

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202390356 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.05.30

(22) Дата подачи заявки
2021.07.20

(51) Int.Cl. C07D 491/052 (2006.01) C07D 513/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) C07D 487/08 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01) C07D 409/04 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01) A61P 33/00 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) A61K 31/4439 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01)
C07D 403/14 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИНДОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

(31) 63/054,191; 63/113,014; 63/164,820

(32) 2020.07.20; 2020.11.12; 2021.03.23

(33) US

(86) PCT/US2021/042355

(87) WO 2022/020342 2022.01.27

(71) Заявитель:
НИДО БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (US)

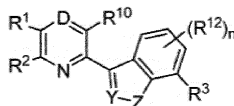
(72) Изобретатель:

Тур Бакари-Барри, Геллоп Марк
Эндрю, Барсанти Пол Эндрю (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) В изобретении предложены соединения формулы (V), которые связываются с BF3 андрогенового рецептора (AR), которые могут модулировать AR для лечения болезни Кеннеди.



202390356

A1

A1

202390356

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-577244EA/081

СОЕДИНЕНИЯ ИНДОЛА В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ АНДРОГЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

В данном документе заявлен приоритет по предварительной заявке США № 63/054191, поданной 20 июля 2020 г.; предварительной заявке США № 63/113014; поданной 12 ноября 2020 г.; и предварительной заявке США № 63/164820, поданной 23 марта 2021 г.; полное содержание которых включено в данный документ.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

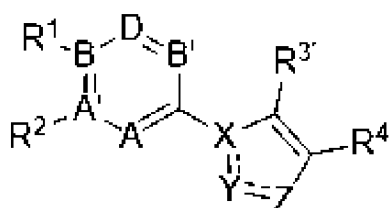
Рак предстательной железы является второй основной причиной связанной с раком летальности среди мужского населения в Западных странах (Damber, J. E. and Aus, G. Lancet (2008) 371:1710-1721). Многочисленные исследования показали, что андрогеновый рецептор (AR, от англ. «androgen receptor») является критически важным не только для развития рака предстательной железы, но также для прогрессирования заболевания до кастрационно-резистентного состояния (Taplin, M. E. et al. J. Clin. Oncol. (2003) 21:2673-8; и Tilley, W. D. et al. Cancer Res. (1994) 54:4096-4102). Таким образом, эффективное ингибирование AR человека остается одним из наиболее эффективных терапевтических подходов к лечению распространенного, метастатического рака предстательной железы.

Болезнь Кеннеди или спинобульбарная мышечная атрофия (СБМА) представляет собой х-сцепленное рецессивное заболевание двигательных нейронов, возникающее в результате нарушений передачи сигналов нервных клеток в стволе головного мозга и спинном мозге. Нарушения, связанные с двигательными нейронами, являются более заметными по сравнению с другими клетками из-за большего числа андрогеновых рецепторов, находящихся в нервных клетках. Нервные клетки у пациента с болезнью Кеннеди постепенно становятся все более дисфункциональными и в конечном итоге погибают, оставляя мышцы неспособными к сокращению, что приводит к атрофии мышц по всему телу, но наиболее это заметно в случае конечностей, лица и горла. Считается, что связывание тестостерона с AR вызывает это заболевание. В настоящее время не существует лечения болезни Кеннеди.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В данном документе предложены соединения, которые модулируют активность андрогенового рецептора (AR). В частности, описанные в данном документе соединения демонстрируют ингибирование связывающей функции андрогенового рецептора 3 (BF3).

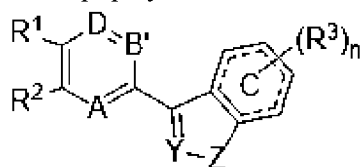
В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль; причем переменные определены в данном документе.

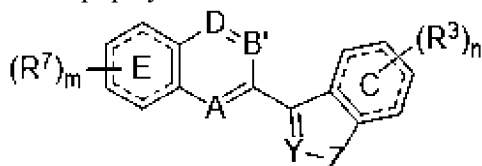
В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль.

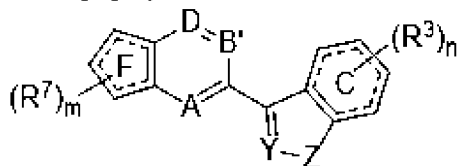
В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы III:



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль.

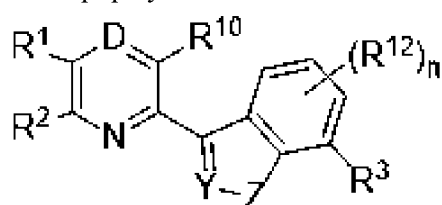
В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV:



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль.

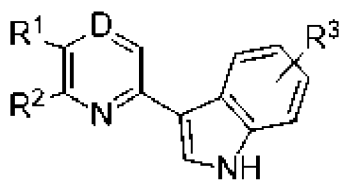
В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V:



(V)

или его фармацевтически приемлемую соль.

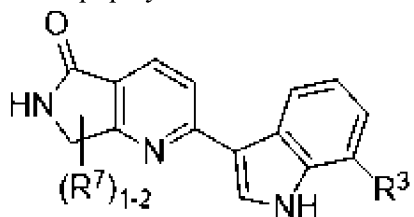
В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы X:



(X)

или его фармацевтически приемлемую соль.

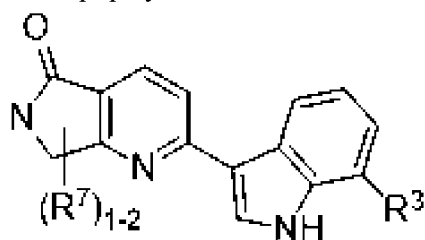
В одном варианте осуществления соединение формулы X представляет собой соединение формулы VII:



(VII)

или его фармацевтически приемлемую соль.

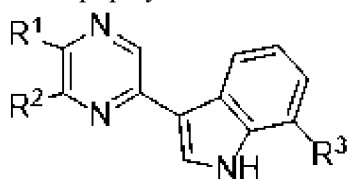
В одном варианте осуществления соединение формулы X представляет собой соединение формулы VII':



(VII')

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом варианте осуществления соединение формулы X представляет собой соединение формулы VIII:



(VIII)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы I и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

В одном варианте осуществления способов нейродегенеративное расстройство представляет собой спинобульбарную мышечную атрофию (СБМА).

В другом аспекте в данном документе предложен способ модуляции активности андрогенового рецептора (AR) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Андрогены играют роль в широком спектре связанных с развитием и физиологией ответов, например, мужской половой дифференцировке, поддержании сперматогенеза и мужской регуляции гонадотропина (Ross, R. K., et al., *Eur. Urol.* 35, 355-361 (1999); Thomson, A. A., *Reproduction* 121, 187-195 (2001); Tanji, N., et al., *Arch. Androl.* 47, 1-7 (2001)). Андрогены также связаны с развитием карциногенеза предстательной железы. Индукция карциногенеза предстательной железы в моделях на грызунах была связана с андрогенами (R. L. Noble, *Cancer Res.* 37, 1929-1933 (1977); R. L. Noble, *Oncology* 34, 138-141 (1977)), и сообщалось, что у мужчин, принимающих андрогены в форме анаболических стероидов, повышена частота рака предстательной железы (Roberts, J. T., and Essenhig, D. M., *Lancet* 2, 742 (1986); Jackson, J. A., et al., *Arch. Intern. Med.* 149, 2365-2366 (1989); Guinan, P. D., et al., *Am. J. Surg.* 131, 599-600 (1976)). Кроме того, рак предстательной железы не развивается у людей или собак, кастрированных до полового созревания (Wilson, J. D., and Roehrborn, C., *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84, 4324-4331 (1999); G. Wilding, *Cancer Surv.* 14, 113-130 (1992)). Кастрация взрослых особей мужского пола приводит к инволюции предстательной железы и апоптозу эпителия предстательной железы (Bruckheimer, E. M., and Kyprianou, N., *Cell Tissue Res.* 301, 153-162 (2000); J. T. Isaacs, *Prostate* 5, 545-557 (1984)). Эта зависимость от андрогенов обеспечивает обоснование лечения рака предстательной железы с помощью химической или хирургической кастрации (т. е. андрогеновой абляции).

AR обладает модульной организацией, характерной для всех ядерных рецепторов. Он состоит из N-концевого домена, центрального ДНК-связывающего домена, короткой шарнирной области и C-концевого домена, который содержит карман связывания лиганда гормона и сайт функции активации 2 (AF2) (Gao, W. Q. et al. *Chem. Rev.* (2005) 105:3352-3370). Последний представляет собой гидрофобную бороздку на поверхности AR, которая фланкируется областями с положительным и отрицательным зарядами, «зарядовыми зажимами», которые являются важными для связывания факторов активации AR (Zhou, X. E. et al. *J. Biol. Chem.* (2010) 285:9161-9171). Недавние исследования позволили идентифицировать новый сайт в AR, называемый связывающей функцией 3 (BF3), который участвует в транскрипционной активности AR.

Было предположено, что малая молекула, связанная с сайтом BF3, может приводить к тому, что белок AR будет подвергаться аллостерической модификации, которая предотвращает взаимодействия AR с коактиваторами. Важным является то, что сайт BF3 расположен вблизи, но отдельно от лигандсвязывающего сайта, на который обычно нацелены традиционные антиандрогеновые препараты. Соединения, такие как флуфеновая кислота (FLUF), трийодтиронин (ТЗ) и 3,3',5 -трийодиоуксусная кислота (TRIAС), могут связываться с бороздкой BF3, ингибировать взаимодействия AF2 и

препятствовать активности AR (Estebanez-Perpina, E. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* (2007) 104:16074-16079). Хотя эти соединения позволили выявить важность сайта BF3, они продемонстрировали низкую активность ($IC_{50} > 50$ мкМ), и при этом было обнаружено, что они неспецифически связываются с AR.

Активация AR происходит по хорошо изученному пути: в цитоплазме этот рецептор связан с белками шаперонов, которые поддерживают агонист-связывающую конформацию AR (Georget, V. et al. *Biochemistry* (2002) 41:11824-11831). После связывания андрогена AR подвергается ряду конформационных изменений, диссоциации от шаперонов, димеризации и транслокации в ядро (Fang, Y. F. et al. *J. Biol. Chem.* (1996) 271:28697-28702; и Wong, C. I. et al. *J. Biol. Chem.* (1993) 268:19004-19012), где он дополнительно взаимодействует с белками коактиваторов в сайте AF2 (Zhou, X. E. et al. *J. Biol. Chem.* (2010) 285:9161-9171). Это событие инициирует рекрутирование РНК-полимеразы II и других факторов с образованием функционального транскрипционного комплекса с AR.

Следует отметить, что современные антиандрогены, такие как бикалутамид, флутамид, нилутамид и MDV3100, все нацелены на этот конкретный процесс. Однако, вместо того, чтобы прямо воздействовать на взаимодействие AR - кофактор, эти антиандрогены действуют непрямо, путем связывания с лигандсвязывающим сайтом AR. Таким образом, предотвращая связывание андрогенов, они также предотвращают конформационные изменения рецептора, которые необходимы для взаимодействий с коактиваторами. Хотя лечение этими ингибиторами AR может изначально подавлять рост рака предстательной железы, долгосрочная гормональная терапия постепенно становится все менее эффективной (Taplin, M. E. et al. *J. Clin. Oncol.* (2003) 21:2673-8; и Tilley, W. D. et al. *Cancer Res.* (1994) 54:4096-4102). Факторы, которые делают AR менее чувствительным к традиционным антиандрогенам, включают мутации резистентности в лигандсвязывающем сайте, которые могут даже приводить к тому, что антагонисты AR будут действовать как агонисты, дополнительно способствуя прогрессированию рака (Chen, Y. et al. *Lancet Oncol.* (2009) 10:981-991).

Андрогены также играют роль в женских раковых заболеваниях. Одним из примеров является рак яичника, когда повышенные уровни андрогенов связаны с повышенным риском развития рака яичника (K.J. Helzlsouer, et al., *JAMA* 274, 1926-1930 (1995); R. J. Edmondson, et al, *Br J Cancer* 86, 879-885 (2002)). AR был выявлен в большинстве раков яичника (H. A. Risch, *J. Natl. Cancer Inst.* 90, 1774-1786 (1998); B. R. Rao & B. J. Slotman, *Endocr. Rev.* 12, 14-26 (1991); G. M. Clinton & W. Hua, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 25, 1-9 (1997)), тогда как эстрогеновый рецептор альфа (ER α) и прогестероновый рецептор выявляют в менее чем 50% опухолей яичников.

Спинальная и бульбарная мышечная атрофия (СБМА), широко известная как болезнь Кеннеди, представляет собой прогрессирующее тяжело протекающее нейродегенеративное заболевание, приводящее к мышечным судорогам и прогрессирующей слабости вследствие дегенерации двигательных нейронов в стволе

головного мозга и спинном мозге. Это патологическое состояние связано с мутацией гена андрогенового рецептора (AR) и является наследуемым X-сцепленным рецессивным образом. Как и в случае многих генетических расстройств, для него не существует известного лечения, хотя исследования продолжаются. По причине ее эндокринных проявления, связанных с нарушением гена AR, СМБА можно рассматривать как вариацию расстройств типа синдрома нечувствительности к андрогенам (СНА). Она также связана с другими нейродегенеративными заболеваниями, вызываемыми сходными мутациями, такими как болезнь Хантингтона.

Сайт BF3 является привлекательной мишенью для прямого ингибирования коактивации AR. Использовали *in silico* методы компьютеризированной разработки лекарственных препаратов для прогнозирования потенциальных связывающих BF3 соединений. *In silico* методы включали процедуры крупномасштабного докинга, переоценки на месте и консенсусного голосования.

Определения

Следует понимать, что некоторые признаки настоящего изобретения, которые в целях ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления (хотя подразумевается, что варианты осуществления можно комбинировать, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть представлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации. Таким образом, предусматривается, что признаки, описанные как варианты осуществления соединений формулы I, можно комбинировать в любой подходящей комбинации.

В различных местах настоящего описания определенные признаки соединений раскрыты в группах или в диапазонах. В частности, подразумевается, что изобретение включает каждую отдельную подкомбинацию членов таких групп и диапазонов. Например, подразумевается, что термин «C₁₋₆ алкил» отдельно описывает (без ограничения) метил, этил, C₃ алкил, C₄ алкил, C₅ алкил и C₆ алкил.

Термин «n-членный», где n представляет собой целое число, обычно описывает количество образующих кольцо атомов в фрагменте, где количество образующих кольцо атомов равно n. Например, пиперидинил представляет собой пример 6-членного гетероциклоалкильного кольца, пиразолил представляет собой пример 5-членного гетероарильного кольца, пиридил представляет собой пример 6-членного гетероарильного кольца и 1,2,3,4-тетрагидронафтаден представляет собой пример 10-членной циклоалкильной группы.

В различных местах настоящего описания могут быть описаны переменные, определяющие двухвалентные связывающие группы. В частности, предполагается, что каждый связывающий заместитель включает как прямую, так и обратную формы связывающего заместителя. Например, -NR(CR'R'')_n- включает как -NR(CR'R'')_n-, так и -

$(CR'R'')_nNR-$, и подразумевает раскрытие каждой из форм отдельно. Если для структуры необходима связывающая группа, переменные Маркуша, перечисленные для этой группы, считаются связывающими группами. Например, если для структуры необходима связывающая группа и в определении группы Маркуша для этой переменной перечислены «алкил» или «арил», то предполагается, что «алкил» или «арил» представляет собой связывающую алкиленовую группу или ариленовую группу соответственно.

Термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов формально замещает водород в качестве «заместителя», присоединенного к другой группе. Термин «замещенный», если не указано иное, относится к любому уровню замещения, например, моно-, ди-, три-, тетра- или пентазамещению там, где такое замещение допустимо. Заместители выбраны независимо, и замещение может быть в любом химически доступном положении. Следует понимать, что замещение в указанном атоме ограничено валентностью. Следует понимать, что замещение в указанном атоме приводит к образованию химически стабильной молекулы. Выражение «необязательно замещенный» означает незамещенный или замещенный. Термин «замещенный» означает, что атом водорода удален и заменен заместителем. Один двухвалентный заместитель, например оксо, может замещать два атома водорода.

Термин «C_{n-m}» указывает диапазон, который включает конечные точки, где *n* и *m* являются целыми числами и указывают количество атомов углерода. Примеры включают C₁₋₄, C₁₋₆ и т. п.

Термин «алкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к насыщенной углеводородной группе, которая может быть линейной или разветвленной. Термин «C_{n-m} алкил» относится к алкильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. Алкильная группа формально соответствует алкану с одной связью С-Н, замещенной точкой присоединения алкильной группы к оставшейся части соединения. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода, от 1 до 4 атомов углерода, от 1 до 3 атомов углерода или от 1 до 2 атомов углерода. Примеры алкильных фрагментов включают, но не ограничиваются этим, химические группы, такие как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил; высшие гомологи, такие как 2-метил-1-бутил, *n*-пентил, 3-пентил, *n*-гексил, 1,2,2-триметилпропил и т. п.

Термин «алкенил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более двойных углерод-углеродных связей. Алкенильная группа формально соответствует алкену с одной связью С-Н, замещенной точкой присоединения алкенильной группы к оставшейся части соединения. Термин «C_{n-m} алкенил» относится к алкенильной группе, имеющей от *n* до *m* атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления алкенильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают, но не ограничиваются этим, этенил, *n*-пропенил, изопропенил, *n*-бутенил, *втор*-бутенил и

т. п.

Термин «алкинил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к линейной или разветвленной углеводородной группе, соответствующей алкильной группе, имеющей одну или более тройных углерод-углеродных связей. Алкинильная группа формально соответствует алкину с одной связью С-Н, замещенной точкой присоединения алкильной группы к оставшейся части соединения. Термин «C_{n-m} алкинил» относится к алкинильной группе, имеющей от n до m атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают, но не ограничиваются этим, этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил и т. д. В некоторых вариантах осуществления алкинильный фрагмент содержит от 2 до 6, от 2 до 4 или от 2 до 3 атомов углерода.

Термин «алкокси», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к группе формулы -О-алкил, где алкильная группа соответствует определению выше. Термин «C_{n-m} алкокси» относится к алкоксигруппе, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры алкоксигрупп включают метокси, этокси, пропокси (например, *n*-пропокси и изопропокси), *трет*-бутокси и т. п. В некоторых вариантах осуществления алкильная группа имеет от 1 до 6, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода. Термин «C_{n-m} диалкокси» относится к связывающей группе формулы -О-(C_{n-m} алкил)-О-, алкильная группа которой имеет от n до m атомов углерода. Примеры диалкокси-групп включают -ОСН₂СН₂О- и ОСН₂СН₂СН₂О-. В некоторых вариантах осуществления два атома О C_{n-m} диалкокси-группы могут быть присоединены к одному атому В с образованием 5- или 6-членной гетероциклоалкильной группы. Термины «гало» или «галоген», используемые отдельно или в комбинации с другими терминами, относятся к фтору, хлору, бром и йоду. В некоторых вариантах осуществления «галоген» относится к атому галогена, выбранному из F, Cl или Br. В некоторых вариантах осуществления галогеногруппы представляют собой F.

В контексте данного документа термин «галогеналкил» относится к алкильной группе, в которой один или более атомов водорода замещены атомом галогена. Термин «C_{n-m} галогеналкил» относится к C_{n-m} алкильной группе, имеющей от n до m атомов углерода и от по меньшей мере одного до {2(n-m)+1} атомов галогенов, которые могут быть одинаковыми или разными. В некоторых вариантах осуществления атомы галогена представляют собой атомы фтора. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа имеет от 1 до 6 или от 1 до 4 атомов углерода. Примеры галогеналкильных групп включают CF₃, C₂F₅, СНF₂, СН₂F, ССl₃, СНCl₂, C₂Cl₅ и т. п. В некоторых вариантах осуществления галогеналкильная группа представляет собой фторалкильную группу.

Термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу, имеющему одно или более полиненасыщенных колец, имеющих ароматический характер (т. е. имеющих (4n+2) делокализованных π (пи) электронов, где n является целым числом).

Термин «арил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к ароматической углеводородной группе, которая может быть

моноциклической или полициклической (например, имеющей 2 конденсированных кольца). Термин «C_{n-m} арил» относится к арильной группе, имеющей от n до m атомов углерода в кольце. Арильные группы включают, например, фенил, нафтил и т. п. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют от 6 до около 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют 6 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильные группы имеют 10 атомов углерода. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой фенил. В некоторых вариантах осуществления арильная группа представляет собой нафтил.

Термин «гетероарил» или «гетероароматический», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к моноциклическому или полициклическому ароматическому гетероциклу, имеющему по меньшей мере один член кольца, представляющий собой гетероатом, выбранный из серы, кислорода и азота. В некоторых вариантах осуществления гетероарильное кольцо имеет 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранный из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления любой образующий кольцо N в гетероарильном фрагменте может представлять собой N-оксид. В некоторых вариантах осуществления гетероарил имеет 5-14 атомов в кольце, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил имеет 5-10 атомов в кольце, включая атомы углерода, и 1, 2, 3 или 4 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил имеет 5-6 атомов в кольце и 1 или 2 члена кольца, представляющих собой гетероатом, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. В некоторых вариантах осуществления гетероарил представляет собой пятичленное или шестичленное гетероарильное кольцо. В других вариантах осуществления гетероарил представляет собой восьмичленное, девятичленное или десятичленное конденсированное бициклическое гетероарильное кольцо. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются этим, пиридинил (пиридил), пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, пирролил, пиазолил, азолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, имидазолил, фуранил, тиофенил, хиолинил, изохиолинил, нафтиридинил (включая 1,2-, 1,3-, 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- и 2,6-нафтиридин), индолил, изоиндолил, бензотиофенил, бензофуранил, бензизоксазолил, имидазо[1,2-b]тиазолил, пуринил и т. п. В некоторых вариантах осуществления гетероарильная группа представляет собой пиридон (например, 2-пиридон).

Пятичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую пять атомов в кольце, где один или более (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примеры пятичленных кольцевых гетероариллов включают тиенил, фурил, пирролил, имидазолил, тиазолил, оксазолил, пиазолил, изотиазолил, изоксазолил, 1,2,3-триазолил, тетразолил, 1,2,3-тиадиазолил, 1,2,3-

оксадиазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазолил, 1,3,4-тиадиазолил и 1,3,4-оксадиазолил.

