбран из NH_2 и C_{1-3} алкила.

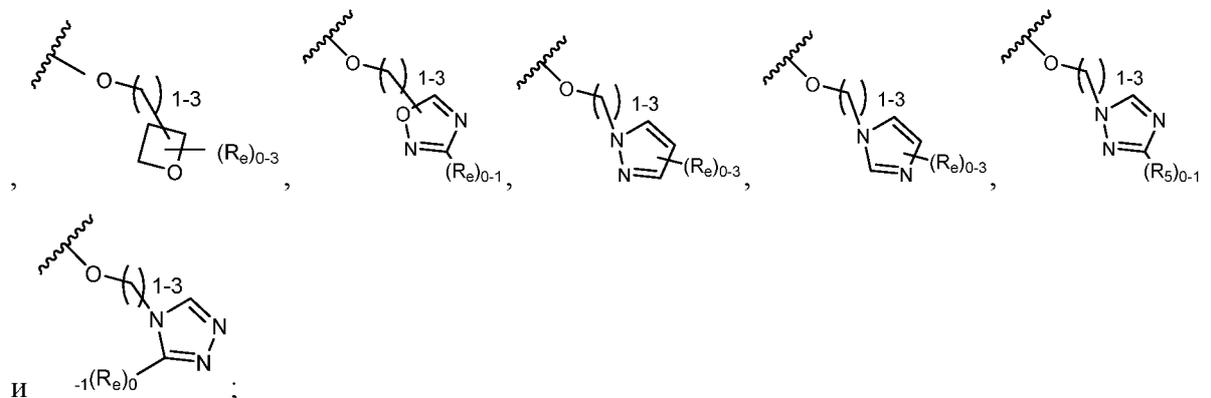
24. Соединение по п. 23, имеющее формулу (XV):



(XV)

или его фармацевтически приемлемая соль, где:

R_4 независимо выбран из H , OCH_3 , $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$,



R_8 представляет собой C_{1-3} алкил, замещенный C_{3-6} циклоалкилом; и

R_e независимо выбран из NH_2 и C_{1-2} алкила.

25. Соединение по п. 1, выбранное из:

5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)изоиндолин-1-он;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

3((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он;

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-б]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-фтор-4-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-фтор-3-гидроксифенил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фторбензамид;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридин-7-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-циклопропил-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

6-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)изоиндолин-1-он;

5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)изоиндолин-1-он;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1,1,1-трифтор-2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(1-гидроксиэтил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензо[*b*]тиофен-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанонциклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)изоиндолин-1-один;

5-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)изоиндолин-1-он;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-*a*]пиридин-7-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-метил-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон;

4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилбензофуран-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-6-ил)-2-фторбензамид;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(4-метоксипиперидин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(6-(4-аминопиперидин-1-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилбензофуран-6-ил)метанон;

((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-6-(2-гидроксипропан-2-ил)-1Н-индол-2-ил)-3-метилбензофуран-6-ил)метанон;

N-[5-(2-{6-[(3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиридин-2-ил]ацетамид;

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-индол-2-ил]-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин;

3-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-метилфенол;

5-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-N-метилпиридин-2-карбоксамид;

4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин-3-он;

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(4-метансульфонилпиперидин-1-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин;

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-{3-метил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-7-ил}-1H-индол-2-ил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин;

(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-4-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин;

3-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-метилфенол;

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)фенил]пирролидин-2-он;

4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)-2-фтор-5-метилбензамид;

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(7-фтор-1H-индазол-6-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин;

Метил-N-[5-(2-{6-[(7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)пиридин-2-ил]карбамат;

4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-6-ил)морфолин-3-он;

1-[4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]пирролидин-2-он;

(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-6-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин;

(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-индазол-5-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин;

N-[7-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-4-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил]метансульфонамид;

1-[2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)фенил]имидазолидин-2-он;

4-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)-2-хлорбензамид;

(7R)-2-{2-[1-(Циклопропилметил)-6-(1H-пиразол-4-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин;

(7R)-2-{2-[1-(циклопропилметил)-6-(морфолин-4-ил)-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-2-азабицикло[2.2.1]гептан-7-амин;