Шестичленное гетероарильное кольцо представляет собой гетероарильную группу, имеющую шесть атомов в кольце, где один или более (например, 1, 2 или 3) атомов в кольце независимо выбраны из N, O и S. Примерами гетероариллов с шестичленным кольцом являются пиридил, пиразинил, пиримидинил, триазинил, изоиндолил и пиридазинил.

Термин «циклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматической углеводородной кольцевой системе (моноциклической, бициклической или полициклической), включая циклизированные алкильные и алкенильные группы. Термин «C_{n-m} циклоалкил» относится к циклоалкилу, который имеет от n до m членов кольца, представляющих собой атомы углерода. Циклоалкильные группы могут включать моно- или полициклические (например, с 2, 3 или 4 конденсированными кольцами) группы и спироциклы. Циклоалкильные группы могут содержать 3, 4, 5, 6 или 7 образующих кольцо атомов углерода (C₃₋₇). В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа имеет от 3 до 6 членов кольца, от 3 до 5 членов кольца или от 3 до 4 члена кольца. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа является моноциклической или бициклической. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой C₃₋₆ моноциклическую циклоалкильную группу. Образующие кольцо атомы углерода циклоалкильной группы необязательно могут быть окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы. Циклоалкильные группы также включают циклоалкилиденy. В некоторых вариантах осуществления циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. В это определение циклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (т. е. имеющих общую связь) с циклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные циклопентана, циклогексана и т. п. Циклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры циклоалкильных групп включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклопентенил, циклогексенил, циклогексаденил, циклогептатриенил, норборнил, норпинил, норкарнил, бицикло[1.1.1]пентанил, бицикло[2.1.1]гексанил и т. п. В некоторых вариантах осуществления циклоалкильная группа представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин «гетероциклоалкил», используемый отдельно или в комбинации с другими терминами, относится к неароматическому кольцу или кольцевой системе, которая необязательно может содержать одну или более алкениленовых групп как часть кольцевой структуры, которая имеет по меньшей мере один член кольца, представляющий собой

гетероатом, независимо выбранный из азота, серы, кислорода и фосфора, и которая имеет 4-10 членов кольца, 4-7 членов кольца или 4-6 членов кольца. Термин «гетероциклоалкил» включает моноциклические 4-, 5-, 6- и 7-членные гетероциклоалкильные группы. Гетероциклоалкильные группы могут включать моно- или бициклические (например, с двумя конденсированными кольцами или кольцами с внутренним мостиком) или спироциклические кольцевые системы. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой моноциклическую группу, имеющую 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, серы и кислорода. Образующие кольцо атомы углерода и гетероатомы гетероциклоалкильной группы могут быть необязательно окислены с образованием оксо- или сульфидогруппы или другой окисленной связи (например, C(O), S(O), C(S) или S(O)₂, N-оксид и т. д.), или же атом азота может быть кватернизирован. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через образующий кольцо атом углерода или образующий кольцо гетероатом. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 3 двойных связей. В некоторых вариантах осуществления гетероциклоалкильная группа содержит от 0 до 2 двойных связей. В определение гетероциклоалкила также включены фрагменты, которые имеют одно или более ароматических колец, конденсированных (т. е. имеющих общую связь) с гетероциклоалкильным кольцом, например, бензо- или тиенильные производные пиперидина, морфолина, азепина и т. д. Гетероциклоалкильная группа, содержащая конденсированное ароматическое кольцо, может быть присоединена через любой образующий кольцо атом, включая образующий кольцо атом конденсированного ароматического кольца. Примеры гетероциклоалкильных групп включают 2,5-диазабицикло[2.2.1]гептанил; пирролидинил; гексагидропирроло[3,4-b]пиррол-1(2H)-ил; 1,6-дигидропиридинил; морфолинил; азетидинил; пиперазинил; и 4,7-диазаспиро[2.5]октан-7-ил.

В определенных местах определения или варианты осуществления относятся к конкретным кольцам (например, азетидиновому кольцу, пиридиновому кольцу и т. д.). Если не указано иное, эти кольца могут быть присоединены к любому члену кольца при условии, что валентность атома не превышена. Например, азетидиновое кольцо может быть присоединено в любом положении кольца, тогда как азетидин-3-ильное кольцо присоединено в 3-положении.

Описанные в данном документе соединения могут быть асимметричными (например, иметь один или более стереоцентров). Предусмотрены все стереоизомеры, такие как энантиомеры и диастереомеры, если не указано иное. Соединения по настоящему изобретению, которые содержат асимметрично замещенные атомы углерода, могут быть выделены в оптически активных или рацемических формах. Способы получения оптически активных форм из оптически неактивных исходных материалов известны в данной области техники, например, разделение рацемических смесей или стереоселективный синтез. Многие геометрические изомеры олефинов, двойные связи

C=N и т. п. также могут присутствовать в соединениях, описанных в данном документе, и все такие стабильные изомеры предусмотрены в настоящем изобретении. Описаны *цис* и *транс*-геометрические изомеры соединений по настоящему изобретению, которые могут быть выделены в виде смеси изомеров или в виде отдельных изомерных форм.

Разделение рацемических смесей соединений можно проводить любым из многочисленных методов, известных в данной области техники. Один метод включает фракционную перекристаллизацию с использованием хиральной разделяющей кислоты, которая является оптически активной солеобразующей органической кислотой. Подходящими разделяющими агентами для методов фракционной перекристаллизации являются, например, оптически активные кислоты, такие как D- и L-формы винной кислоты, диацетилвинной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, яблочной кислоты, молочной кислоты или различных оптически активных камфорсульфоновых кислот, таких как β -камфорсульфоновая кислота. Другие разделяющие агенты, подходящие для методов фракционной кристаллизации, включают стереоизомерно чистые формы α -метилбензиламина (например, формы S и R или диастереомерно чистые формы), 2-фенилглицинол, норэфедрин, эфедрин, N-метилэфедрин, циклогексилэтиламин, 1,2-диаминоциклогексан и т. п.

Разделение рацемических смесей также можно проводить с помощью элюирования на колонке, заполненной оптически активным разделяющим агентом (например, динитробензоилфенилглицином). Подходящий состав элюирующего растворителя может определить специалист в данной области техники.

В некоторых вариантах осуществления соединения по настоящему изобретению имеют (R)-конфигурацию. В других вариантах осуществления соединения имеют (S)-конфигурацию. В соединениях с более чем одним хиральным центром каждый из хиральных центров в соединении может быть независимо (R) или (S), если не указано иное.

Соединения по настоящему изобретению также включают таутомерные формы. Таутомерные формы возникают в результате обмена местами одинарной связи с соседней двойной связью вместе с сопутствующей миграцией протона. Таутомерные формы включают прототропные таутомеры, которые являются состояниями изомерного протонирования, имеющими одинаковую эмпирическую формулу и общий заряд. Примеры прототропных таутомеров включают пары кетон-енол, пары амид-имидная кислота, пары лактам-лактим, пары энамины-имины и кольцевые формы, в которых протон может занимать два или более положений в гетероциклической системе, например, 1H- и 3H-имидазол, 1H-, 2H- и 4H- 1,2,4-триазол, 1H- и 2H-изоиндол и 1H- и 2H-пиразол. Таутомерные формы могут находиться в равновесии или быть стерически заблокированы в одной форме посредством соответствующего замещения.

Соединения, предложенные в данном документе, также могут включать все изотопы атомов, встречающихся в промежуточных или конечных соединениях. Изотопы включают те атомы, которые имеют одинаковое атомное число, но разные массовые

числа. Например, изотопы водорода включают тритий и дейтерий. Один или более составляющих атомов соединений по настоящему изобретению могут быть заменены или замещены природными или неприродными изотопами атомов. В некоторых вариантах осуществления соединение содержит по меньшей мере один атом дейтерия. Например, один или более атомов водорода в соединении по настоящему изобретению можно заменять или замещать дейтерием. В некоторых вариантах осуществления соединения содержат два или более атомов дейтерия. В некоторых вариантах осуществления соединения содержат 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 атомов дейтерия. Методы синтеза для включения изотопов в органические соединения известны в данной области техники (Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N.Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765; The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011). Меченные изотопами соединения можно использовать в различных исследованиях, таких как ЯМР-спектроскопия, эксперименты по метаболизму и/или анализы.

Замена на более тяжелые изотопы, такие как дейтерий, может обеспечить определенные терапевтические преимущества, обусловленные большей метаболической стабильностью, например, увеличенным временем полужизни *in vivo* или необходимостью меньших дозировок, и, следовательно, может быть предпочтительной в некоторых обстоятельствах. (A. Kerekes et.al. J. Med. Chem. **2011**, 54, 201-210; R. Xu et.al. J. Label Compd. Radiopharm. **2015**, 58, 308-312).

В контексте данного документа термин «соединение» включает все стереоизомеры, геометрические изомеры, таутомеры и изотопы изображенных структур. Также подразумевается, что этот термин относится к соединениям по настоящему изобретению, независимо от того, как они получены, например, синтетическим путем, посредством биологического процесса (например, метаболизма или ферментативного преобразования) или их комбинации.

Все соединения и их фармацевтически приемлемые соли могут находиться вместе с другими веществами, такими как вода и растворители (например, гидраты и сольваты), или могут быть выделены. В твердом состоянии описанные в данном документе соединения и их соли могут находиться в различных формах и могут, например, принимать форму сольватов, включая гидраты. Соединения могут находиться в любой твердой форме, такой как полиморф или сольват, поэтому, если явно не указано иное, отсылку в описании на соединения и их соли следует понимать как включающую любую твердую форму соединения.

В некоторых вариантах осуществления соединения, предложенные в данном документе, или их соли являются по существу выделенными. Под «по существу выделенным» подразумевается, что соединение по меньшей мере частично или в значительной степени отделено от окружающей среды, в которой оно было образовано или выявлено. Частичное разделение может включать, например, композицию,

обогащенную соединениями по изобретению. Существенное разделение может включать композиции, содержащие по меньшей мере около 50%, по меньшей мере около 60%, по меньшей мере около 70%, по меньшей мере около 80%, по меньшей мере около 90%, по меньшей мере около 95%, по меньшей мере около 97% или по меньшей мере около 99% по массе соединений по изобретению или их солей.

Выражение «фармацевтически приемлемый» используется в данном документе для обозначения тех соединений, материалов, композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения являются подходящими для применения в контакте с тканями людей и животных без чрезмерных токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений, соразмерно разумному соотношению польза/риск.

Настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемые соли описанных в данном документе соединений. Термин «фармацевтически приемлемые соли» относится к производным описанных соединений, в которых исходное соединение модифицировано путем преобразования существующего кислотного или основного фрагмента в его солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются этим, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т. п. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению можно синтезировать из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, обычными химическими способами. Как правило, такие соли можно получать посредством проведения реакции форм свободных кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством подходящих основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительными являются неводные среды, такие как эфир, этилацетат, спирты (например, метанол, этанол, изопропанол или бутанол) или ацетонитрил (MeCN). Перечни подходящих солей можно найти в Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., **1977**, 66(1), 1-19 и в Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002). В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе соединения включают формы N-оксидов.

В некоторых вариантах осуществления описанные в данном документе фармацевтические композиции могут содержать соль такого соединения, предпочтительно фармацевтически или физиологически приемлемую соль. Фармацевтические препараты, как правило, содержат один или более носителей, эксципиентов или разбавителей, подходящих для способа введения препарата, будь то посредством инъекции, ингаляции, местного нанесения, лаважа или других способов, подходящих для выбранного лечения. Подходящие носители, эксципиенты или

разбавители (взаимозаменяемо используемые в данном документе) известны в данной области в отношении использования в таких способах введения.

Подходящие фармацевтические композиции можно составлять способами, известными в данной области техники, а способы их введения и дозы может определить практикующий специалист. Для парентерального введения соединение можно растворять в стерильной воде, физиологическом растворе или фармацевтически приемлемом носителе, используемом для введения нерастворимых в воде соединений, таких как те, которые используют для витамина К. Для энтерального введения соединение можно вводить в таблетке, капсуле или растворенным в жидкой форме. Таблетка или капсула могут быть покрыты энтеросолюбильной оболочкой или могут быть представлены в виде композиции для замедленного высвобождения. Известны многие подходящие составы, включая полимерные или белковые микрочастицы, инкапсулирующие высвобождаемое соединение, мази, пасты, гели, гидрогели или растворы, которые можно использовать местно или локально для введения соединения. Для обеспечения высвобождения в течение длительного периода времени можно использовать пластырь или имплантат для замедленного высвобождения. Многие методики, известные специалисту в данной области техники, описаны в Remington: the Science & Practice of Pharmacy авторства Alfonso Gennaro, 20th ed., Lippencott Williams & Wilkins, (2000). Препараты для парентерального введения могут, например, содержать эксципиенты, полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль, масла растительного происхождения или гидрированные нафталины. Для контроля высвобождения соединений можно использовать биосовместимый биоразлагаемый лактидный полимер, сополимер лактид/гликолид или полиоксиэтиленполиоксипропилен. Другие потенциально пригодные парентеральные системы доставки для модулирующих соединений включают частицы сополимера этилен-винилацетата, осмотические насосы, имплантируемые инфузионные системы и липосомы. Препараты для ингаляции могут содержать эксципиенты, например лактозу, или могут представлять собой водные растворы, содержащие, например, полиоксиэтилен-9-лауриловый эфир, гликохолат и дезоксихолат, могут представлять собой масляные растворы для введения в виде назальных капель, или могут находиться в виде геля.

«Эффективное количество» фармацевтической композиции, описанной в данном документе, включает терапевтически эффективное количество или профилактически эффективное количество. «Терапевтически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого терапевтического результата, такого как уменьшение размера опухоли, увеличение продолжительности жизни или увеличение ожидаемой продолжительности жизни. Терапевтически эффективное количество соединения может варьироваться в зависимости от таких факторов как болезненное состояние, возраст, пол и масса субъекта, а также способность соединения вызывать необходимый ответ у субъекта. Схемы введения можно корректировать для обеспечения оптимального терапевтического

ответа. Терапевтически эффективное количество также является таким, при котором любые токсичные или вредные эффекты соединения перевешиваются терапевтически благоприятными эффектами. «Профилактически эффективное количество» относится к количеству, эффективному в дозировках и в течение периодов времени, необходимых для достижения желаемого профилактического результата, такого как уменьшение размера опухолей, увеличение продолжительности жизни, увеличение ожидаемой продолжительности жизни или предотвращение прогрессирования рака предстательной железы до андроген-независимой формы. Как правило, профилактическую дозу используют в случае субъектов до или на более ранней стадии заболевания, поэтому профилактически эффективное количество может быть меньшим, чем терапевтически эффективное количество.

Следует отметить, что величина дозировки может варьироваться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозировки можно корректировать с течением времени в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, вводящего композиции или контролирующего введение композиций. Диапазоны дозировок, указанные в данном документе, являются исключительно примерами и не ограничивают диапазоны дозировок, которые могут выбирать практикующие врачи. Количество активного соединения (соединений) в композиции может варьироваться в зависимости от таких факторов как болезненное состояние, возраст, пол и масса субъекта. Схемы введения можно корректировать для обеспечения оптимального терапевтического ответа. Например, можно вводить одну болюсную дозу, можно вводить несколько разделенных доз в течение некоторого времени или же дозу можно пропорционально уменьшать или увеличивать в зависимости от потребности, связанной с терапевтической ситуацией. Преимущество может обеспечивать изготовление парентеральных композиций в единичной дозированной форме для удобства введения и однородности дозировки.

Описанные в данном документе соединения можно вводить субъекту. В контексте данного документа «субъект» может представлять собой человека, отличного от человека примата, крысу, мышь, корову, лошадь, свинью, овцу, козу, собаку, кошку и т. д. В некоторых вариантах осуществления субъект представляет собой человека.

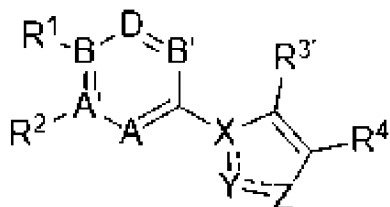
Используемые определения включают лиганд-зависимую активацию андрогенового рецептора (AR) андрогенами, такими как дигидротестостерон (DHT) или синтетический андроген (R1881), используемый в исследовательских целях. Лиганд-независимая активация AR относится к трансактивации AR в отсутствие андрогена (лиганда) посредством, например, стимуляции пути cAMP-зависимой протеинкиназы (PKA) форсколином (FSK).

Некоторые соединения и композиции, описанные в данном документе, могут препятствовать механизму, характерному для лиганд-зависимой активации (например, доступности лигандсвязывающего домена (ЛСД) для андрогена) или лиганд-независимой активации AR.

В данном документе описаны различные альтернативные варианты осуществления и примеры изобретения. Такие варианты осуществления и примеры являются иллюстративными и не должны истолковываться как ограничивающие объем изобретения.

Соединения

В одном аспекте в данном документе предложено соединение формулы I:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

==== представляет собой необязательную двойную связь;

A представляет собой N или CH;

A' представляет собой N или C, причем когда A' представляет собой N, R² отсутствует;

B представляет собой N или C, причем когда B представляет собой N, R¹ отсутствует;

B' представляет собой N, CH или CR¹⁰;

D представляет собой N, CH или CR¹⁰;

X представляет собой N или C;

Y представляет собой CH, C-CH₃ или N;

Z представляет собой O, NH или NR¹⁰;

R¹ выбран из группы, состоящей из H, галогена, N(R⁵)₂, OR⁵, SR⁵, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO₂, N(R⁵)C(O)R⁵, COR⁵ и SO₂R⁵, причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁶;

R² выбран из группы, состоящей из H, галогена, N(R⁵)₂, OR⁵, SR⁵, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкинила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₁₋₆ алкокси, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO₂ и SO₂R⁵, причем алкил, алкинил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁶;

в альтернативном варианте R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-10-членное кольцо необязательно замещено

одним, двумя, тремя или четырьмя R^7 ;

каждый из $R^{3'}$ и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

причем когда $R^{3'}$ представляет собой H, R^4 не представляет собой H, а когда R^4 представляет собой H, $R^{3'}$ не представляет собой H;

в альтернативном варианте $R^{3'}$ и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 5-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 5-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 5-10-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^3 ;

каждый R^3 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из CN, OH, SO_2C_{1-3} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, NO_2 , COR^9 , CO_2R^9 , OSO_3H , галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил- NH_2 , C_{1-3} алкил- $NH-C_{1-3}$ алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и C_{1-3} галогеналкила; каждый R^5 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{1-6} алкил-ОН, C_{1-3} алкил- NH_2 , C_{1-3} алкил- $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

каждый R^5 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{1-6} алкил-ОН, C_{1-3} алкил- NH_2 , C_{1-3} алкил- $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

каждый R^6 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, NO_2 , COR^8 , CO_2R^8 , OSO_3H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} алкил- NH_2 , C_{1-3} алкил- $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ и 3-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R^7 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил-ОН, C_{1-3} алкилфенил- R^9 , C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, $=O$, галогена, OH, NH_2 , NHR^9 , $NHC(O)R^9$, NO_2 , COR^9 и CO_2R^9 ;

каждый R^8 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-ОН, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, $C(O)C_{1-3}$ алкила и 5-10-членного гетероарила;

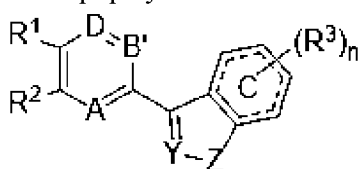
каждый R^9 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-ОН, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, $C(O)C_{1-3}$ алкила и 5-10-членного гетероарила; и

R^{10} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкил-ОН, C_{1-3} галогеналкила, галогена, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, ОН, NH_2 , NO_2 , COR^{11} и CO_2R^{11} , причем гетероциклоалкил необязательно замещен C_{1-3} алкилом;

в альтернативном варианте, когда В представляет собой CR^{10} и D представляет собой CR^{10} , два R^{10} вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома; и

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил) и $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$.

В одном варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы II



(II)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

==== представляет собой необязательную двойную связь;

A представляет собой N или CH;

B' представляет собой N, CH или CR^{10} ;

D представляет собой N, CH или CR^{10} ;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой NH или NR^{10} ;

кольцо C представляет собой 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один, два или три гетероатома;

R^1 выбран из группы, состоящей из H, галогена, $N(R^5)_2$, OR^5 , SR^5 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2 , $N(R^5)C(O)R^5$, COR^5 и SO_2R^5 , причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, $N(R^5)_2$, OR^5 , SR^5 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкинила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2 и SO_2R^5 , причем алкил, алкинил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они

присоединены, необязательно объединены с образованием 4-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-10-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя, тремя или четырьмя R^7 ;

каждый R^3 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из CN, OH, SO_2C_{1-3} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, NO_2 , COR^9 , CO_2R^9 , OSO_3H , галогена, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил- NH_2 , C_{1-3} алкил- $NH-C_{1-3}$ алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и C_{1-3} галогеналкила; каждый R^5 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{1-6} алкил-OH, C_{1-3} алкил- NH_2 , C_{1-3} алкил- $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

каждый R^6 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, COR^8 , CO_2R^8 , C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} алкил- NH_2 , C_{1-3} алкил- $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$ и 3-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R^7 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил-OH, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, $=O$, галогена, OH, NH_2 , $NHC(O)R^9$, NO_2 , COR^9 и CO_2R^9 ;

каждый R^8 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-OH, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, $C(O)C_{1-3}$ алкила и 5-10-членного гетероарила;

каждый R^9 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил-OH, C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, $C(O)C_{1-3}$ алкила и 5-10-членного гетероарила;

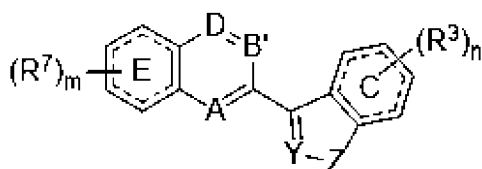
R^{10} выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкил-OH, C_{1-3} галогеналкила, галогена, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, OH, NH_2 , NO_2 , COR^{11} и CO_2R^{11} , причем гетероциклоалкил необязательно замещен C_{1-3} алкилом;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил) и $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

В другом аспекте формулы II, Z представляет собой O, S, NH или NR^{10} ; при этом остальные переменные определены выше.

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы III:



(III)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

== представляет собой необязательную двойную связь;

A представляет собой N или CH;

B' представляет собой N, CH или CR¹⁰;

D представляет собой N, CH или CR¹⁰;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой NH или NR¹⁰;

кольцо C представляет собой 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один, два или три гетероатома;

кольцо E представляет собой 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один, два или три гетероатома;

каждый R³ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из CN, OH, SO₂C₁₋₃ алкила, NH₂, NH(C₁₋₃ алкил), N(C₁₋₃ алкил)₂, NO₂, COR⁹, CO₂R⁹, OSO₃H, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкил-NH₂, C₁₋₃ алкил-NH-C₁₋₃ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R⁷ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкил-OH, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ алкил-O-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, =O, галогена, OH, NH₂, NHC(O)R⁹, NO₂, COR⁹ и CO₂R⁹;

каждый R⁹ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH₂, NH(C₁₋₃ алкил), N(C₁₋₃ алкил)₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкил-OH, C₁₋₃ алкил-O-C₁₋₃ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, C(O)C₁₋₃ алкила и 5-10-членного гетероарила;

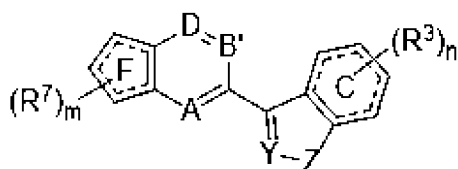
R¹⁰ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкил-OH, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, OH, NH₂, NO₂, COR¹¹ и CO₂R¹¹, причем гетероциклоалкил необязательно замещен C₁₋₃ алкилом;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃ алкила, NH₂, NH(C₁₋₃ алкил) и N(C₁₋₃ алкил)₂;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы IV:



(IV)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

==== представляет собой необязательную двойную связь;

A представляет собой N или CH;

B' представляет собой N, CH или CR¹⁰;

D представляет собой N, CH или CR¹⁰;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой NH или NR¹⁰;

кольцо C представляет собой 6-членное кольцо, которое необязательно содержит один, два или три гетероатома;

кольцо F представляет собой 5-членное кольцо, которое необязательно содержит один или два гетероатома;

каждый R³ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из CN, OH, SO₂C₁₋₃ алкила, NH₂, NH(C₁₋₃ алкил), N(C₁₋₃ алкил)₂, NO₂, COR⁹, CO₂R⁹, OSO₃H, галогена, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₃ алкил-NH₂, C₁₋₃ алкил-NH-C₁₋₃ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R⁷ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкил-OH, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ алкил-O-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, =O, галогена, OH, NH₂, NHC(O)R⁹, NO₂, COR⁹ и CO₂R⁹;

каждый R⁹ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH₂, NH(C₁₋₃ алкил), N(C₁₋₃ алкил)₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкил-OH, C₁₋₃ алкил-O-C₁₋₃ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, C(O)C₁₋₃ алкила и 5-10-членного гетероарила;

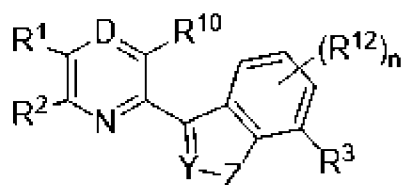
R¹⁰ выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкил-OH, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, 5-10-членного гетероарила, OH, NH₂, NO₂, COR¹¹ и CO₂R¹¹, причем гетероциклоалкил необязательно замещен C₁₋₃ алкилом;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃ алкила, NH₂, NH(C₁₋₃ алкил) и N(C₁₋₃ алкил)₂;

m равно 0, 1, 2 или 3; и

n равно 0, 1, 2 или 3.

В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы V:



(V)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

D представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой O или NH;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, $N(R^5)_2$, OR^5 , SR^5 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2 и SO_2R^5 , причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, $N(R^5)_2$, OR^5 , SR^5 , C_{1-6} алкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила, C_{1-6} галогеналкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO_2 и SO_2R^5 , причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-10-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя, тремя или четырьмя R^7 ;

R^3 выбран из группы, состоящей из CN, NH_2 , Cl, Br, C_{2-3} алкенила, C_{2-3} алкинила и C_{1-3} галогеналкила;

каждый R^5 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкил-О- C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкил-ОН, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

каждый R^6 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, ОН, NH_2 , NO_2 , COR^8 , CO_2R^8 , OSO_3H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-6} алкил-О- C_{1-3} алкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R^7 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкил-ОН, C_{1-3} галогеналкила, =O, галогена, ОН, NH_2 , NO_2 и COR^9 ; каждый R^9 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, $C(O)C_{1-3}$ алкила и 5-10-членного гетероарила;

каждый R^8 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH_2 ,

$\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-ОН, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкила и 5-10-членного гетероарила;

R^{10} выбран из группы, состоящей из H , C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкил-ОН, C_{1-3} галогеналкила, галогена, ОН, NH_2 , NO_2 , COR^{11} и CO_2R^{11} ;

R^{11} выбран из группы, состоящей из H , C_{1-3} алкила, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$ и $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$;

каждый R^{12} независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, ОН, NH_2 , NO_2 , COR^9 , CO_2R^9 , OSO_3H C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, $\text{NH}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $\text{N}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})_2$, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила; и

n равно 0, 1 или 2.

В одном варианте осуществления формулы V

D представляет собой СН или N;

Y представляет собой СН или N;

Z представляет собой О или NH;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, $\text{N}(\text{R}^5)_2$, OR^5 , C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

R^2 выбран из группы, состоящей из H , OR^5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{2-6} алкенила, C_{2-6} алкинила и галогена, причем алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-10-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^7 , при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил;

R^3 выбран из группы, состоящей из CN, Cl и CF_3 ;

каждый R^5 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкил-ОН, причем алкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 ;

каждый R^6 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, ОН, NH_2 , COR^8 , C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} галогеналкила, $\text{N}(\text{R}^8)_2$, C_{1-6} алкил-О- C_{1-3} алкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R^7 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, $=\text{O}$, C_{1-6} алкил-ОН и галогена;

каждый R^8 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H , C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, $\text{C}(\text{O})\text{C}_{1-3}$ алкила и 5-10-членного гетероарила;

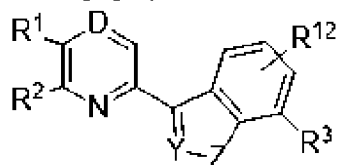
R^{10} выбран из группы, состоящей из H , C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена,

COR^8 и CO_2R^8 ;

каждый R^{12} независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, NH_2 , NO_2 , CO_2R^8 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; и

n равно 1.

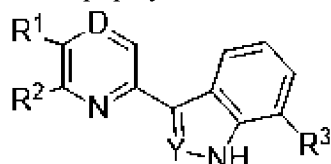
В другом варианте осуществления соединение формулы V представляет собой соединение формулы Va:



(Va)

или его фармацевтически приемлемую соль.

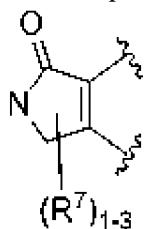
В другом варианте осуществления соединение формулы V представляет собой соединение формулы Vb:



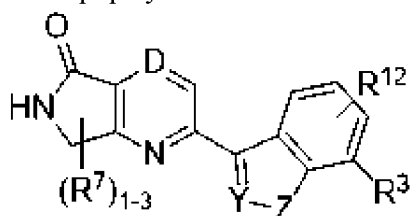
(Vb)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном варианте осуществления формулы V, R^1 и R^2 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



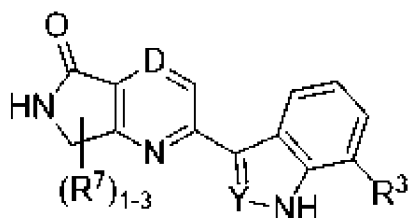
В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VI:



(VI)

или его фармацевтически приемлемую соль.

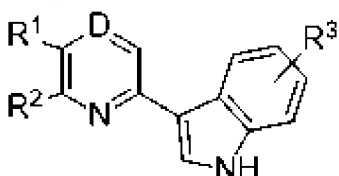
В другом варианте осуществления соединение формулы I представляет собой соединение формулы VIa:



(VIa)

или его фармацевтически приемлемую соль.

В одном аспекте в настоящем документе предложено соединение формулы X:



(X)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

D представляет собой CH или N;

R¹ выбран из группы, состоящей из C₁₋₆ алкила, OC₁₋₆ алкила и NH(3-7-членного гетероциклоалкила), каждый из которых необязательно независимо замещен OH или C(O)C₁₋₆ алкилом;

R² выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила и OC₁₋₆ алкила;

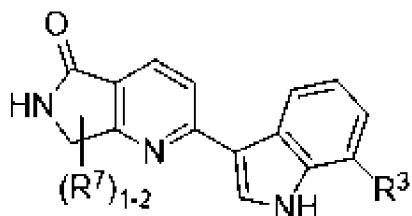
в альтернативном варианте R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-7-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-7-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-7-членное кольцо необязательно независимо замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₁₋₆ алкил-OH, =O и галогена, при условии, что R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил; и

R³ выбран из группы, состоящей из CN, галогена и C₁₋₃ галогеналкила.

В одном варианте осуществления формул, предложенных в данном документе, когда R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 4-7-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, 4-7-членное кольцо не является ароматическим.

В другом варианте осуществления формул, предложенных в данном документе, когда R¹ представляет собой метил, R³ не представляет собой хлор. В другом варианте осуществления формул, предложенных в данном документе, R¹ представляет собой OC₁₋₆ алкил или NH(3-7-членный гетероциклоалкил), которые оба необязательно независимо замещены OH или C(O)C₁₋₆ алкилом; и R³ выбран из группы, состоящей из CN, галогена и C₁₋₃ галогеналкила.

В одном варианте осуществления соединение формулы X представляет собой соединение формулы VII:

**(VII)**

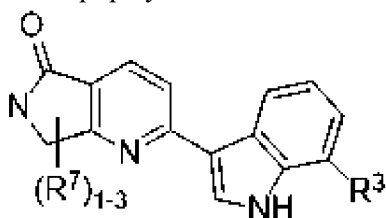
или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R^3 выбран из группы, состоящей из CN, галогена и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^7 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-6} алкил-ОН и галогена.

В другом варианте осуществления соединение формулы X представляет собой соединение формулы VII':

**(VII')**

или его фармацевтически приемлемую соль;

при этом

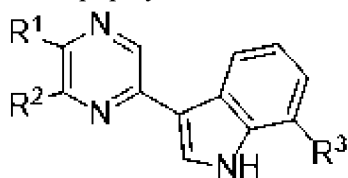
R^3 выбран из группы, состоящей из CN, галогена и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^7 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-6} алкил-ОН и галогена;

причем когда атом азота в лактамном кольце не замещен R^7 , он замещен H.

В другом варианте осуществления каждый R^7 независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

В другом варианте осуществления соединение формулы X представляет собой соединение формулы VIII:

**(VIII)**

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила и NH(3-7-членного гетероциклоалкила), каждый из которых необязательно независимо замещен ОН или $C(O)C_{1-6}$ алкилом;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и OC_{1-6} алкила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из CN, галогена и C_{1-3} галогеналкила.

В одном варианте осуществления вышеприведенных формул Y представляет собой CH. В другом варианте осуществления Y представляет собой N. В другом варианте осуществления Z представляет собой NH. В другом варианте осуществления Z представляет собой NR^{10} . В одном варианте осуществления B' представляет собой N. В другом варианте осуществления B' представляет собой CH. В другом варианте осуществления B' представляет собой CR^{10} . В другом варианте осуществления A представляет собой N. В одном варианте осуществления A представляет собой CH. В другом варианте осуществления D представляет собой N. В другом варианте осуществления D представляет собой CH. В другом варианте осуществления D представляет собой CR^{10} .

В одном варианте осуществления вышеприведенных формул кольцо C представляет собой фенил. В другом варианте осуществления кольцо C представляет собой пиридин. В другом варианте осуществления кольцо E представляет собой фенил. В другом варианте осуществления кольцо E представляет собой пиридин. В одном варианте осуществления кольцо E представляет собой 6-членное кольцо, которое содержит один атом азота. В другом варианте осуществления кольцо E представляет собой 6-членное кольцо, которое содержит один атом азота и один атом кислорода. В другом варианте осуществления кольцо E представляет собой 6-членное кольцо, которое не содержит гетероатом.

В одном варианте осуществления вышеприведенных формул кольцо F представляет собой 5-членное кольцо, которое содержит один или два гетероатома. В другом варианте осуществления кольцо F представляет собой 5-членное кольцо, которое содержит один гетероатом. В другом варианте осуществления кольцо F представляет собой 5-членное кольцо, которое не содержит гетероатомов.

В одном варианте осуществления вышеприведенных формул R^1 выбран из группы, состоящей из H, $N(R^5)_2$, OR^5 , C_{1-3} алкила, CF_3 , галогена, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, CN, $N(R^5)C(O)R^5$ и COR^5 , причем алкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним R^6 . В другом варианте осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, $N(R^5)_2$, OR^5 , C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 . В другом варианте осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из $N(R^5)_2$, OR^5 , и 3-10-членного гетероциклоалкила, причем гетероциклоалкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^6 .

В другом варианте осуществления вышеприведенных формул R^3 выбран из группы, состоящей из CN, Cl и CF_3 .

В другом варианте осуществления вышеприведенных формул каждый R^5 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила и C_{1-3} алкил-ОН, причем алкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя R^6 .

В другом варианте осуществления вышеприведенных формул каждый R^6 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, 3-7-членного гетероциклоалкила, $N(R^8)_2$, COR^8 , NH_2 , C_{1-6} алкил-О- C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкила. В другом варианте осуществления R^8 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила и $C(O)C_{1-3}$ алкила.

В другом варианте осуществления вышеприведенных формул R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, $N(R^5)_2$, OR^5 , C_{1-3} алкила, CF_3 , C_{1-3} алкокси, C_{3-6} циклоалкила, 4-6-членного гетероциклоалкила, причем гетероциклоалкил необязательно замещен одним R^6 .

В другом варианте осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из H, OR^5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила и галогена, причем алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя R^6 . В другом варианте осуществления R^2 представляет собой C_{1-3} алкил. В одном варианте осуществления R^2 представляет собой C_{1-3} галогеналкил. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой галоген. В другом варианте осуществления R^2 представляет собой OR^5 .

В одном варианте осуществления вышеприведенных формул R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-10-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^7 , при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил.

В одном варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-7-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-7-членное кольцо содержит один, два или три гетероатома и 4-7-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R^7 , при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил.

В другом варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 4-7-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-7-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-7-членное кольцо необязательно независимо замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-6} алкил-ОН, $=O$ и галогена, при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил.

В другом варианте осуществления R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 4-7-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-7-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-7-членное кольцо необязательно независимо замещено одним, двумя или тремя C_{1-3} алкилами, при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они

присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил.

В другом варианте осуществления R^1 и R^2 , вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил. В другом варианте осуществления R^1 не представляет собой NH_2 . В другом варианте осуществления, когда R^3 представляет собой хлор, R^1 не представляет собой $-CH_2NH_2$.

В одном варианте осуществления R^1 представляет собой OC_{1-6} алкил или $NH(3-7$ -членный гетероциклоалкил), причем алкил и гетероциклоалкил необязательно замещены OH или $C(O)C_{1-6}$ алкилом. В другом варианте осуществления R^1 представляет собой OC_{1-6} алкил, замещенный OH . В другом варианте осуществления R^1 представляет собой $NH(4-6$ -членный гетероциклоалкил), замещенный $C(O)C_{1-6}$ алкилом.

В другом варианте осуществления R^1 выбран из группы, состоящей из:

В другом варианте осуществления R^1 представляет собой

--	--

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или OC_{1-6} алкил. В другом варианте осуществления R^3 представляет собой CN или галоген.

В другом варианте осуществления вышеприведенных формул R^3 представляет собой H или C_{1-3} алкил.

В другом варианте осуществления вышеприведенных формул R^4 выбран из группы, состоящей из пиридина, фенила и C_{1-3} алкила.

В одном варианте осуществления вышеприведенных формул каждый R^3 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H , NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил- OH , C_{1-3} алкил- $O-C_{1-3}$ алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10}

арила и 5-10-членного гетероарила. В другом варианте осуществления R^3 отсутствует. В другом варианте осуществления R^3 представляет собой CN, Cl или CF_3 .

В другом варианте осуществления R^7 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкил и, C_{1-6} алкил-ОН.

В одном варианте осуществления вышеприведенных формул каждый R^8 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH_2 , $NH(C_{1-3}$ алкил), $N(C_{1-3}$ алкил) $_2$, C_{1-3} алкила, C_{1-3} алкил-ОН, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкила, C_{3-7} циклоалкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила.

В другом варианте осуществления вышеприведенных формул R^{10} представляет собой H или C_{1-3} алкил.

В одном варианте осуществления вышеприведенных формул

A представляет собой N;

A' представляет собой C;

B представляет собой C;

B' представляет собой CH;

C представляет собой CH;

D представляет собой N или CH;

X представляет собой C;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой NH;

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, $N(R^5)_2$, OR^5 , C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C_{6-10} арила, 5-10-членного гетероарила и CN, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя C_{1-3} алкилами;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, галогена, $N(R^5)_2$, OR^5 , C_{1-6} алкила, C_{1-6} галогеналкила, C_{1-6} алкокси, C_{3-10} циклоалкила и 3-10-членного гетероциклоалкила, причем алкил, циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя C_{1-3} алкилами;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 , вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 5-6-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 5-6-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 5-6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя, тремя или четырьмя C_{1-3} алкилами, C_{1-3} алкил-ОН, C_{1-3} алкокси, C_{1-3} алкил-О- C_{1-3} алкилами, C_{1-3} галогеналкилами, =O, галогенами или $CO(C_{1-3}$ алкил);

каждый из R^3 и R^4 независимо выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила;

причем когда R^3 представляет собой H, R^4 не представляет собой H, а когда R^4 представляет собой H, R^3 не представляет собой H;

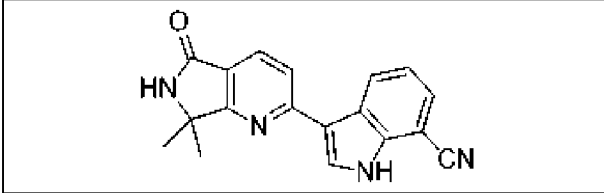
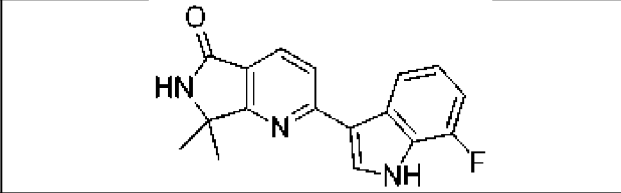
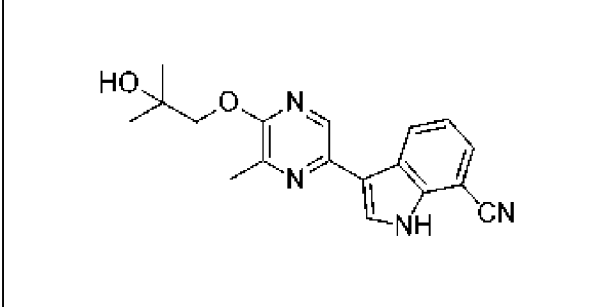
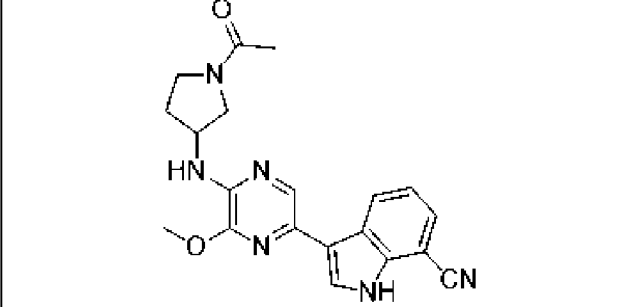
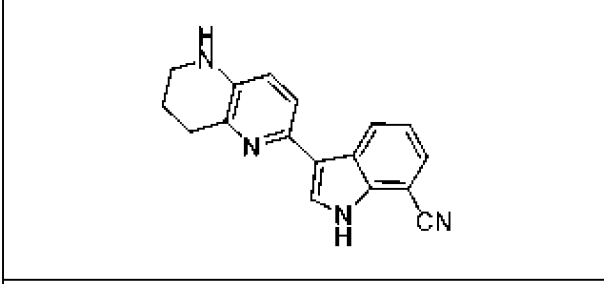
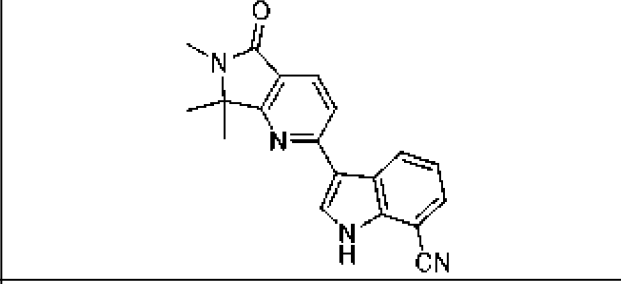
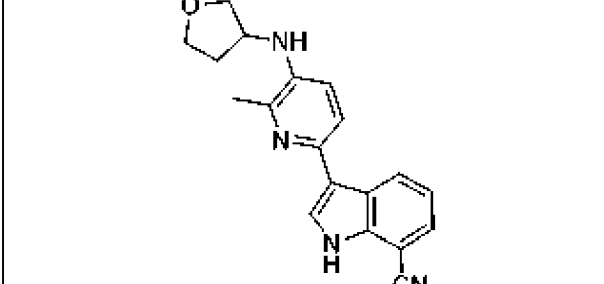
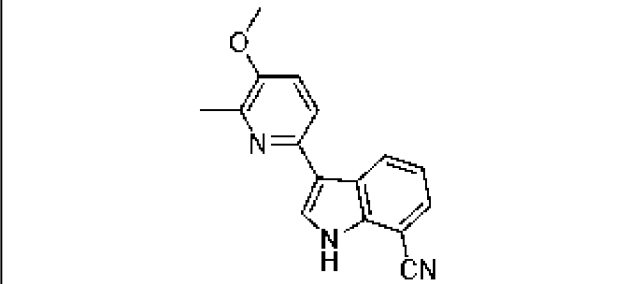
в альтернативном варианте R^3 и R^4 вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 5-6-членного кольца, которое