(3R,5R)-1-{2-[1-(циклопропилметил)-6-[4-(пирролидин-1-карбонил)пиперидин-1-ил]-1H-индол-2-ил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-6-карбонил}-5-фторпиперидин-3-амин;

3-[1-(2-{6-[(3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1H-индол-6-ил)пиперидин-4-ил]-1,3-оксазолидин-2-он;

2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-1,1-дифторпропан-2-ол;

2-(2-{6-[(7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил]-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил}-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-6-ил)-1,1,1-трифторпропан-2-ол;

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил))-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол;

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол;

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1*г*,4*г*)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол;

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол;

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол;

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил))пиперидин-4-ил)-1Н-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанол;

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-ол;

(S)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он;

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин)-4-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

1-(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

(R)-1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он;

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он;

(R)-1-(4-(2-(6-(3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксиэтан-1-он;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-этоксиэтан-1-он;

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1R,3S)-3-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

1-(4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он;

(R)-(3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(3-гидрокси-3-(трифторметил)циклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

(4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)(3-гидроксициклобутил)метанон;

Метил-4-(2-(6-((7R)-7-амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-карбоксилат;

(2R)-1-(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-гидроксипропан-1-он;

(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)(тиофен-2-ил)метанон;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

1-(4-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)этан-1-он;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-3-метилбутан-1-он;

((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(3-гидроксициклобутан-1-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

(R)-1-(4-(2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-5-фтор-1H-индол-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксипропан-1-он;

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-5-фтор-7-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-карбонил)пиперидин-4-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

1-(4-(2-(6-((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)пиперидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он;

((3R,5R)-3-Амино-5-фторпиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1s,4s)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

1-(3-(2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил))-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)-2-метоксиэтан-1-он;

((R)-3-аминопиперидин-1-ил)(2-(1-(циклопропилметил)-7-(1-((1r,4r)-4-гидроксициклогексан-1-карбонил)азетидин-3-ил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)метанон;

1-(3-(2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)азетидин-1-ил)этан-1-он;

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

(R)-(2-(7-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон;

(2-(7-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон;

(2-(7-(2-(4-амино-1H-пиразол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон;

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

(S)-5-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-фтор-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон;

(2-(7-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон;

(S)-5-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-индол-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

(2-(7-(2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон;

(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон;

(R)-(2-(7-(2-(1H-Имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон;

(R)-(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон;

(2-(7-(2-(4H-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

(5R)-5-(((2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

(5R)-5-(((2-(6-((7S)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((7R)-7-Амино-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбонил)-4-метокси-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

(R)-(2-(7-(2-(4Н-1,2,4-триазол-4-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон;

(2-(7-(2-(1Н-Имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)((3R,5R)-3-амино-5-фторпиперидин-1-ил)метанон;

(R)-(2-(7-(2-(1Н-имидазол-1-ил)этокси)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-2-ил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-6-ил)(3-аминопиперидин-1-ил)метанон;

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

4-(((2-(6-((R)-3-аминопиперидин-1-карбонил)-3-метилпиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)-1-(циклопропилметил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-ил)окси)метил)пирролидин-2-он;

или их фармацевтически приемлемые соли.

26. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-25, или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемую соль, и один или несколько фармацевтически приемлемых носителей.

27. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью фермента PAD4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения по любому из пп. 1-25, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли.

28. Способ лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью фермента PAD4, включающий введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, терапевтически эффективного количества композиции по п. 26.

29. Применение соединения по любому из пп. 1-25, или его стереоизомера, энантиомера, диастереомера, таутомера или фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью фермента PAD4.

30. Соединение по любому из пп. 1-25 или его стереоизомер, энантиомер, диастереомер, таутомер или фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии.

31. Способ по любому из пп. 27-28 или применение по п. 29, где заболевание или нарушение, связанное с активностью фермента PAD4, выбрано из ревматоидного артрита, болезни Альцгеймера, рассеянного склероза, волчанки, болезни Паркинсона и рака.