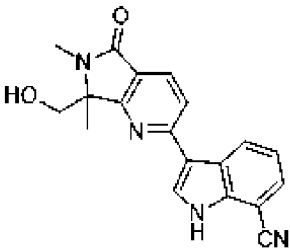
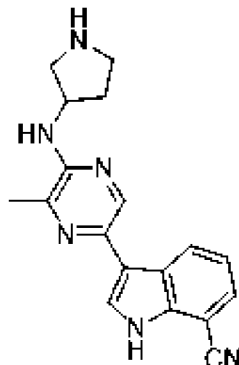
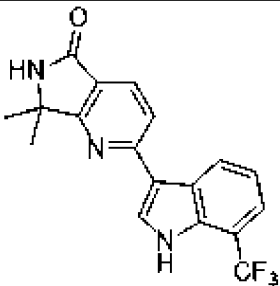
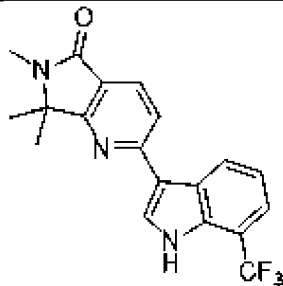
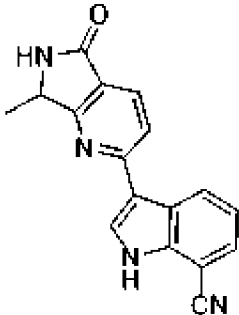
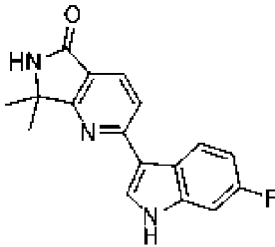
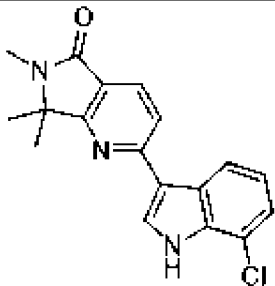
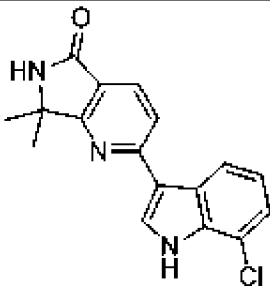
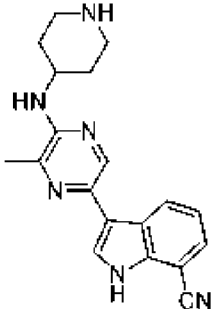
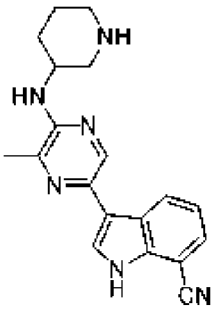
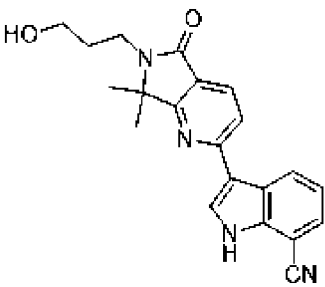
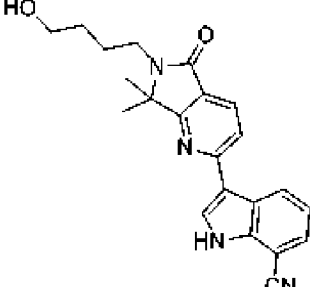
конденсировано со смежным кольцом, причем 5-6-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 5-6-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя C_{1-3} алкилами, галогенами, CN или C_{1-3} галогеналкилами; и

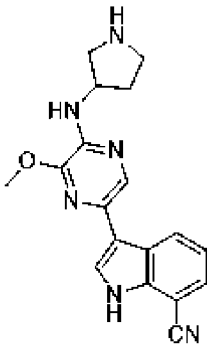
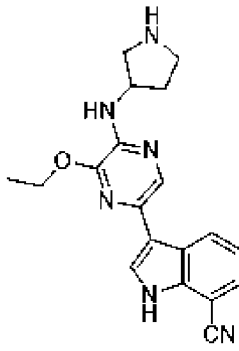
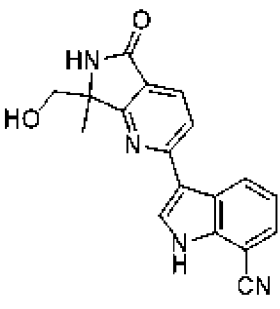
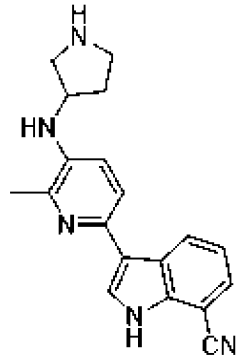
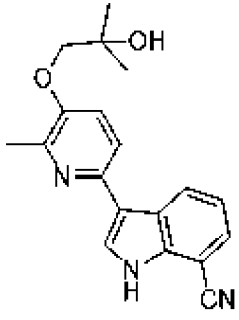
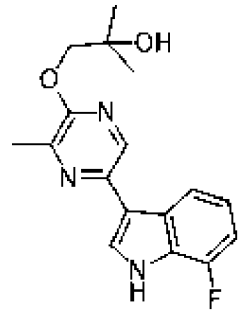
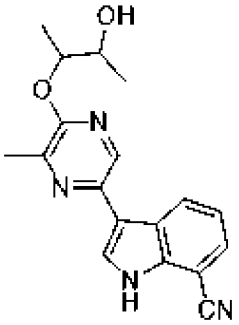
каждый R^5 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-3} алкил-O- C_{1-3} алкила, C_{1-6} алкил-OH, C_{1-3} алкил-NH₂, C_{1-3} алкил-N(C_{1-3} алкил)₂, C_{3-10} циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, NH₂, NH(C_{1-3} алкил), N(C_{1-3} алкил)₂, C_{6-10} арила и 5-10-членного гетероарила, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя галогенами, OH, NH₂, NH(C_{1-3} алкил), N(C_{1-3} алкил)₂, CO(C_{1-6} алкил), C_{1-3} алкилами, C_{1-3} алкокси или C_{1-3} галогеналкилами.

В одном варианте осуществления в данном документе предложены соединения из таблицы 1 или их фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления соединение формулы X выбрано из группы, состоящей из

или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение, предложенное в данном документе, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

В одном варианте осуществления раскрытые соединения могут существовать в виде таутомеров. Все таутомеры включены в объем представленных в данном документе соединений.

Описанные в данном документе соединения также включают меченные изотопами соединения, в которых один или более атомов замещены атомом, имеющим такой же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, подходящих для

включения в описанные в данном документе соединения, включают, но не ограничиваются этим, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P и ^{35}S . В другом варианте осуществления меченные изотопами соединения применимы в исследованиях распределения лекарственного препарата или субстрата в тканях. В другом варианте осуществления замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает большую метаболическую стабильность (например, увеличение *in vivo* времени полужизни или снижение необходимых дозировок). В другом варианте осуществления описанные в данном документе соединения содержат изотоп ^2H (т. е. дейтерий).

В другом варианте осуществления замещение испускающими позитроны изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , полезна в исследованиях методом позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения занятости рецепторов субстрата. Меченные изотопами соединения получают любым подходящим способом или процессом, используя соответствующий меченный изотопом реагент вместо немеченного реагента, используемого в ином случае.

Конкретные соединения, описанные в данном документе, и другие соединения, охваченные одной или более формулами, описанными в данном документе, имеющие разные заместители, синтезируют, используя методики и материалы, описанные в данном документе и как описано, например, в Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) и Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (которые все включены посредством ссылки в отношении такой информации). Общие способы получения соединений, описанных в данном документе, модифицируют, используя соответствующие реагенты и условия, для внесения различных фрагментов, присутствующих в формулах, предложенных в данном документе.

Описанные в данном документе соединения синтезируют, используя любые подходящие процедуры, начиная с соединений, которые доступны из коммерческих источников, или получают, используя процедуры, описанные в данном документе.

Способы лечения

Описанные в данном документе соединения можно использовать в способе лечения заболевания или патологического состояния у субъекта, включающем введение субъекту предложенного в данном документе соединения или фармацевтической композиции, содержащей соединение и фармацевтически приемлемый носитель.

В другом аспекте в данном документе предложен способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или фармацевтической композиции,

содержащей соединение формулы I.

В одном варианте осуществления рак выбран из гемобластозов, сарком, раковых заболеваний легких, раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, раковых заболеваний мочеполовой системы, раковых заболеваний печени, раковых заболеваний костей, раковых заболеваний нервной системы, гинекологических раковых заболеваний и раковых заболеваний кожи.

В другом варианте осуществления рак выбран из немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), мелкоклеточного рака легкого, бронхогенной карциномы, плоскоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной мелкоклеточной бронхогенной карциномы, недифференцированной крупноклеточной бронхогенной карциномы, аденокарциномы, бронхогенной карциномы, альвеолярной карциномы, бронхиолярной карциномы, бронхиальной аденомы, хондроматозной гамартомы, мезотелиомы, павицеллюлярной и непавицеллюлярной карциномы, бронхиальной аденомы и плевропульмональной бластомы.

В другом варианте осуществления рак легкого представляет собой немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ). В другом варианте осуществления рак легкого представляет собой аденокарциному.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечного тракта выбран из плоскоклеточной карциномы пищевода, аденокарциномы пищевода, лейомиосаркомы пищевода, лимфомы пищевода, карциномы желудка, лимфомы желудка, лейомиосаркомы желудка, экзокринной карциномы поджелудочной железы, аденокарциномы протоков поджелудочной железы, инсулиномы поджелудочной железы, глюкагономы поджелудочной железы, гастриномы поджелудочной железы, карциноидных опухолей поджелудочной железы, випомы поджелудочной железы, аденокарциномы тонкого кишечника, лимфомы тонкого кишечника, карциноидных опухолей тонкого кишечника, саркомы Капоши, лейомиомы тонкого кишечника, гемангиомы тонкого кишечника, липомы тонкого кишечника, нейрофибромы тонкого кишечника, фибромы тонкого кишечника, аденокарциномы толстого кишечника, тубулярной аденомы толстого кишечника, ворсинчатой аденомы толстого кишечника, гамартомы толстого кишечника, лейомиомы толстого кишечника, колоректального рака, рака желчного пузыря и рака анального канала.

В одном варианте осуществления желудочно-кишечного тракта представляет собой колоректальный рак.

В другом варианте осуществления рак представляет собой карциному. В другом варианте осуществления карцинома выбрана из карциномы поджелудочной железы, колоректальной карциномы, карциномы легкого, карциномы мочевого пузыря, карциномы желудка, карциномы пищевода, карциномы молочной железы, карциномы головы и шеи, карциномы шейки матки, карциномы кожи и карциномы щитовидной железы.

В другом варианте осуществления рак представляет собой гемобластоз. В одном варианте осуществления гемобластоз выбран из множественной миеломы, острого

миелогенного лейкоза и миелопролиферативных новообразований.

В другом варианте осуществления рак представляет собой новообразование. В другом варианте осуществления новообразование представляет собой глиобластому или саркомы.

В одном варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из гемобластозов, сарком, раковых заболеваний легких, раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, раковых заболеваний мочеполовой системы, раковых заболеваний печени, раковых заболеваний костей, раковых заболеваний нервной системы, гинекологических раковых заболеваний и раковых заболеваний кожи.

В другом варианте осуществления рак выбран из группы, состоящей из рака поджелудочной железы, рака шейки матки, рака толстой кишки, рака яичника, рака молочной железы, рака поджелудочной железы, карциномы и аденокарциномы.

В другом варианте осуществления рак представляет собой рак поджелудочной железы. В другом варианте осуществления рак представляет собой солидную опухоль.

В одном аспекте в данном документе предложен способ лечения нейродегенеративного расстройства у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления нейродегенеративное заболевание представляет собой х-сцепленное рецессивное расстройство. В другом варианте осуществления нейродегенеративное расстройство представляет собой спинобульбарную мышечную атрофию (СБМА).

В другом аспекте в данном документе предложен способ модуляции активности андрогенового рецептора (AR) у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном варианте осуществления андрогеновый рецептор (AR) подвергается аллостерической модуляции. В другом варианте осуществления модуляция активности андрогенового рецептора (AR) обеспечивает лечение спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА) у субъекта.

В одном варианте осуществления способов субъект представляет собой человека.

В контексте данного документа термины «индивид», «субъект» или «пациент», используемые взаимозаменяемо, относятся к любому животному, включая млекопитающих, предпочтительно мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, и наиболее предпочтительно - к людям.

В контексте данного документа выражение «терапевтически эффективное количество» относится к количеству активного соединения или фармацевтического агента, например, количеству любой из твердых форм или их солей, описанных в данном документе, которое вызывает биологический или медицинский ответ в ткани, системе,

организме животного, индивида или человека, который предполагается исследователем, ветеринаром, врачом или другим медицинским работником. Соответствующее «эффективное» количество в каждом отдельном случае можно определить, используя методы, известные специалисту в данной области техники.

Следует понимать, что некоторые признаки изобретения, которые в целях ясности описаны в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть представлены в комбинации в одном варианте осуществления (хотя подразумевается, что варианты осуществления можно комбинировать, как если бы они были записаны в многократно зависимой форме). Напротив, различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть предоставлены отдельно или в любой подходящей подкомбинации.

Введение/дозировка/составы

В другом аспекте в данном документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение, предложенное в данном документе, вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Фактические уровни дозировки активных ингредиентов в фармацевтических композициях, обсуждаемых в данном документе, можно варьировать, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективное для достижения желаемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, не оказывая при этом токсического воздействия на пациента.

В частности, выбранный уровень дозировки будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарственные препараты, соединения или материалы, используемые в комбинации с соединением, возраст, пол, массу тела, состояние, общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, проходящего лечение, и подобные факторы, хорошо известные в области медицины.

Врач, например, лечащий врач или ветеринар, имеющий обычные навыки в данной области, может легко определить и прописать необходимое эффективное количество фармацевтической композиции. Например, лечащий врач или ветеринар может начать введение фармацевтической композиции с дозировки раскрытого соединения на более низких уровнях, чем требуется для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозировку до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

В конкретных вариантах осуществления особенно выгодно составлять соединение в виде единичной лекарственной формы для простоты введения и однородности дозировки. В контексте данного документа единичная лекарственная форма относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве единичных дозировок для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит предопределенное количество раскрытого соединения, рассчитанное для оказания желаемого терапевтического эффекта в сочетании с необходимым фармацевтическим носителем.

Единичные лекарственные формы обусловлены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик раскрытого соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (б) ограничений, характерных в области смешивания/составления такого раскрытого соединения для лечения боли, депрессивного расстройства или лекарственной зависимости у пациента.

В одном варианте осуществления соединения, предложенные в данном документе, составляют в виде фармацевтических композиций, используя один или более фармацевтически приемлемых эксципиентов или носителей. В одном варианте осуществления фармацевтические композиции содержат терапевтически эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

Пути введения любой из раскрытых в данном документе композиций включают пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, буккальный, подъязычный или местный. Раскрытые в данном документе соединения могут быть составлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный или парентеральный, например, трансдермальный, трансмукозальный (например, подъязычный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинальный), (интра)назальный и (транс)ректальный), интравезикальный, внутрилегочный, интрадуоденальный, внутрижелудочный, интратекальный, подкожный, внутримышечный, внутрикожный, внутриартериальный, внутривенный, внутрибронхиальный, ингаляционный и местный пути введения. В одном варианте осуществления предпочтительным путем введения является пероральный.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капсуловидные таблетки, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, гранулы, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, взвеси, леденцы, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошкообразные или аэрозольные составы для ингаляции, композиции и составы для интравезикального введения и т. п. Следует понимать, что составы и композиции не ограничиваются конкретными составами и композициями, описанными в данном документе.

Для перорального применения особенно подходящими являются таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капсуловидные таблетки и желатиновые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть изготовлены любым способом, известным в данной области техники, и такие композиции могут содержать один или более агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтических эксципиентов, подходящих для изготовления таблеток. Такие эксципиенты включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и разрыхляющие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут быть непокрытыми, или же на них можно наносить покрытие известными методами

для элегантного внешнего вида или для замедления высвобождения активных ингредиентов. Составы для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

Для парентерального введения раскрытые соединения могут быть составлены для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения в виде болюсной дозы или непрерывной инфузии. Можно использовать суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие составные агенты, такие как суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты.

Специалистам в данной области техники станут очевидны или же они могут определить, используя не более чем рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, пунктов формулы изобретения и примеров, описанных в данном документе. Считается, что такие эквиваленты входят в объем этого изобретения и охвачены прилагаемой формулой изобретения. Например, следует понимать, что модификации реакционных условий, включая, но не ограничиваясь этим, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например атмосферу азота, и восстановительные/окислительные агенты, с помощью известных в данной области техники альтернативных вариантов и с использованием не более чем рутинных экспериментов, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где в данном документе приведены значения и диапазоны, подразумевается, что все значения и диапазоны, охватываемые этими значениями и диапазонами, входят в объем настоящего изобретения. Кроме того, все значения, попадающие в эти диапазоны, а также верхние и нижние пределы диапазона значений также предусмотрены в настоящей заявке.

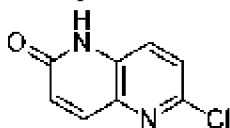
Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. При этом они никоим образом не ограничивают вышеприведенные принципы или раскрытие настоящей заявки.

ПРИМЕРЫ

Пример А: Процедуры синтеза

Промежуточное соединение A1

6-хлор-1H-1,5-нафтиридин-2-он



Этап 1: В раствор 6-хлорпиридин-3-амин (10,00 г, 78,12 ммоль) и сульфата серебра (12,20 г, 39,22 ммоль) в этаноле (200 мл) добавляли йод (23,80 г, 94,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные

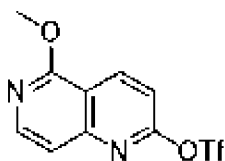
органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-йодпиридин-3-амин (18,00 г, 90%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 254,9 $[M+1]^+$.

Этап 2: В дегазированный раствор 6-хлор-2-йодпиридин-3-амин, полученного на предыдущем этапе (6,00 г, 23,52 ммоль), этилакрилата (4,10 г, 41,00 ммоль), трис(2-метилфенил)фосфана (0,71 г, 1,73 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (9,10 г, 70,54 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли ацетат палладия (0,53 г, 2,35 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением этил (2E)-3-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)проп-2-еноата (4,90 г, 91%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 227,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: Смесь этил (2E)-3-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)проп-2-еноата, полученного на предыдущем этапе (1,00 г, 4,40 ммоль), и 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундек-7-ена (1,30 г, 8,55 ммоль) в этаноле (30 мл) перемешивали при 100°C в течение 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% метанола в дихлорметане с получением 6-хлор-1H-1,5-нафтиридин-2-она (**A1**) (0,50 г, 62%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 181,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,84 (уш. с, 1H), 7,86 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,58 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=9,9$ Гц, 1H).

Промежуточное соединение A2

5-метокси-1,6-нафтиридин-2-ил трифторметансульфонат



Этап 1: В раствор метил 2-метилникотината (9,00 г, 59,54 ммоль) и 1,3,5-триазина (5,30 г, 65,37 ммоль) в безводном метилсульфоксиде (50 мл) частями добавляли трет-бутоксид калия (8,00 г, 71,29 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин смесь нагревали при 80°C в течение 1 ч. Реакцию гасили водой (5 мл). Смесь очищали напрямую посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~20% ацетонитрила в воде с получением 1,6-нафтиридин-5(6H)-она (2,40 г, 27%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 147,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь 1,6-нафтиридин-5(6H)-она (820 мг, 5,61 ммоль) и оксихлорида фосфора (15 мл) нагревали при 80°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме.

Остаток разводили смесью лед/вода и подщелачивали, используя водный насыщенный раствор карбоната натрия до pH 8. Смесью экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-хлор-1,6-нафтиридина (720 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 164,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 5-хлор-1,6-нафтиридина (710 мг, 4,32 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 3-хлорбензойную кислоту (1200 мг, 5,93 ммоль, 85%) при 0 °С. Смесью нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% метанола в этилацетате с получением 5-хлор-1,6-нафтиридин 1-оксида (600 мг, 31% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 181,1 $[M+1]^+$.

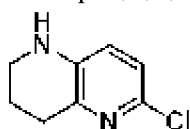
Этап 4: Смесью 5-хлор-1,6-нафтиридин 1-оксида (550 мг, 3,05 ммоль) и метилата натрия (10 мл, 30% в метаноле) нагревали до 70 °С в течение 3 ч. Смесью концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~15% метанола в этилацетате с получением 5-метокси-1,6-нафтиридин 1-оксида (378 мг, 70%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 177,1 $[M+1]^+$.

Этап 5: В раствор 5-метокси-1,6-нафтиридин 1-оксида (300 мг, 1,70 ммоль) в воде (3 мл) медленно добавляли метансульфонилхлорид (390 мг, 3,41 ммоль) при 0 °С. Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесью экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-метокси-1,6-нафтиридин-2-ола (360 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 177,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,19 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,21 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,76 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,38 (с, 3H).

Этап 6: В раствор 5-метокси-1,6-нафтиридин-2-ола (360 мг, неочищенный продукт с этапа 5) и пиридина (269 мг, 3,41 ммоль) в дихлорметане (5 мл) медленно добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (720 мг, 2,55 ммоль) при 0 °С. Смесью перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-метокси-1,6-нафтиридин-2-ила трифторметансульфоната (A2) (200 мг, 38% за 2 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 309,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A3

2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин



Этап 1: В перемешиваемый раствор этил (2E)-3-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)проп-2-еноата (с промежуточного соединения A1) (2,00 г, 8,84 ммоль) и гексагидрата

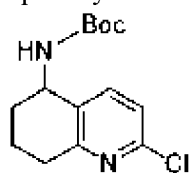
хлорида кобальта (0,43 г, 3,34 ммоль) в этаноле (40 мл) частями добавляли боргидрид натрия (0,64 г, 16,86 ммоль) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и разводили водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил 3-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)пропаноата (1,80 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 229,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В перемешиваемую смесь этил 3-(3-амино-6-хлорпиридин-2-ил)пропаноата (1,80 г, 7,86 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли уксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при 70°С в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-3,4-дигидро-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (1,30 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 183,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: В перемешиваемый раствор 6-хлор-3,4-дигидро-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (5,10 г, неочищенный продукт с этапа 2) в тетрагидрофуране (100 мл) медленно добавляли алюмогидрид лития (2,15 г, 56,64 ммоль) при 0 °С. Смесь нагревали при 60°С на протяжении 14 ч. Реакцию гасили ледяной водой. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (А3) (2,90 г, 54% за 3 этапа) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 169,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 6,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,82 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,02 (с, 1H), 3,17-3,14 (м, 2H), 2,72 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,89-1,79 (м, 2H).

Промежуточное соединение А4

трет-бутил N-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-ил)карбамат



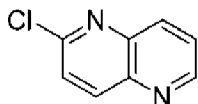
Этап 1: В смесь 2-хлор-7,8-дигидро-6Н-хинолин-5-она (2,00 г, 11,01 ммоль) и ацетата аммония (4,30 г, 55,94 ммоль) в метаноле медленно добавляли цианоборгидрид натрия (1,40 г, 22,24 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 ч смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-амина (2,00 г, неочищенный). МС m/z 183,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В перемешиваемый раствор 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-амина (2,00 г, неочищенный с этапа 1) в этилацетате (150 мл) и воде (100 мл) добавляли

бикарбонат натрия (6,20 г, 73,80 ммоль) и ди(трет-бутил)карбонат (3,80 г, 17,64 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 14 ч. Реакционную смесь промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-ил)карбамата (A4) (0,25 г, 8% за 2 этапа) в виде бесцветного масла. МС m/z 283,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A5

2-хлор-1,5-нафтиридин

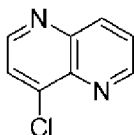


Этап 1: В раствор 1,5-нафтиридина (5,00 г, 38,42 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли 3-хлорбензойную кислоту (14,00 г, 81,12 ммоль, 85%) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь промывали гидроксидом натрия (2 н., водн.), а затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~15% метанола в этилацетате с получением 1-лямбда-5-1,5-нафтиридин-1-она (0,81 г, 14%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 147,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь 1-лямбда-5-1,5-нафтиридин-1-она (810 мг, 5,51 ммоль) и оксихлорида фосфора (10 мл) нагревали при 90°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, до pH 8. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-1,5-нафтиридина (A5) (260 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 165,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,99-8,89 (м, 1H), 8,41-8,29 (м, 2H), 7,68-7,60 (м, 2H).

Промежуточное соединение A6

4-хлор-1,5-нафтиридин

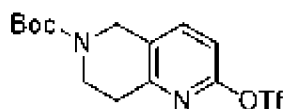


Очистка реакционной смеси с этапа 2 (промежуточное соединение A5), описанной выше, также дала 4-хлор-1,5-нафтиридин (A6) (320 мг, 35%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 165,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 9,09-9,07 (м, 1H), 8,85 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 2H).

Промежуточное соединение A7

трет-бутил 2-(трифторметансульфонилокси)-7,8-дигидро-5H-1,6-нафтиридин-6-

карбоксилат



Этап 1: В перемешиваемый раствор метил 2-метилпиридин-3-карбоксилата (5,50 г, 36,40 ммоль) в тетрахлориде углерода (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (9,10 г, 51,12 ммоль) и азодиизобутиронитрил (1,70 г, 10,36 ммоль). Смесь нагревали до 90°C на протяжении 14 ч в атмосфере азота. Твердое вещество отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 2-(бромометил)пиридин-3-карбоксилата (3,00 г, 35%) в виде оранжевого твердого вещества, МС m/z 230,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В перемешиваемую смесь метил 2-(бромометил)пиридин-3-карбоксилата (3,00 г, 13,04 ммоль) и тетрабутиламмония фторида (5,00 г, 19,15 ммоль) в ацетонитриле каплями добавляли триметилсилилцианид (2,50 г, 25,62 ммоль) при 0 °С. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь разводили дихлорметаном и промывали солевым раствором. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 2-(цианометил)пиридин-3-карбоксилата (2,20 г, 97%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 177,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: Смесь метил 2-(цианометил)пиридин-3-карбоксилата (2,20 г, 12,42 ммоль) и Ni Ренея (0,10 г) в метаноле перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 6 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% метанола в дихлорметане с получением 7,8-дигидро-6Н-1,6-нафтиридин-5-она (1,30 г, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 149,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,58 (дд, $J=6,8$, 1,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=7,8$, 1,8 Гц, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,43-7,32 (м, 1H), 3,50-3,39 (м, 2H), 3,02 (т, $J=6,6$ Гц, 2H).

Этап 4: Смесь 7,8-дигидро-6Н-1,6-нафтиридин-5-она (0,50 г, 3,35 ммоль) и алюмогидрида лития (0,25 г, 6,40 ммоль) в тетрагидрофуране перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакцию гасили водой при 0 °С. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% метанола в дихлорметане с получением 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина (0,43 г, 95%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 135,2 $[M+1]^+$.

Этап 5: В смесь 5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина (1,20 г, 8,88 ммоль) и триэтиламина (2,60 г, 25,74 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (6,20 г, 28,70 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил

7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (0,23 г, 11%) в виде желтого масла. МС m/z 235,1 $[M+1]^+$.

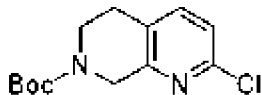
Этап 6: Смесь трет-бутил 7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (0,31 г, 1,31 ммоль) и 3-хлорбензойной кислоты (457 мг, 2,65 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь промывали водным раствором карбоната калия. Органический слой промывали, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 1-оксо-7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (0,30 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 251,1 $[M+1]^+$.

Этап 7: В смесь трет-бутил 1-оксо-7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (0,30 г, неочищенный продукт с этапа 6) в воде добавляли метансульфонилхлорид (0,27 г, 2,35 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-оксо-1,5,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6(2Н)-карбоксилата (0,26 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 251,2 $[M+1]^+$.

Этап 8: В смесь трет-бутил 2-оксо-1,5,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (0,26 г, 1,03 ммоль) и пиридина (0,16 г, 2,22 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,44 г, 1,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил 2-(трифторметансульфонилокси)-7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-6-карбоксилата (**A7**) (320 мг, неочищенный) в виде коричневого масла, которое непосредственно использовали без очистки. МС m/z 383,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A8

трет-бутил 2-хлор-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-7-карбоксилат



Этап 1: Смесь метил 6-хлор-3-метилпиридин-2-карбоксилата (5,00 г, 27,02 ммоль), N-бромсукцинимид (7,20 г, 40,44 ммоль) и азодиизобутиронитрила (0,88 г, 5,36 ммоль) в тетрахлориде углерода перемешивали при 80°C в течение 8 ч в атмосфере азота. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 3-(бромометил)-6-хлорпиридин-2-карбоксилата (5,10 г, 72%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 263,9 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор метил 3-(бромометил)-6-хлорпиридин-2-карбоксилата (3,90 г, 14,77 ммоль) и тетрабутиламмония фторида (5,80 г, 22,13 ммоль) в ацетонитриле

медленно добавляли триметилсилилцианид (2,90 г, 29,00 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч смесь разводили дихлорметаном и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 6-хлор-3-(цианометил)пиридин-2-карбоксилата (1,60 г, 52%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 211,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,08 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,82 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,28 (с, 2H), 3,89 (с, 3H).

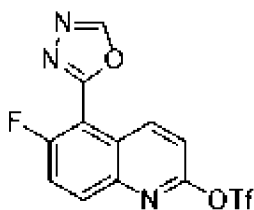
Этап 3: Раствор метил 6-хлор-3-(цианометил)пиридин-2-карбоксилата (1,60 г, 7,58 ммоль) и Ni Ренея (0,06 г) в метаноле перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-6,7-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-8-она (0,57 г, 41%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 183,1 $[M+1]^+$.

Этап 4: В смесь 2-хлор-6,7-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-8-она (0,42 г, 2,29 ммоль) и боргидрида натрия (0,52 г, 13,68 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли эфирный комплекс трифторида бора (2,00 г, 13,51 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакцию гасили водой и подкисляли HCl (водн., 2 н.) до pH 5. Смесь экстрагировали этилацетатом. Водную фазу собирали и подщелачивали, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, до pH 8. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина (0,31 г, 80%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 169,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,68 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 6,72 (с, 1H), 3,90 (дд, $J=17,1$, 3,9 Гц, 1H), 3,67 (дд, $J=17,1$, 9,3 Гц, 1H), 3,27-3,13 (м, 1H), 3,03-2,63 (м, 3H).

Этап 5: В смесь 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина (0,10 г, 0,59 ммоль) и триэтиламина (0,18 г, 1,78 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (0,42 г, 1,94 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 2-хлор-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (**A7**) (0,056 г, 35%) в виде желтого масла. МС m/z 269,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A9

6-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-2-ил трифторметансульфонат



Этап 1: В раствор 3-бром-4-фторанилина (10,00 г, 52,63 ммоль) в тетрагидрофуране (200 мл) медленно добавляли бис(триметилсилил)амид лития (78,90 мл, 78,90 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при -78°C . После перемешивания при -78°C в течение 10 мин в вышеуказанную смесь медленно добавляли раствор этил 3,3-диэтоксипропаноата (12,00 г, 63,15 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C . Смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили, используя лимонную кислоту (водн., 20%) при 5°C . Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Оставшуюся водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали водой, а затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха при пониженном давлении с получением N-(3-бром-4-фторфенил)-3,3-диэтоксипропанамида (19,00 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 334,0 $[\text{M}+1]^+$.

Этап 2: Смесь N-(3-бром-4-фторфенил)-3,3-диэтоксипропанамида (3,00 г, 8,98 ммоль) и серной кислоты (13,20 г, 134,69 ммоль) в дихлорметане (50 мл) нагревали до рефлюкса в течение 0,5 ч. Смесь обрабатывали ледяной водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением смеси 5-бром-6-фтор-1Н-хинолин-2-он и 7-бром-6-фторхинолин-2(1Н)-она (0,24 г, 11%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 242,0 $[\text{M}+1]^+$.

Этап 3: Смесь 5-бром-6-фтор-1Н-хинолин-2-она и 7-бром-6-фторхинолин-2(1Н)-она (1,00 г, 4,11 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,30 г, 0,41 ммоль) и триэтиламина (0,84 г, 8,36 ммоль) в метаноле перемешивали при 60°C в течение 16 ч в атмосфере монооксида углерода. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением смеси метил 6-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-5-карбоксилата и метил 6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-карбоксилата (0,80 г, 88%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 222,1 $[\text{M}+1]^+$.

Этап 4: Смесь метил 6-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-5-карбоксилата и метил 6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-карбоксилата (5,00 г, 22,52 ммоль) и гидроксид лития (1,90 г, 79,16 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и воде (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Органический растворитель удаляли при пониженном давлении. Водную фазу подкисляли HCl (водн., 2 н.) до pH 5. Водную фазу напрямую очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~50%

ацетонитрила в воде в течение 30 мин с получением смеси метил 6-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-5-карбоновой кислоты и 6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-карбоновой кислоты (2,20 г, 47%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 208,1 $[M+1]^+$.

Этап 5: В смесь 6-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-5-карбоновой кислоты (1,20 г, 5,76 ммоль), трет-бутоксикарбогидразида (1,20 г, 9,09 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (1,70 г, 8,85 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазола (1,20 г, 8,88 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) добавляли триэтиламин (1,70 г, 16,83 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 8 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с получением смеси N-(трет-бутоксикарбонил)-6-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-5-карбогидразида и трет-бутил 2-(6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-карбонил)гидразин-1-карбоксилата (1,10 г, 61%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 322,1 $[M+1]^+$.

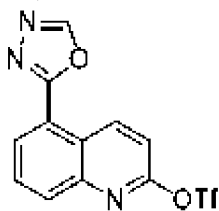
Этап 6: В смесь N-(трет-бутоксикарбонил)-6-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-5-карбогидразида трет-бутил 2-(6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-карбонил)гидразин-1-карбоксилата (1,10 г, 3,31 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (11 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 6-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-5-карбогидразида и 6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-карбогидразида (0,69 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 222,2 $[M+1]^+$.

Этап 7: Смесь 6-фтор-2-оксо-1Н-хинолин-5-карбогидразида и 6-фтор-2-оксо-1,2-дигидрохинолин-7-карбогидразида (1,40 г, 6,30 ммоль) и триметилортоформиата (15 мл) перемешивали при 120°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 6-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-хинолин-2-она и 6-фтор-7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-2(1Н)-она (0,96 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС m/z 232,0 $[M+1]^+$.

Этап 8: В смесь 6-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-хинолин-2-она и 6-фтор-7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-2(1Н)-она (0,30 г, 1,35 ммоль), пиридина (0,20 г, 2,77 ммоль) в дихлорметане медленно добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,55 г, 1,94 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением смеси 6-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-2-ил трифторметансульфоната (**A8**) и 6-фтор-7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-2-ил трифторметансульфоната (0,38 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества, которое непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки. МС m/z 364,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A10

5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-2-ил трифторметансульфонат



Этап 1: Раствор 5-хинолинкарбоновой кислоты (5,00 г, 28,87 ммоль) и 1,1'-карбонилдиимидазола (5,20 г, 31,76 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем в вышеуказанную смесь добавляли гидрат гидразина (2,90 г, 57,74 ммоль, 80% в воде). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердые вещества собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением хинолин-5-карбогидразида (2,50 г, 46%) в виде серого твердого вещества. МС m/z 188,1 $[M+1]^+$.

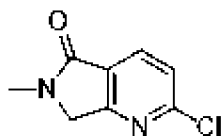
Этап 2: Смесь хинолин-5-карбогидразида (2,30 г, 12,28 ммоль) и триметилортоформиата (10 мл) перемешивали при 120 °С в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина (2,30 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 198,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина (2,2 г, неочищенный с этапа 2) в дихлорметане (20 мл) добавляли 3-хлорбензойную кислоту (3,80 г, 22,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь подщелачивали, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-1-ий-1-олата (2,3 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 214,1 $[M+1]^+$.

Этап 4: В суспензию 5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-1-ий-1-олата (0,63 г, 2,95 ммоль) в воде (8 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,68 г, 5,91 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Твердые вещества собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением 5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-хинолин-2-она (0,56 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 214,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,07 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 9,00-8,84 (м, 1H), 7,78 (дд, $J=7,5$, 1,3 Гц, 1H), 7,70 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,56 (дт, $J=8,1$, 1,2 Гц, 1H), 6,72 (д, $J=9,9$ Гц, 1H).

Этап 5: В раствор 5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1Н-хинолин-2-она (0,26 г, 1,22 ммоль) и пиридина (0,19 г, 2,44 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (0,51 г, 1,83 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин-2-ила трифторметансульфоната (**A9**) (404 мг, неочищенный) в виде красного твердого вещества. МС m/z 346,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A11

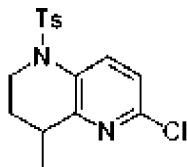
2-хлор-6-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

Этап 1: В раствор метил 6-хлор-2-метилпиридин-3-карбоксилата (200 мг, 1,08 ммоль) и азодиизобутиронитрила (35 мг, 0,2 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (153 мг, 0,88 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 2-(бромометил)-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (260 мг, 91%) в виде коричневого масла. МС m/z 264,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь метил 2-(бромометил)-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (260 мг, 0,98 ммоль) и метиламина (10 мл, 2 М в тетрагидрофуране) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-6-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (**A11**) (100 мг, 55%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 183,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,09 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,07 (с, 3H).

Промежуточное соединение A12

6-хлор-4-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин



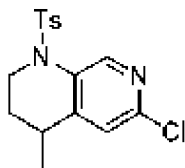
Этап 1: В раствор N-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (3,00 г, 10,63 ммоль), трифенилфосфина (4,20 г, 16,03 ммоль) и 3-бутен-1-ола (0,77 г, 10,69 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) каплями добавляли диизопропилазодиформиат (3,20 г, 15,84 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением N-(бут-3-ен-1-ил)-N-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (3,50 г, 97%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 337,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь N-(бут-3-ен-1-ил)-N-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (1,40 г, 4,17 ммоль) и трифторуксусной кислоты (0,96 г, 9,90 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем в вышеуказанную смесь добавляли ацетилацетонат железа (0,75 г, 2,12 ммоль), фенилсилан (1,20 г, 10,65 ммоль) и ди-трет-бутил пероксид (1,90 г, 12,74 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь разводили

водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 40~60% ацетонитрила в воде с получением 6-хлор-4-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридина (**A11**) (0,30 г, 20%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 337,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,03 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,46-7,32 (м, 4H), 3,87-3,83 (м, 1H), 3,73-3,55 (м, 1H), 2,71-2,64 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,77-1,66 (м, 1H), 1,30-1,07 (м, 1H), 0,98 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение A13

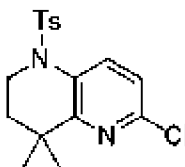
6-хлор-4-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,7-нафтиридин



Очистка реакционной смеси с этапа 2 (**A12**) также дала 6-хлор-4-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2Н-1,7-нафтиридин (0,20 г, 14%) в виде желтого масла. МС m/z 337,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 7,51 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,40-7,37 (м, 3H), 3,86-3,59 (м, 2H), 2,77-2,53 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,72-1,52 (м, 1H), 1,29-1,04 (м, 1H), 0,96 (д, $J=7,0$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение A14

6-хлор-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,5-нафтиридин



Этап 1: В смесь 6-хлорпиридин-3-амин (5,00 г, 38,89 ммоль) и пиридина (50 мл) частями добавляли *n*-толуолсульфонилхлорид (8,90 г, 46,68 ммоль) при 0~5 °С. Смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением N-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (9,10 г, 82%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 283,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор N-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метилбензолсульфонамида (1,00 г, 3,53 ммоль), 3-метил-3-бутен-1-ола (0,31 г, 3,60 ммоль) и трифенилфосфина (1,40 г, 5,34 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) каплями добавляли диизопропилазодиформиат (1,10 г, 5,44 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением

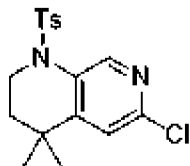
N-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метил-N-(3-метилбут-3-ен-1-ил)бензолсульфонамида (1,10 г, 88%) в виде бесцветного масла. МС m/z 351,1 $[M+1]^+$. 1H

ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 7,95 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,47-7,44 (м, 3H), 7,33-7,27 (м, 3H), 4,78 (с, 1H), 4,59 (с, 1H), 3,66 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 2,13 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 1,70 (с, 3H).

Этап 3: В раствор N-(6-хлорпиридин-3-ил)-4-метил-N-(3-метилбут-3-ен-1-ил)бензолсульфонамида (2,00 г, 5,70 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,40 г, 12,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. За этим следовало добавление ацетилацетоната железа (1,00 г, 2,83 ммоль), фенилсилана (1,60 г, 14,82 ммоль) и ди-трет-бутил пероксида (2,60 г, 17,81 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 60°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и подщелачивали карбонатом калия. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,5-нафтиридина (260 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 351,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,12 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,25 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 7,12 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,83-3,73 (м, 2H), 2,40 (с, 3H), 1,42-1,32 (м, 2H), 1,06 (с, 6H).

Промежуточное соединение A15

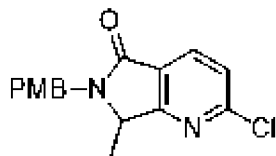
6-хлор-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,7-нафтиридин



Очистка реакционной смеси с этапа 2 (A14) также дала 6-хлор-4,4-диметил-1-тозил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин (**A15**) (170 мг, 8%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 337,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, хлороформ-d) δ 8,82 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,15 (с, 1H), 3,84-3,74 (м, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,43-1,33 (м, 2H), 1,04 (с, 6H).

Промежуточное соединение A16

2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



Этап 1: В раствор метил 3-оксапентаноата (18,00 г, 138,30 ммоль) в метаноле (300 мл) добавляли ацетат аммония (56,00 г, 726,49 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили дихлорметаном и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил (2Z)-3-аминопент-2-еноата (17,8 г, 99%) в виде желтого масла. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d)

δ 4,58 (с, 1H), 3,67 (с, 3H), 2,19 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,17 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Этап 2: Смесь метил (2Z)-3-аминопент-2-еноата (8,00 г, 61,93 ммоль) и этил пропиолята (7,40 г, 75,43 ммоль) в толуоле (150 мл) нагревали до рефлюкса в течение 48 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 1-этил 5-метил (2E,4Z)-4-(1-аминопропилиден)пент-2-ендиоата (17 г, неочищенный) в виде желтого полутвердого вещества. МС m/z 228,1 $[M+1]^+$.

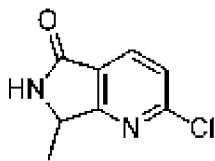
Этап 3: В раствор 1-этил 5-метил (2E,4Z)-4-(1-аминопропилиден)пент-2-ендиоата (17,00 г, 74,80 ммоль) в метилсульфоксиде (100 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (0,50 г, 5,20 ммоль). Смесь нагревали при 150°C в течение 1 ч. Смесь разводили водой и подкисляли HCl (водн.) до pH 5~6. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 2-этил-6-оксо-1H-пиридин-3-карбоксилата (5,00 г, 44% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 182,1 $[M+1]^+$.

Этап 4: Смесь метил 2-этил-6-оксо-1H-пиридин-3-карбоксилата (4,40 г, 24,28 ммоль) и оксихлорида фосфора (100 мл) нагревали при рефлюксе в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 6-хлор-2-этилпиридин-3-карбоксилата (3,60 г, 74%) в виде желтого масла. МС m/z 199,9 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,14 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,24 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,18 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,32 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Этап 5: Смесь метил 6-хлор-2-этилпиридин-3-карбоксилата (2,00 г, 10,02 ммоль), N-бромсукцинимид (2,10 г, 11,79 ммоль) и азодиизобутиронитрила (0,16 г, 1,02 ммоль) в тетрахлориде углерода (20 мл) нагревали при рефлюксе в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением метил 2-(1-бромэтил)-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (2,60 г, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 279,9 $[M+1]^+$.

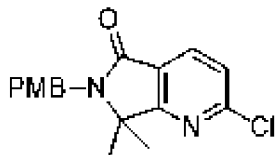
Этап 6: Смесь метил 2-(1-бромэтил)-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (2,60 г, 9,33 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (2,50 г, 18,22 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A16**) (2,60 г, 85% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 303,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,94 (д, $J=15,2$ Гц, 1H), 4,54-4,37 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 1,41 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение A17

2-хлор-7-метил-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

В раствор 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (300 мг, 0,99 ммоль) в трифторуксусной кислоте (3 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,2 мл). Смесь перемешивали до 75°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали, используя бикарбонат натрия, до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-7-метил-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (**A17**) (150 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 183,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A18

2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметилпирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

Этап 1: В смесь метил 2-метилпиридин-3-карбоксилата (26,90 г, 0,18 моль) в дихлорметане (300 мл) частями добавляли 3-хлорбензойную кислоту (43,00 г, 0,21 моль, 85%) при 0 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 3 ч. Реакционную смесь дважды промывали насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 2-метил-1-оксо-1-лямбда5-пиридин-3-карбоксилата (19,00 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 168,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь метил 2-метил-1-оксо-1-лямбда5-пиридин-3-карбоксилата (19,00 г, 113,66 ммоль) и оксихлорида фосфора (150 мл) нагревали до 90°C в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили ледяной водой и подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 2-(хлорметил)пиридин-3-карбоксилата (18,00 г, неочищенный) в виде коричневого масла. МС m/z 186,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор метил 2-(хлорметил)пиридин-3-карбоксилата (18,00 г, 96,97 ммоль) в дихлорметане (150 мл) частями добавляли 3-хлорбензойную кислоту (21,00 г, 121,69 ммоль, 85%) при 0~10 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в

течение 16 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 2-(хлорметил)-1-оксо-1-лямбда5-пиридин-3-карбоксилата (18,90 г, неочищенный) в виде коричневого масла. МС m/z 202,0 $[M+1]^+$.

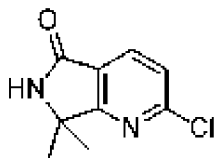
Этап 4: Смесь метил 2-(хлорметил)-1-оксо-1-лямбда5-пиридин-3-карбоксилата (18,90 г, 93,74 ммоль) и оксихлорида фосфора (200 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили смесью лед/вода и подщелачивали бикарбонатом натрия до pH 8. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 6-хлор-2-(хлорметил)пиридин-3-карбоксилата (8,50 г, 21% за 4 этапа) в виде оранжевого масла. МС m/z 219,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,26 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,41 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,07 (с, 2H), 3,99 (с, 3H).

Этап 5: В раствор (4-метоксифенил)метанамина (2,49 г, 18,15 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли метил 6-хлор-2-(хлорметил)пиридин-3-карбоксилат (4,0 г, 18,17 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~25% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7Н-пирроло[3,4- b]пиридин-5-она (2,90 г, 55%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 289,0 $[M+1]^+$.

Этап 6: В раствор 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7Н-пирроло[3,4- b]пиридин-5-она (5,30 г, 18,35 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) частями добавляли гидрид натрия (1,08 г, 44,97 ммоль, 60% в минеральном масле) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч в вышеуказанную смесь медленно добавляли йодометан (5,80 г, 40,93 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметилпирроло[3,4- b]пиридин-5-она (**A18**) (4,30 г, 73%) в виде желтого масла. МС m/z 371,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,10 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,43 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=8,4$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 4,72 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 1,44 (с, 6H).

Промежуточное соединение A19

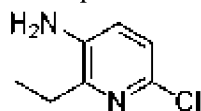
2-хлор-7,7-диметил-6Н-пирроло[3,4- b]пиридин-5-он



Смесь 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A18**) (4,00 г, 12,62 ммоль) во трифторуксусной кислоте (25 мл) перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали бикарбонатом натрия до pH 7. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в дихлорметане с получением 2-хлор-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A19**) (2,10 г, 84%) в виде коричневого твердого вещества. МС МС m/z 197,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A20

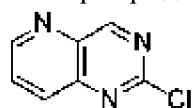
6-хлор-2-этилпиридин-3-амин



В раствор 3-амино-2,6-дихлорпиридина (300 мг, 1,85 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин) палладий (0) (43 мг, 0,04 ммоль) и триэтил алюминия (1,8 мл, 1 М в толуоле). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили добавлением HCl (водн., 2 М) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~25% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-этилпиридин-3-амин (**A20**) (70 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 157,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A21

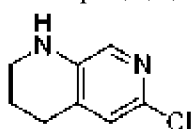
2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидин



В раствор 2,4-дихлорпиридо[3,2-d]пиримидина (400 мг, 2,04 ммоль) в толуоле (4 мл) добавляли три-*n*-бутилтин гидрид (642 мг, 2,20 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли Pd(трифенилфосфин)₄ (115 мг, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлорпиридо[3,2-d]пиримидина (**A21**) (300 мг, 90%) в виде оранжевого твердого вещества. МС m/z 166,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A22

6-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин



Этап 1: В раствор *трет*-бутил N-(6-хлор-4-йодпиридин-3-ил)карбамата (3,50 г, 9,87 ммоль) в N, N-диметилформамиде (50 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (0,38 г, 29,61 ммоль), тритолуолфосфин (0,30 г, 0,98 ммоль), ацетат палладия (0,22 г, 0,98 ммоль) и этилакрилат (1,20 г, 11,89 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением этил (2E)-3-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-хлорпиридин-4-ил]проп-2-еноата (0,90 г, 27%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 327,1 [M+1]⁺.

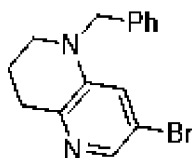
Этап 2: В раствор этил (2E)-3-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-хлорпиридин-4-ил]проп-2-еноата (0,90 г, 2,75 ммоль) в этаноле (36 мл) добавляли гексагидрат хлорида кобальта (0,07 г, 0,55 ммоль) и боргидрид натрия (0,21 г, 5,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением этил 3-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-хлорпиридин-4-ил]пропаноата (0,80 г, 88%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 329,1 [M+1]⁺.

Этап 3: В раствор этил 3-[5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]-2-хлорпиридин-4-ил]пропаноата (1,00 г, 2,63 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% метанола в дихлорметане с получением 6-хлор-3,4-дигидро-1H-1,7-нафтиридин-2-она (0,42 г, 73%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 183,0 [M+1]⁺.

Этап 4: В раствор 6-хлор-3,4-дигидро-1H-1,7-нафтиридин-2-она (0,20 г, 1,09 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавляли алюмогидрид лития (83 мг, 2,19 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридина (**A22**) (180, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 169,0 [M+1]⁺

Промежуточное соединение A23

1-бензил-7-бром-3,4-дигидро-2H-1,5-нафтиридин

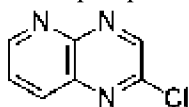


Этап 1: Смесь 3-бром-1,5-нафтиридина (1,00 г, 4,78 ммоль) и бензилбромида (0,82 г, 4,78 ммоль) в ацетонитриле перемешивали при 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с дихлорметаном с получением 1-бензил-7-бром-1,5-нафтиридин-1-ия бромида (1,20 г, 66%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 379,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 1-бензил-7-бром-1,5-нафтиридин-1-ия бромида (0,40 г, 1,05 ммоль) в уксусной кислоте (5 мл) медленно добавляли цианоборгидрид натрия (0,26 г, 4,21 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-бензил-7-бром-3,4-дигидро-2H-1,5-нафтиридина (**A23**) (180 мг, 56%) в виде желтого масла. МС m/z 303,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A24

2-хлорпиридо[2,3-b]пиазин

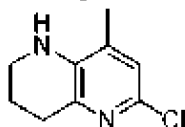


Этап 1: Смесь пиридин-2,3-диамина (1,10 г, 9,98 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли этилглиоксилат (2,04 г, 9,98 ммоль, 50% в толуоле). Смесь перемешивали при 110°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 1H-пиридо[2,3-b]пиазин-2-она (0,25 г, 17%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 148,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,87 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,22-8,18 (м, 2H), 7,38-7,34 (м, 1H).

Этап 2: Смесь 1H-пиридо[2,3-b]пиазин-2-она (0,25 г, 1,69 ммоль) в оксихлориде фосфора (5 мл) перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили ледяной водой. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-хлорпиридо[2,3-b]пиазина (**A24**) (260 мг, 92%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 166,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,21-9,20 (м, 1H), 9,16 (с, 1H), 8,66-8,63 (м, 1H), 7,97-7,94 (м, 1H).

Промежуточное соединение A25

2-хлор-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин



Этап 1: В раствор 6-хлор-4-метилпиридин-3-амин (5,00 г, 35,06 ммоль) в N, N-диметилформамиде (50 мл) медленно добавляли N-йодсукцинимид (9,47 г, 42,07 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-2-йод-4-метилпиридин-3-амин (7,00 г, 74%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 269,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 6-хлор-2-йод-4-метилпиридин-3-амин (7,00 г, 26,00 ммоль) в N, N-диметилформамиде (120 мл) добавляли ацетат палладия (0,60 г, 2,68 ммоль), этилакрилат (5,37 г, 53,63 ммоль), триотилфосфин (0,82 г, 2,68 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (10,36 г, 80,31 ммоль). Смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением этил (2E)-3-(3-амино-6-хлор-4-метилпиридин-2-ил)проп-2-еноата (3,70 г, 57%) в виде красного твердого вещества. МС m/z 241,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор этил (2E)-3-(3-амино-6-хлор-4-метилпиридин-2-ил)проп-2-еноата (2,40 г, 9,97 ммоль) и гексагидрата хлорида кобальта (0,47 г, 1,99 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли боргидрид натрия (0,76 г, 20,04 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением этил 3-(3-амино-6-хлор-4-метилпиридин-2-ил)пропаноата (1,80 г, 74%) в виде красного твердого вещества. МС m/z 243,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 6,91 (с, 1H), 5,00 (с, 1H), 4,03 (к, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,80 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,71-2,58 (м, 2H), 2,07 (с, 3H), 1,16 (т, $J=7,2$ Гц, 3H).

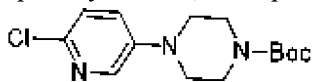
Этап 4: Смесь этил 3-(3-амино-6-хлор-4-метилпиридин-2-ил)пропаноата (1,80 г, 7,41 ммоль) в этаноле (20 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-8-метил-3,4-дигидро-1H-1,5-нафтиридин-2-она (1,10 г, неочищенный) в виде красного твердого вещества. МС m/z 197,2 $[M+1]^+$.

Этап 5: В раствор 6-хлор-8-метил-3,4-дигидро-1H-1,5-нафтиридин-2-она (100 мг, 0,50 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавляли алюмогидрид лития (38 мг, 1,00 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 50 °С в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой при 0 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (**A24**) (90 мг, неочищенный) в виде красного твердого

вещества. МС m/z 183,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,88 (с, 1H), 5,43 (с, 1H), 3,22-3,19 (м, 2H), 2,73 (т, $J=6,5$ Гц, 2H), 2,01 (с, 3H), 1,87-1,81(м, 2H).

Промежуточное соединение A26

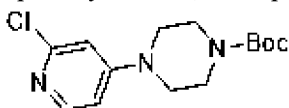
трет-бутил 4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат



В раствор 5-бром-2-хлорпиридина (1,00 г, 5,20 ммоль) в толуоле (10 мл) добавляли трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,20 г, 6,24 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,48 г, 0,52 ммоль), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантен (0,30 г, 0,52 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,00 г, 10,40 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~25% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**A26**) (1,00 г, 65%) в виде оранжевого твердого вещества. МС m/z 298,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A27

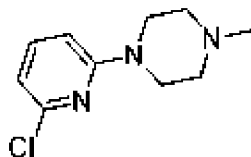
трет-бутил 4-(2-хлорпиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат



В раствор 2-хлор-4-фторпиридина (1,00 г, 7,60 ммоль) в N, N-диметилформамиде (8 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (2,50 г, 19,00 ммоль) и трет-бутил пиперазин-1-карбоксилат (1,7 г, 9,12 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали путем растирания со смесью петролейный эфир/этилацетат (20/1) с получением трет-бутил 4-(2-хлорпиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (**A27**) (2,20 г, 97%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 298,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A28

1-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпиперазин

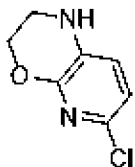


В раствор 2-хлор-6-фторпиридина (3,00 г, 22,81 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (8,80 г, 68,42 ммоль) и 1-метилпиперазин (2,70 г, 27,37 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили

над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% метанола в дихлорметане с получением 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпиперазина (**A28**) (4,20 г, 87%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 212,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A29

6-хлор-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



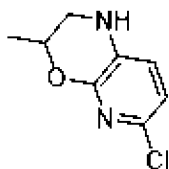
Этап 1: В раствор 2,6-дихлор-3-нитропиридина (5,00 г, 25,91 ммоль,) и этил 2-гидроксиацетата (2,70 г, 25,91 ммоль) в N, N-диметилформамиде (100 мл) добавляли гидрид натрия (1,24 г, 31,09 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0~10°C в атмосфере азота. Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония при 0~10 °C. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил 2-[(6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)окси]ацетата (3,00 г, неочищенный) в виде коричневого масла. МС m/z 261,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор этил 2-[(6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)окси]ацетата (3,00 г, неочищенный с этапа 1) в метаноле (100 мл) и воде (50 мл) добавляли хлорид аммония (3,69 г, 69,06 ммоль) и порошок железа (1,90 г, 33,92 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 10 часов. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат разводили этилацетатом, а затем промывали соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-1H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-она (1,30 г, 27% за 2 этапа) в виде серого твердого вещества. МС m/z 185,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,95 (с, 1H), 7,26 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,82 (с, 2H).

Этап 3: В раствор 6-хлор-1H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин-2-она (1,20 г, 6,50 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли эфирный комплекс трифторида бора (2,77 г, 19,50 ммоль) и боргидрид натрия (0,74 г, 19,50 ммоль) при 0~5 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина (**A29**) (1,00 г, 90%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 171,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A30

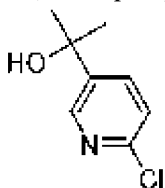
6-хлор-3-метил-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазин



Следовали процедуре для промежуточного соединения **A29**, описанной выше, с получением 6-хлор-3-метил-1H,2H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]оксазина (**A30**) (0,54 г, 32% за 3 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из 2,6-дихлор-3-нитропиридина. МС m/z 185,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A31

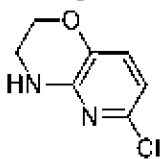
2-(6-хлорпиридин-3-ил)пропан-2-ол



В раствор этил 6-хлорпиридин-3-карбоксилата (2,00 г, 10,78 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) каплями добавляли метилмагния бромид (20 мл, 40,00 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране) при -30°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -30°C в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пропан-2-ола (**A31**) (0,70 г, 37%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 172,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,50 (дд, $J=2,4, 0,8$ Гц, 1H), 7,91 (дд, $J=8,4, 2,4$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=8,4, 0,8$ Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 1,45 (с, 6H).

Промежуточное соединение A32

6-хлор-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин



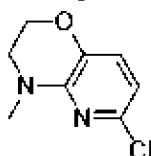
Этап 1: Смесь 3-бром-6-хлор-2-фторпиридина (3,00 г, 14,26 ммоль), этаноламина (0,96 г, 15,68 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламина (3,69 г, 28,51 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)амино]этанола (3,00 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 251,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,74 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,54-6,48 (м, 2H), 4,78

(т, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,53 (к, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,40-3,28 (м, 2H).

Этап 2: Смесь 2-[(3-бром-6-хлорпиридин-2-ил)амино]этанола (0,50 г, 1,99 ммоль), [1,1-бифенил]-2-илди-трет-бутил)фосфана (0,06 г, 0,20 ммоль), ацетата палладия (0,04 г, 0,20 ммоль) и карбоната цезия (1,30 г, 3,98 ммоль) в толуоле (6 мл) нагревали до 110°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (**A32**) (170 мг, 50%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 171,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A33

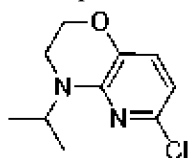
6-хлор-4-метил-2H,3H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин



Следовали процедуре для промежуточного соединения **A32**, описанной выше, с получением 6-хлор-4-метил-2H,3H-пиридо-[3,2-b][1,4]оксазина (**A33**) (200 мг, 27% за 2 этапа) в виде желтого масла из 3-бром-6-хлор-2-фторпиридина. МС m/z 185,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A34

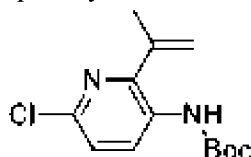
6-хлор-4-изопропил-2H,3H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин



В смесь 6-хлор-2H,3H,4H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазин (230 мг, 1,35 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (49 мг, 1,22 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °C. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли 2-йодпропан (344 мг, 2,00 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-4-изопропил-2H,3H-пиридо[3,2-b][1,4]оксазина (**A34**) (210 мг, 73%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 213,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A35

трет-бутил N-[6-хлор-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил]карбамат



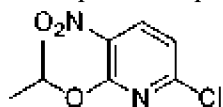
Этап 1: В раствор 6-хлорпиридин-3-амин (10,00 г, 77,79 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляли йод (29,61 г, 116,68 ммоль) и сульфат серебра (12,13 г, 38,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Водный раствор разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-йодпиридин-3-амин (8,00 г, 40%) в виде красного твердого вещества. МС m/z 254,9 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,15-7,08 (м, 1H), 7,04 (д, $J=8,4$ Гц, 1H).

Этап 2: В раствор 6-хлор-2-йодпиридин-3-амин (3,00 г, 11,79 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли триэтиламин (1,19 г, 11,79 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,14 г, 1,18 ммоль) и ди(трет-бутил)карбонат (3,86 г, 17,69 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-(6-хлор-2-йодпиридин-3-ил)карбамата (2,70 г, 64%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 354,9 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор трет-бутил N-(6-хлор-2-йодпиридин-3-ил)карбамата (0,50 г, 1,41 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(проп-1-ен-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (0,24 г, 1,41 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) (0,10 г, 0,14 ммоль) и карбонат калия (0,39 г, 2,80 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[6-хлор-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил]карбамата (**A35**) (0,14 мг, 37%) в виде желтого масла. МС m/z 269,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A36

6-хлор-2-изопропокси-3-нитропиридин

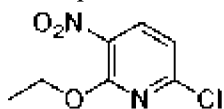


В раствор пропан-2-ола (234 мг, 3,89 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли гидрид натрия (155 мг, 3,89 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч в вышеуказанную смесь добавляли 2,6-дихлор-3-нитропиридин (500 мг, 2,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию гасили, используя насыщенный водный раствор хлорида аммония, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-изопропокси-3-нитропиридина (**A36**) (325 мг, 58%) в виде белого

твердого вещества. МС m/z 217,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,48-5,27 (м, 1H), 1,42-1,31 (д, $J=7,2$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение A37

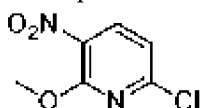
6-хлор-2-этокси-3-нитропиридин



Раствор 2,6-дихлор-3-нитропиридина (1,00 г, 5,18 ммоль) и этиоксида натрия (0,35 г, 5,18 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-этокси-3-нитропиридина (**A37**) (845 мг, 80%) в виде желтого масла. МС m/z 203,6 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,48 (к, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,37 (т, $J=7,0$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение A38

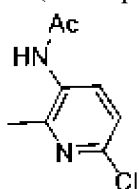
6-хлор-2-метокси-3-нитропиридин



В раствор 2,6-дихлор-3-нитропиридина (3,00 г, 15,55 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли метилат натрия (0,84 г, 15,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-метокси-3-нитропиридина (**A38**) (1,20 г, 41%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 189,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,36 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,04 (с, 3H).

Промежуточное соединение A39

N-(6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)ацетамид

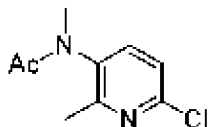


В раствор 6-хлор-2-метилпиридин-3-амина (500 мг, 3,51 ммоль) и триэтиламина (710 мг, 7,01 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (430 мг, 4,21 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70%

этилацетата в петролейном эфире с получением N-(6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-ацетамида (**A39**) (600 мг, 92%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 184,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A40

N-(6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-N-метилацетамид

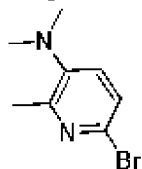


Этап 1: Смесь 6-хлор-2-метилпиридин-3-амина (1,00 г, 7,01 ммоль) в триметилортоформате (1,86 г, 17,53 ммоль) перемешивали при 145°C в течение 30 мин. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этаноле (10 мл). В вышеуказанную смесь добавляли боргидрид натрия (265 мг, 7,01 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-N,2-диметилпиридин-3-амина (820 мг, 74%) в виде желтого масла. МС m/z 157,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 6-хлор-N,2-диметилпиридин-3-амина (400 мг, 2,55 ммоль) и триэтиламина (516 мг, 5,10 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли уксусный ангидрид (312 мг, 3,06 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~5% этилацетата в петролейном эфире с получением N-(6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-N-метилацетамида (270 мг, 53%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 199,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,83 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,05 (с, 3H), 2,37 (с, 3H), 1,68 (с, 3H).

Промежуточное соединение A41

6-бром-N, N,2-триметилпиридин-3-амин

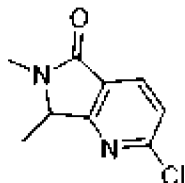


В раствор 6-бром-2-метилпиридин-3-амина (500 мг, 2,67 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (5,8 мл, 5,80 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при -78 °C. После перемешивания при -78°C в течение 20 мин в вышеуказанную смесь медленно добавляли йодметан (948 мг, 6,68 ммоль) при -78 °C. Смесь нагревали до комнатной температуры в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили смесью вода/лед и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной

флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-N,N,2-триметилпиридин-3-амин (**A41**) (400 мг, 69%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 215,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,35 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 2,64 (с, 6H), 2,41 (с, 3H).

Промежуточное соединение A42

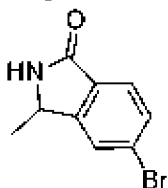
2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он



Смесь метил 2-(1-бромэтил)-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (830 мг, 2,98 ммоль) и MeNH₂ (10 мл, 2 М в тетрагидрофуране) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (**A42**) (480 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 197,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A43

5-бром-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-он



Этап 1: В раствор 4-бром-2-этилбензойной кислоты (1,00 г, 4,36 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и метаноле (1 мл) добавляли (триметилсилил)дiazометан (0,8 мл, 2,0 М в гексане) в атмосфере азота при 0 °С. Полученный раствор перемешивали при 0°С в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением воды при комнатной температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 4-бром-2-этилбензоата (950 мг, 89%) в виде желтого масла. МС m/z 243,0 $[M+1]^+$.

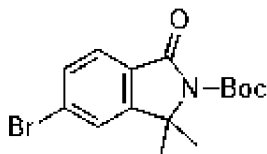
Этап 2: В раствор метил 4-бром-2-этилбензоата (300 мг, 1,23 ммоль) в тетрахлориде углерода (6 мл) добавляли азодиизобутиронитрил (40 мг, 0,2 ммоль) и N-бромсукцинимид (219 мг, 1,2 ммоль). Смесь перемешивали при 80°С в течение ночи. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 4-бром-2-(1-бромэтил)бензоата (390 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 320,9 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7,96 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,48 (дд, $J=8,4, 2,0$ Гц, 1H), 6,28 (к, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,94 (с, 3H), 2,04 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Этап 3: Смесь метил 4-бром-2-(1-бромэтил)бензоата (300 мг, 0,93 ммоль) и

аммиака (7 М в метаноле) (8 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (**A43**) (210 мг, 75% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 226,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A44

трет-бутил 6-бром-1,1-диметил-3-оксоизоиндол-2-карбоксилат



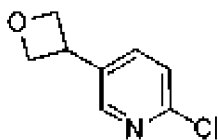
Этап 1: Смесь метил 4-бром-2-(бромометил)бензоата (5,00 г, 16,34 ммоль) и аммиака (г) (7 М в метаноле) (20 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% метанола в дихлорметане с получением 5-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она (3,40 г, 98%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 212,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 5-бром-2,3-дигидроизоиндол-1-она (3,40 г, 16,03 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (4,20 г, 19,24 ммоль), триэтиламин (4,87 г, 48,10 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,19 г, 1,60 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~25% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 5-бром-1-оксо-3Н-изоиндол-2-карбоксилата (3,00 г, 60%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 312,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В дегазированный раствор трет-бутил 5-бром-1-оксо-3Н-изоиндол-2-карбоксилата (0,40 г, 1,28 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,9 мл, 3,80 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране) в атмосфере азота при -78 °С. После перемешивания при -78°C в течение 1 ч в вышеуказанную смесь добавляли йодметан (400 мг, 2,81 ммоль). Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 6-бром-1,1-диметил-3-оксоизоиндол-2-карбоксилата (**A44**) (170 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 340,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,11 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,74 (дд, $J=8,0, 1,6$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 1,69 (с, 6H), 1,54 (с, 9H).

Промежуточное соединение A45

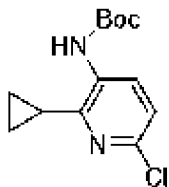
2-хлор-5-(оксетан-3-ил)пиридин



Смесь 6-хлорпиридин-3-илбороновой кислоты (300 мг, 1,91 ммоль), 3-йодоксетана (175 мг, 0,95 ммоль), йодида никеля (II) (18 мг, 0,06 ммоль), (1S,2S)-2-аминоциклогексан-1-ола (7 мг, 0,06 ммоль) и бис(триметилсилил)амида лития (1,9 мл, 3,80 ммоль, 2 М в тетрагидрофуране) в 2-пропанолe перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Полученную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-5-(оксетан-3-ил)пиридина (**A45**) (90 мг, 27%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 170,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A46

трет-бутил N-(6-хлор-2-циклопропилпиридин-3-ил)карбамат

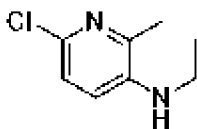


Этап 1: В раствор 6-хлор-2-йодпиридин-3-амина (1,00 г, 3,93 ммоль), ди(трет-бутил)карбоната (1,79 г, 7,86 ммоль) и триэтиламина (1,19 г, 11,79 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (0,05 г, 0,39 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-(6-хлор-2-йодпиридин-3-ил)карбамата (0,67 г, 49%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 354,9 $[M+1]^+$.

Этап 2: В дегазированный раствор трет-бутил N-(6-хлор-2-йодпиридин-3-ил)карбамата (0,67 г, 1,89 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,16 г, 1,89 ммоль) и карбоната калия (0,52 г, 3,78 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,14 г, 0,19 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-(6-хлор-2-циклопропилпиридин-3-ил)карбамата (**A46**) (300 мг, 59%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 269,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,06 (с, 1H), 7,73 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,19 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,27-2,23 (м, 1H), 1,47 (с, 9H), 1,04-0,76 (м, 4H).

Промежуточное соединение A47

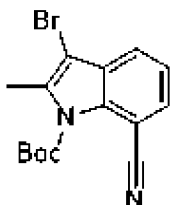
6-хлор-N-этил-2-метилпиридин-3-амин



Смесь 6-хлор-2-метилпиридин-3-амина (500 мг, 3,51 ммоль), ацетальдегида (185 мг, 4,20 ммоль) и уксусной кислоты (21 мг, 0,35 ммоль) в тетрагидрофуране перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли боргидрид натрия (133 мг, 3,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-N-этил-2-метилпиридин-3-амина (**A47**) (70 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 171,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A48

трет-бутил 3-бром-7-циано-2-метилиндол-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор 1H-индол-7-карбонитрила (1,00 г, 7,03 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (1,50 г, 14,82 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,06 г, 0,49 ммоль) и ди(трет-бутил)карбонат (3,10 г, 14,20 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-цианоиндол-1-карбоксилата (1,60 г, 93%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 243,2 $[M+1]^+$

Этап 2: В раствор трет-бутил 7-цианоиндол-1-карбоксилата (1,20 г, 4,95 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) медленно добавляли бутиллитий (2 мл, 5,00 ммоль, 2,5 М в гексане) при -78 °C. После перемешивания при -78°C в течение 1 ч в вышеуказанную смесь медленно добавляли йодметан (1,10 г, 7,75 ммоль). Смесь медленно нагревали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили, используя насыщенный водный раствор хлорида аммония, и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-циано-2-метилиндол-1-карбоксилата (0,6 г, 48%) в виде желтого масла. МС m/z 257,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,85 (дд, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,68 (дд, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,60 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,65 (с, 9H).

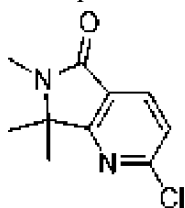
Этап 3: В раствор трет-бутил 7-циано-2-метилиндол-1-карбоксилата (0,60 г, 2,34 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-метил-1H-индол-7-карбонитрила (0,38 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 157,0 $[M+1]^+$

Этап 4: В раствор 2-метил-1H-индол-7-карбонитрила (0,38 г, 2,43 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,43 г, 2,45 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-2-метил-1H-индол-7-карбонитрила (470 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 235,0 $[M+1]^+$.

Этап 5: В раствор 3-бром-2-метил-1H-индол-7-карбонитрила (0,47 г, 1,99 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (0,63 г, 6,25 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,03 г, 0,21 ммоль) и ди(трет-бутил)карбонат (0,91 г, 4,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~15% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-циано-2-метилиндол-1-карбоксилата (**A48**) (0,26 г, 33% за 3 этапа) в виде белого твердого вещества. МС m/z 335,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,84 (дд, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 2,57 (с, 3H), 1,66 (с, 9H).

Промежуточное соединение A49

2-хлор-6,7,7-триметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-он

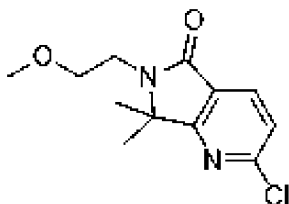


В раствор 2-хлор-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (50 мг, 0,25 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли гидрид натрия (9 мг, 0,38 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0°С в течение 0,5 ч в вышеуказанную смесь добавляли йодметан (54 мг, 0,38 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-6,7,7-

триметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A49**) (50 мг, 93%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 211,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A50

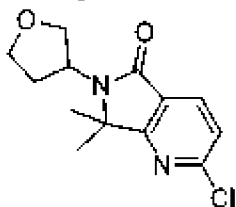
2-хлор-6-(2-метоксиэтил)-7,7-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-он



В раствор 2-хлор-7,7-диметил-6Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (200 мг, 1,02 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) медленно добавляли гидрид натрия (120 мг, 5,00 ммоль, 60% в минеральном масле) при комнатной температуре. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин добавляли 2-бромэтил метиловый эфир (212 мг, 1,53 ммоль). Смесь перемешивали при 55°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-6-(2-метоксиэтил)-7,7-диметилпирроло[3,4-b]-пиридин-5-она (**A50**) (100 мг, 39%) в виде желтого масла. МС m/z 254,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A51

2-хлор-7,7-диметил-6-(оксолан-3-ил)пирроло[3,4-b]пиридин-5-он



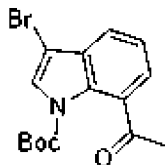
Этап 1: Смесь метил 6-хлор-2-(хлорметил)пиридин-3-карбоксилата (1,00 г, 4,54 ммоль) и оксолан-3-амин (0,59 мг, 6,84 ммоль 4) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали в течение 16 ч при 50 °C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-6-(оксолан-3-ил)-7Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (0,62 г, 57%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 239,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 2-хлор-6-(оксолан-3-ил)-7Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (0,25 г, 1,05 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (63 мг, 2,62 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания при комнатной температуре в течение 0,5 ч добавляли йодметан (0,33 г, 2,30 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали

солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-7,7-диметил-6-(оксолан-3-ил)пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A51**) (0,25 г, 89%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 267,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A52

трет-бутил 7-ацетил-3-броминдол-1-карбоксилат



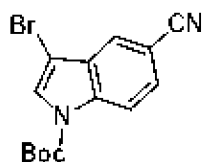
Этап 1: Смесь 1H-индол-7-карбонитрила (1,00 г, 7,03 ммоль) и N-бромсукцинимид (1,30 г, 7,02 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-1H-индол-7-карбонитрила (1,40 г, 94%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 221,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 3-бром-1H-индол-7-карбонитрила (1,00 г, 4,52 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли и метилмагния бромид (13,6 мл, 13,60 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при 0 °С. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(3-бром-1H-индол-7-ил)этанона (1,00 г, 92%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 238,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,66 (с, 1H), 7,96 (дт, $J=7,6, 1,2$ Гц, 1H), 7,75 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,53 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,28 (тд, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 2,68 (с, 3H).

Этап 3: Смесь 1-(3-бром-1H-индол-7-ил)этанона (1,40 г, 6,01 ммоль), ди(трет-бутил)карбоната (4,30 г, 19,82 ммоль), триэтиламина (1,80 г, 18,03 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,07 г, 0,60 ммоль) в дихлорметане (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-ацетил-3-броминдол-1-карбоксилата (**A52**) (1,80 г, 92%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 338,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,98 (с, 1H), 7,66 (дд, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,58 (дд, $J=7,8, 1,2$ Гц, 1H), 7,46 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 2,50 (с, 3H), 1,57 (с, 9H).

Промежуточное соединение A53

трет-бутил 3-бром-5-цианоиндол-1-карбоксилат

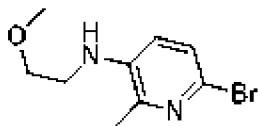


Этап 1: В раствор 1H-индол-5-карбонитрила (2,00 г, 14,07 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли N-бромсукцинимид (2,50 г, 14,07 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-1H-индол-5-карбонитрила (1,80 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС m/z 221,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-бром-1H-индол-5-карбонитрила (3,00 г, 13,57 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (2,75 г, 27,14 ммоль) и ди(трет-бутил)карбонат (4,44 г, 20,36 ммоль). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-5-цианоиндол-1-карбоксилата (**A53**) (1,30 г, 30%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 321,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29-8,19 (м, 1H), 8,12 (с, 1H), 8,09-7,99 (м, 1H), 7,89-7,79 (м, 1H), 1,64 (с, 9H).

Промежуточное соединение A54

6-бром-N-(2-метоксиэтил)-2-метилпиридин-3-амин



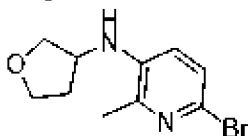
Этап 1: В смесь 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (1000 мг, 5,35 ммоль) и триэтиламина (1100 мг, 10,69 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли метоксиацетил хлорид (580 мг, 5,35 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением N-(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида (1300 мг, 91%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 259,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь N-(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)-2-метоксиацетамида (600 мг, 2,32 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли боргидрид натрия (175 мг, 4,64 ммоль) и эфирный комплекс трифторида бора (657 мг, 4,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили смесью вода/лед и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-N-(2-метоксиэтил)-2-метилпиридин-3-амин (**A53**) (455 мг, 80%) в виде желтого масла. МС m/z

245,0 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение A55

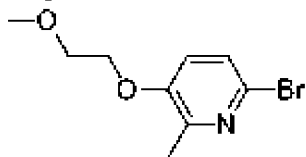
6-бром-2-метил-N-(оксолан-3-ил)пиридин-3-амин



Смесь 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (1,00 г, 5,35 ммоль), дигидрофуран-3-она (0,92 г, 10,69 ммоль), уксусной кислоты (0,03 г, 0,53 ммоль) и триацетоборгидрида натрия (2,30 г, 10,60 ммоль) в дихлорэтано (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-2-метил-N-(оксолан-3-ил)пиридин-3-амин (**A55**) (0,10 г, 7%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 257,0 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение A56

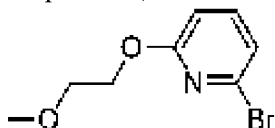
6-бром-3-(2-метоксиэтокси)-2-метилпиридин



В раствор 6-бром-2-метилпиридин-3-ола (300 мг, 1,60 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (144 мг, 3,60 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0°C в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли 2-бромэтил метиловый эфир (332 мг, 2,41 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-3-(2-метоксиэтокси)-2-метилпиридина (**A56**) (270 мг, 68%) в виде грязно-белого масла. МС m/z 246,0 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение A57

2-бром-6-(2-метоксиэтокси)пиридин

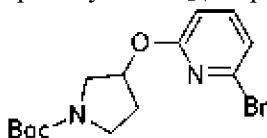


В раствор 2-метоксиэтанола (0,65 г, 8,54 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (273 мг, 6,83 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. Раствор смеси перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере азота. 2-бром-6-фторпиридин (1,00 г, 5,71 ммоль) добавляли при 0 °С. Смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили смесью вода/лед и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-бром-6-(2-метоксиэтокси)пиридина (**A56**) (1,20 г, 91%) в виде бесцветного масла. МС m/z 232,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A58

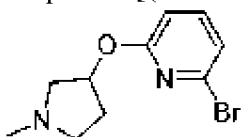
трет-бутил 3-[(6-бромпиридин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилат



В раствор трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,30 г, 6,95 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) добавляли гидрид натрия (0,27 г, 6,75 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли 2-бром-6-фторпиридин (1,00 г, 5,71 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили смесью вода/лед и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(6-бромпиридин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (**A57**) (1,80 г, 92%) в виде бесцветного масла. МС m/z 343,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A59

2-бром-6-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиридин



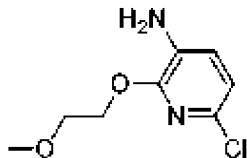
Этап 1: В смесь трет-бутил 3-[(6-бромпиридин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (**A58**) (500 мг, 1,46 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-бром-6-(пирролидин-3-илокси)пиридина (280 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 243,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь 2-бром-6-(пирролидин-3-илокси)пиридина (620 мг, 2,56 ммоль), формальдегида (384 мг, 3,71 ммоль, 30% в воде) и цианоборгидрида натрия (321 мг, 5,10 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили смесью вода/лед и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-бром-6-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиридина (**A59**) (360 мг, 54%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 257,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A60

6-хлор-2-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-амин

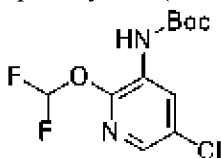


Этап 1: В раствор 2-метоксиэтанола (946 мг, 12,45 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (497 мг, 12,43 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0°С в течение 30 мин в вышеуказанную смесь каплями добавляли раствор 2,6-дихлор-3-нитропиридина (2000 мг, 10,42 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили смесью вода/лед и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-(2-метоксиэтокси)-3-нитропиридина (655 мг, 27%) в виде желтого масла. МС m/z 233,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 6-хлор-2-(2-метоксиэтокси)-3-нитропиридина (600 мг, 2,59 ммоль) в метаноле (6 мл) и воде (2 мл) добавляли Fe (432 мг, 7,71 ммоль) и хлорид аммония (828 мг, 15,62 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 70°С в течение 16 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат разводили, используя этилацетат, и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~90% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-амин (**A60**) (500 мг, 95%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 203,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A661

трет-бутил (5-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)карбамат



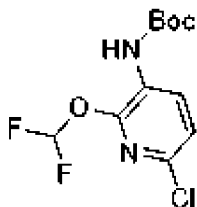
Этап 1: В раствор 3-амино-5-хлорпиридин-2(1H)-она (2,00 г, 13,89 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (4,53 г, 20,78 ммоль), триэтиламин (4,20 г, 41,58 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,17 г, 1,39 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-

хроматографии с 0~35% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (1,00 г, 29%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 245,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,21 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,79 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 1,46 (с, 9H).

Этап 2: В раствор трет-бутил (5-хлор-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-ил)карбамата (200 мг, 0,82 ммоль) в N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли 2-хлор-2,2-дифторуксусную кислоту (128 мг, 0,98 ммоль) и карбонат калия (339 мг, 2,46 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (5-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)карбамата (**A61**) (130 мг, 53%) в виде бесцветного масла. МС m/z 295,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A62

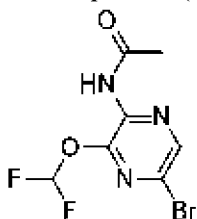
трет-бутил N-[6-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил]карбамат



Следовали процедуре для промежуточного соединения **A61**, описанной выше, с получением трет-бутил N-[6-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил]карбамата (220 мг, 4% за 2 этапа) в виде желтого масла из 3-амино-6-хлор-1H-пиридин-2-она (**A62**) (1,00 г, 6,92 ммоль). МС m/z 295,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A63

N-[5-бром-3-(дифторметокси)пиразин-2-ил]ацетамид



Этап 1: В смесь 3,5-дибромпиразин-2-амина (5,00 г, 19,92 ммоль) и анисового спирта (2,70 г, 19,57 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли трет-бутоксид калия (6,60 г, 58,92 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-амина (5,10 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 310,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,60 (с, 1H), 7,54-7,37 (м, 2H), 6,94 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 6,51 (с, 2H), 5,27 (с, 2H), 3,75 (с, 3H).

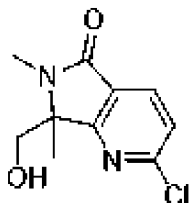
Этап 2: Смесь 5-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-амин (5,10 г, 16,45 ммоль) в уксусном ангидриде (20 мл) перемешивали при 100°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением N-[5-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]ацетамида (2,70 г, 46%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 352,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор N-[5-бром-3-[(4-метоксифенил)метокси]пиразин-2-ил]ацетамида (1,00 г, 2,85 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~90% этилацетата в петролейном эфире с получением N-(5-бром-3-гидроксипиразин-2-ил)ацетамида (0,60 г, 91%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 232,0 $[M+1]^+$.

Этап 4: Смесь N-(5-бром-3-гидроксипиразин-2-ил)ацетамида (0,80 г, 3,46 ммоль), 2-хлор-2,2-дифторуксусной кислоты (0,69 г, 5,36 ммоль) и карбоната калия (1,40 г, 10,14 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением N-[5-бром-3-(дифторметокси)пиразин-2-ил]ацетамида (**A63**) (0,30 г, 30%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 282,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,44 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,64 (т, $J=71,2$ Гц, 1H), 2,11 (с, 3H).

Промежуточное соединение A64

2-хлор-7-(гидроксиметил)-6,7-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-он

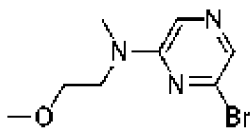


В смесь 2-хлор-6,7-диметил-7Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A42**) (940 мг, 4,80 ммоль) и параформальдегида (517 мг, 17,23 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (288 мг, 7,20 ммоль, 60% в минеральном масле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили, используя смесь вода/лед, и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенной флэш-хроматографии с 10% - 80% в ацетонитриле в воде за 30 мин с получением 2-хлор-7-(гидроксиметил)-6,7-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A64**) (300 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 227,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 (д,

$J=8,0$ Гц, 1H), 7,59 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,90 (уш., 1H), 3,76 (с, 2H), 2,93 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Промежуточное соединение A65

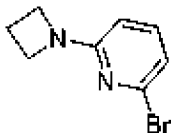
6-бром-N-(2-метоксиэтил)-N-метилпиразин-2-амин



Смесь 2,6-дибромпиразина (1000 мг, 4,24 ммоль), (2-метоксиэтил)(метил)амин (377 мг, 4,24 ммоль) и триэтиламина (851 мг, 8,43 ммоль) в метаноле (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-N-(2-метоксиэтил)-N-метилпиразин-2-амин (**A65**) (250 мг, 24%) в виде желтого масла. МС m/z 246,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A66

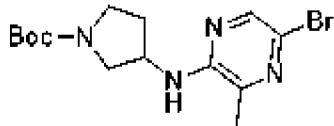
2-(азетидин-1-ил)-6-бромпиридин



В раствор 2-бром-6-фторпиридина (1,00 г, 5,71 ммоль) в N, N-диметилформамиде (8 мл) добавляли азетидина гидрохлорид (0,63 г, 6,86 ммоль) и карбонат калия (2,40 г, 17,39 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(азетидин-1-ил)-6-бромпиридина (**A66**) (0,87 г, 71%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 213,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,39 (дд, $J=8,2$, 7,6 Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=7,6$, 0,6 Гц, 1H), 6,30 (дд, $J=8,2$, 0,6 Гц, 1H), 4,04-3,80 (м, 4H), 2,35-2,27 (м, 2H).

Промежуточное соединение A67

трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилат



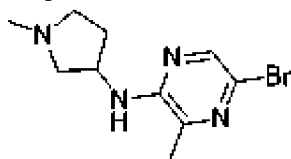
Этап 1: В раствор 2-бром-3-метилпиразина (1,00 г, 5,81 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилат (1,10 г, 5,91 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0,53 г, 0,58 ммоль), ($\pm$)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтаген (0,36 г, 0,58 ммоль) и трет-бутоксид натрия (1,10 г, 11,46 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-90% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(3-

метилпиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,60 г, 37%) в виде желтого масла. МС m/z 279,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,36 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,51-4,29 (м, 1H), 3,63-3,59 (м, 1H), 3,47-3,40 (м, 1H), 3,29-3,25 (м, 1H), 3,17-3,13 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,15-2,11 (м, 1H), 2,01-1,78 (м, 1H), 1,40 и 1,39 (с, 9H).

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[(3-метилпиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,50 г, 1,80 ммоль) в дихлорметане (10 мл) каплями добавляли Br_2 (0,31 г, 1,97 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (**A67**) (0,42 г, 65%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 357,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,02 (с, 1H), 6,61 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,48-4,26 (м, 1H), 3,61-3,57 (м, 1H), 3,49-3,40 (м, 1H), 3,29-3,27 (м, 1H), 3,20-3,16 (м, 1H), 2,31 (с, 3H), 2,14-2,11 (м, 1H), 1,92-1,90 (м, 1H), 1,40 и 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение A68

5-бром-3-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин

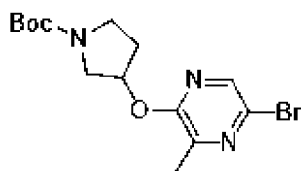


Этап 1: В раствор трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,56 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-метил-N-(пирролидин-3-ил)пиразин-2-амин (120 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 257,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 5-бром-3-метил-N-(пирролидин-3-ил)пиразин-2-амин (180 мг, 0,70 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли формальдегид (30% в воде) (1 мл) и цианоборгидрид натрия (88 мг, 1,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиразин-2-амин (**A68**) (160 мг, 84%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 271,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A69

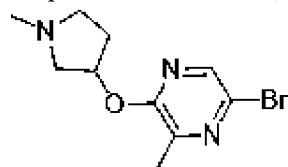
трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилат



В раствор 5-бром-3-метилпиразин-2-ола (500 мг, 2,65 ммоль), трифенилфосфина (1041 мг, 3,97 ммоль) и трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (495 мг, 2,65 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (802 мг, 3,97 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (**A69**) (450 мг, 47%) в виде бесцветного масла. МС m/z 358,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,23 (с, 1H), 5,43-5,42(м, 1H), 3,64-3,56 (м, 1H), 3,51-3,37 (м, 3H), 2,35 (с, 3H), 2,23-1,96 (м, 2H), 1,40 и 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение A70

5-бром-3-метил-2-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиразин

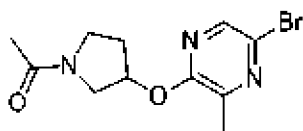


Этап 1: В раствор трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,39 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-метил-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (300 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла. МС m/z 258,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 5-бром-3-метил-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (200 мг, 0,38 ммоль), формальдегида (0,5 мл, 13,65 ммоль, 30% в воде) в метаноле (2 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (97 мг, 1,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии 0~50% этилацетата в дихлорметане с получением 5-бром-3-метил-2-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиразина (**A70**) (85 мг, 27% за 2 этапа) в виде бесцветного масла. МС m/z 272,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A71

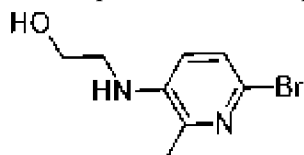
1-[3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанон



В раствор 5-бром-3-метил-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (100 мг, 0,38 ммоль) и триэтиламина (117 мг, 1,16 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (59 мг, 0,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% метанола в дихлорметане с получением 1-[3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этенона (**A71**) (58 мг, 49%) в виде желтого масла. МС m/z 300,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A72

2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]этанол

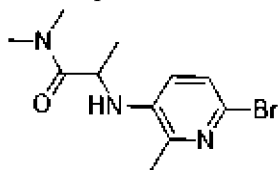


Этап 1: Смесь 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (1,00 г, 5,35 ммоль), этилбромацетата (1,79 г, 10,71 ммоль) и карбоната калия (1,48 г, 10,69 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением этил 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]ацетата (1,45 г, 99%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 273,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь этил 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]ацетата (300 мг, 1,09 ммоль), метанол (0,3 мл) в тетрагидрофуране (9 мл) добавляли боргидрид лития (36 мг, 1,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]этанола (**A72**) (180 мг, неочищенный) в виде бесцветного масла. МС m/z 230,9 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A73

2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилпропанамид



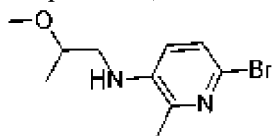
Этап 1: 2-бромпропаноилбромид (5,00 г, 23,16 ммоль) медленно добавляли в

раствор диметиламина (17 мл, 2 М в тетрагидрофуране) в тетрагидрофуране (40 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-бром-N, N-диметилпропанамида (2,60 г, 62%) в виде светло-желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 5,02-4,99 (м, 1H), 2,86 (с, 3H), 1,80-1,62 (м, 6H).

Этап 2: В раствор 2-бром-N, N-диметилпропанамида (0,50 г, 2,78 ммоль) и карбоната калия (1,15 г, 8,33 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) добавляли 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (1,03 г, 5,55 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 100 °С в течение ночи. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в дихлорметане с получением 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилпропанамида (**A73**) (0,10 г, 13%) в виде желтого масла. MS m/z 286,0 $[\text{M}+1]^+$.

Промежуточное соединение A74

6-бром-N-(2-метоксипропил)-2-метилпиридин-3-амин

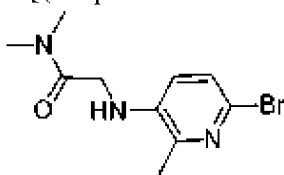


Этап 1: В раствор 2-метоксипропанола (240 мг, 2,67 ммоль) и триэтиламина (541 мг, 5,34 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (459 мг, 4,01 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 1 ч. Полученную смесь промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-метоксипропил метансульфоната (370 мг, неочищенный). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 4,26 (дд, $J=10,8, 3,4$ Гц, 1H), 4,14 (дд, $J=10,8, 5,8$ Гц, 1H), 3,69-3,62 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 3,10 (с, 3H), 1,20 (д, $J=6,4$ Гц, 3H).

Этап 2: В раствор 6-бром-2-метилпиридин-3-амина (500 мг, 2,67 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (107 мг, 2,67 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания при 0 °С в течение 20 мин в вышеуказанную смесь добавляли 2-метоксипропил метансульфонат (370 мг, неочищенный с этапа 1) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Реакцию гасили, используя воду, и экстрагировали этилацетатом, органический слой промывали солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-N-(2-метоксипропил)-2-метилпиридин-3-амина (**A74**) (120 мг, 17%) в виде желтого масла. MS m/z 259,3 $[\text{M}+1]^+$.

Промежуточное соединение A75

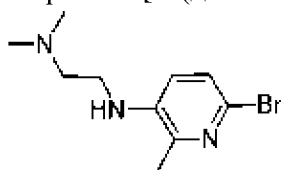
2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилацетамид



В смесь 6-бром-2-метилпиридин-3-амина (500 мг, 2,69 ммоль) и карбоната калия (739 мг, 5,35 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли 2-бром-N, N-диметилацетамид (888 мг, 4,85 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~65% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилацетамида (**A75**) (400 мг, 54%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 272,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,21 (дд, $J=8,4$, 0,8 Гц, 1H), 6,83 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,94 (с, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,30 (с, 3H).

Промежуточное соединение A76

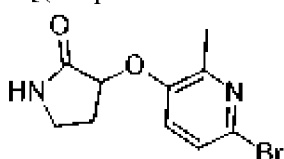
6-бром-N-[2-(диметиламино)этил]-2-метилпиридин-3-амин



В раствор 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилацетамида (500 мг, 1,84 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли боргидрид натрия (347 мг, 9,19 ммоль) и эфирный комплекс трифторида бора (1303 мг, 9,19 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-N-[2-(диметиламино)этил]-2-метилпиридин-3-амина (**A76**) (350 мг, 73%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 258,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,22 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,92 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,47 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 3,50-3,45 (м, 2H), 2,97-2,81 (м, 2H), 2,58 (с, 6H), 2,26 (с, 3H).

Промежуточное соединение A77

3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-2-он



Этап 1: В раствор трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,34 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,06 г, 0,52 ммоль) и триэтиламина (1,08 г, 10,68 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,12 г, 5,88 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали HCl (водн., 0,5 н.), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (1,81 г, 99%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 342,1 [M+1]⁺.

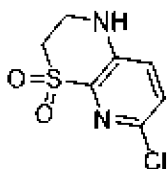
Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (1,30 г, 3,81 ммоль) и 6-бром-2-метилпиридин-3-ола (0,48 г, 2,53 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (0,70 г, 5,08 ммоль). Смесь перемешивали при 80°С в течение ночи. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (0,48 г, 35%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 357,3 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,42 (с, 2H), 5,07-5,03 (м, 1H), 3,55-3,39 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,10-1,99 (м, 2H), 1,41 и 1,39 (с, 9H).

Этап 3: В раствор трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (470 мг, 1,32 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли раствор перйодата натрия (1406 мг, 6,58 ммоль) в воде (15 мл) и гидрата хлорида рутения (III) (89 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 30~80% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 371,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,56-7,30 (м, 2H), 5,26-5,22 (м, 1H), 3,85-3,69 (м, 1H), 3,57-3,50 (м, 1H), 2,62-2,53 (м, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,47 (с, 9H).

Этап 3: В раствор трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-2-она (**A77**) (80 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 271,0 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение A78

6-хлор-1H,2H,3H-4лямбдаб-пиридо[2,3-b][1,4]тиазин-4,4-дион



Этап 1: В раствор 2,6-дихлор-3-нитропиридина (5,00 г, 25,91 ммоль) и этилтиогликолята (3,10 г, 25,91 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) частями добавляли гидрид натрия (0,93 г, 23,25 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением этил 2-[(6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)сульфанил]ацетата (6,59 г, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 263,0 $[M+1]^+$.

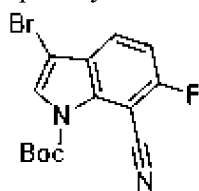
Этап 2: В раствор этил 2-[(6-хлор-3-нитропиридин-2-ил)сульфанил]ацетата (6,59 г, 23,82 ммоль) и порошка железа (3,99 г, 71,45 ммоль) в метаноле (20 мл) и воде (10 мл) добавляли хлорид аммония (7,64 г, 142,90 ммоль). Смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разводили этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-1H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]тиазин-2-она (1,04 г, 20% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 201,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 6-хлор-1H,3H-пиридо[2,3-b][1,4]тиазин-2-она (0,78 г, 3,89 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли 3-хлорбензойную кислоту (3,35 г, 19,44 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 0-50% ацетонитрила в воде с получением 6-хлор-1H,3H-4лямбда6-пиридо[2,3-b][1,4]тиазин-2,4,4-триона (290 мг, 29%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 233,0 $[M+1]^+$.

Этап 4: В раствор 6-хлор-1H,3H-4лямбда6-пиридо[2,3-b][1,4]тиазин-2,4,4-триона (290 мг, 1,25 ммоль) и эфирного комплекса трифторида бора (354 мг, 2,49 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли боргидрид натрия (94,57 мг, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 0-40% ацетонитрила в воде с получением 6-хлор-1H,2H,3H-4лямбда6-пиридо[2,3-b][1,4]тиазин-4,4-диона (**A78**) (230 мг, 84%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 219,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,41 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,38 (с, 1H), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 3,72-3,70 (м, 2H), 3,58-3,47 (м, 2H).

Промежуточное соединение A79

трет-бутил 3-бром-7-циано-6-фториндол-1-карбоксилат



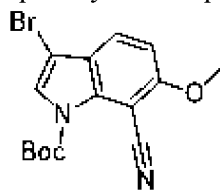
Этап 1: В дегазированный раствор 7-бром-6-фтор-1H-индола (700 мг, 3,27 ммоль) в N, N-диметилформамиде (8 мл) добавляли цианид цинка (1152 мг, 9,81 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин) палладий (0) (378 мг, 0,32 ммоль) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 140 °C в течение 4 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-20% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-фтор-1H-индол-7-карбонитрила (470 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 161,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В перемешиваемый раствор 6-фтор-1H-индол-7-карбонитрила (470 мг, 2,93 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (522 мг, 2,93 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-6-фтор-1H-индол-7-карбонитрила (700 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. MS m/z 239,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 3-бром-6-фтор-1H-индол-7-карбонитрила (700 мг, 2,93 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (958 мг, 4,39 ммоль), триэтиламин (889 мг, 8,78 ммоль), 4-диметиламинопиридин (36 мг, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-циано-6-фториндол-1-карбоксилата (**A79**) (800 мг, 80% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества. MS m/z 339,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A80

трет-бутил 3-бром-7-циано-6-метоксииндол-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор 2-бром-1-метокси-3-нитробензола (10,00 г, 43,09 ммоль) в

тетрагидрофуране (100 мл) добавляли бром(этинил)магний (130 мл, 130,00 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при -78°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при -78°C в течение 3 ч. Реакцию затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением 7-бром-6-метокси-1Н-индола (3,00 г, 31%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,02 (с, 1Н), 7,50 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,26 (д, $J=4,0$ Гц, 1Н), 6,90 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,48 (дд, $J=4,0, 2,0$ Гц, 1Н), 3,86 (с, 3Н).

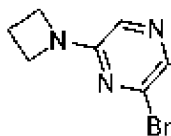
Этап 2: В раствор 7-бром-6-метокси-1Н-индола (3,00 г, 13,27 ммоль) в ДМФ (15 мл) добавляли цианид цинка (4,70 г, 39,81 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (1,50 г, 1,33 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 140°C в течение 4 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-метокси-1Н-индол-7-карбонитрила (1,80 г, 79%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,69 (с, 1Н), 7,83 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 7,33-7,30 (м, 1Н), 6,94 (д, $J=8,0$ Гц, 1Н), 6,53-6,51 (м, 1Н), 3,93 (с, 3Н).

Этап 3: В перемешиваемый раствор 6-метокси-1Н-индол-7-карбонитрила (1,80 г, 10,45 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,90 г, 10,45 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-6-метокси-1Н-индол-7-карбонитрила (2,00 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества.

Этап 4: В раствор 3-бром-6-метокси-1Н-индол-7-карбонитрила (2,50 г, 9,95 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (3,30 г, 14,93 ммоль), триэтиламин (3,00 г, 29,87 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,12 г, 0,99 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~25% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-циано-6-метоксииндол-1-карбоксилата (**A80**) (0,88 г, 24% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества. $\text{MS } m/z$ 351,0 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,88 (с, 1Н), 7,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 7,31 (д, $J=8,8$ Гц, 1Н), 3,99 (с, 3Н), 1,62 (с, 9Н).

Промежуточное соединение A81

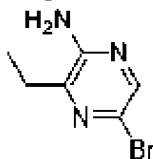
2-(азетидин-1-ил)-6-бромпиразин



В раствор 2,6-дибромпиразина (1,00 г, 4,20 ммоль) и триэтиламина (0,82 г, 8,11 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли азетидин (0,40 г, 6,94 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-55% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(азетидин-1-ил)-6-бромпиразина (**A81**) (0,64 г, 74%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 214,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A82

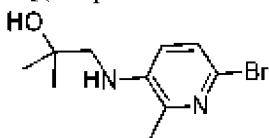
5-бром-3-этилпиразин-2-амин



В раствор 3-этилпиразин-2-амина (400 мг, 3,25 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли N-бромсукцинимид (578 мг, 3,25 ммоль). Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-этилпиразин-2-амина (**A82**) (450 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 202,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,89 (с, 1H), 6,44 (с, 2H), 2,57 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,15 (т, $J=7,4$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение A83

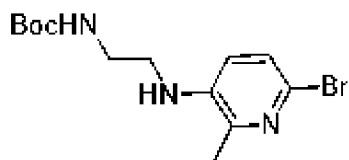
1-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-2-метилпропан-2-ол



В раствор этил 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]ацетата (300 мг, 1,09 ммоль) в тетрагидрофуране добавляли метилмагния бромид (4,4 мл, 4,40 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при -78°C . Смесь перемешивали при -78°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили смесью вода/лед и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола (**A83**) (80 мг, 28%) в виде желтого масла. МС m/z 259,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A84

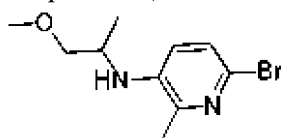
трет-бутил N-[2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]этил]карбамат



В раствор 6-бром-2-метилпиридин-3-амина (500 мг, 2,67 ммоль) и трет-бутил N-(2-оксоэтил)карбамата (511 мг, 3,21 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли триацетоборгидрид натрия (1133 мг, 5,35 ммоль) и ледяную уксусную кислоту (0,05 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 0~60% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил N-[2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]этил]карбамата (**A84**) (150 мг, 17%) в виде желтого масла. МС m/z 330,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A85

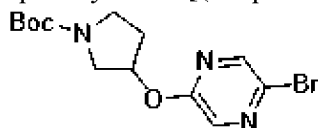
6-бром-N-(1-метоксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-амин



В раствор 6-бром-2-метилпиридин-3-амина (500 мг, 2,67 ммоль) в дихлорэтано (5 мл) добавляли ледяную уксусную кислоту (0,5 мл), 1-метокси-2-пропанон (2,35 г, 26,73 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Затем в вышеуказанную смесь добавляли триацетоборгидрид натрия (1,13 г, 5,34 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 4 ч. Реакционную смесь затем гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-бром-N-(1-метоксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-амина (115 мг, 17%) в виде коричневого масла. МС m/z 259,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A86

трет-бутил 3-[(5-бромпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилат

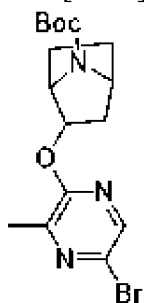


В раствор трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (472 мг, 2,52 ммоль) в N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрид натрия (168 мг, 4,20 ммоль, 60% в минеральном масле). После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли 2,5-дибромпиразин (500 мг, 2,10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разводили водой и

экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством 0~25% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бромпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (**A86**) (370 мг, 51%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 344,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,43 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,46-5,42 (м, 1H), 3,63-3,56 (м, 1H), 3,48-3,42 (м, 2H), 3,37-3,29 (м, 1H), 2,22-2,06 (м, 2H), 1,40 и 1,49 (с, 9H).

Промежуточное соединение A87

трет-бутил (1R,2S,4S)-2-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилат

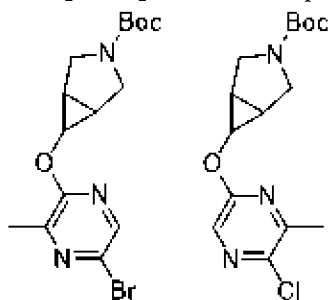


Этап 1: В раствор трет-бутил (1R,4S)-2-оксо-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (300 мг, 1,42 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли боргидрид натрия (107 мг, 2,84 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (1R,4S)-2-оксо-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (330 мг, 94%) в виде желтого масла. МС m/z 241,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В перемешиваемый раствор 5-бром-3-метилпиразин-2-ола (220 мг, 1,16 ммоль), трет-бутил (1R,2S,4S)-2-гидрокси-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (248 мг, 1,16 ммоль) и трифенилфосфина (457 мг, 1,74 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (353 мг, 1,74 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (1R,2S,4S)-2-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (**A87**) (120 мг, 24%) в виде желтого масла. МС m/z 384,1, 386,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,11 (с, 1H), 5,06-4,95 (м, 1H), 4,47-4,37 (м, 1H), 4,34-4,32 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,12-2,03 (м, 1H), 1,96-1,67 (м, 3H), 1,59-1,21 (м, 11H).

Промежуточные соединения A88 и A89

трет-бутил 6-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат и трет-бутил 6-((5-хлор-6-метилпиразин-2-ил)окси)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат

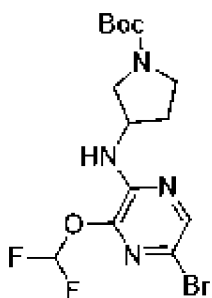


Этап 1: В перемешиваемую смесь 5-бром-3-метилпиразин-2-амина (500 мг, 2,66 ммоль), хлорида меди (395 мг, 3,99 ммоль) и хлорида меди (536 мг, 3,99 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) каплями добавляли трет-бутил нитрит (630 мг, 6,12 ммоль) при -10°C в атмосфере азота. Смесь нагревали до 65°C в течение 16 ч с перемешиванием. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-2-хлор-3-метилпиразина (220 мг, 40%) в виде желтого масла. МС m/z 206,9 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,58 (с, 1H), 2,58 (с, 3H).

Этап 2: Смесь 5-бром-2-хлор-3-метилпиразина (200 мг, 0,96 ммоль), трет-бутил 6-гидрокси-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (192 мг, 0,96 ммоль) и фторида цезия (440 мг, 2,89 ммоль) в метилсульфоксиде (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением смеси трет-бутил 6-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (**A88**) и трет-бутил 6-((5-хлор-6-метилпиразин-2-ил)окси)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (**A89**) (85 мг, 14%) в виде желтого масла. Промежуточное соединение A87: МС m/z 370,1 $[\text{M}+1]^+$, Промежуточное соединение A88: МС m/z 326,1 $[\text{M}+1]^+$

Промежуточное соединение A90

трет-бутил 3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиразин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор 2,5-дибромпиразина (6,00 г, 25,22 ммоль) и трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (5,20 г, 27,76 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (30 мл) добавляли N, N-диизопропилэтиламин (9,80 г, 75,67 ммоль). Смесь затем перемешивали при 150°C в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-бромпиразин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (3,50 г, 40%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 343,1, 345,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[(5-бромпиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (3,50 г, 10,20 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) добавляли N-бромсукцинимид (2,20 г, 12,25 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((3,5-дибромпиразин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (3,50 г, 81%) в виде желтого масла. МС m/z 421,0, 423,0 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид-d₆) δ 8,26 (с, 1H), 6,96 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,48-4,27 (м, 1H), 3,60-3,55 (м, 1H), 3,51-3,40 (м, 1H), 3,31-3,16 (м, 2H), 2,13-1,96 (м, 2H), 1,40 и 1,39 (с, 9H).

Этап 3: В раствор трет-бутил 3-[(3,5-дибромпиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (1,50 г, 3,55 ммоль) в воде (45 мл) добавляли гидроксид калия (1,00 г, 17,80 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали напрямую посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~70% ацетонитрила в воде с получением 6-бром-3-(пирролидин-3-иламино)пиразин-2-ола (0,80 г, 87%) в виде розового твердого вещества. МС m/z 259,1, 261,1 [M+1]⁺.

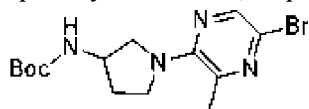
Этап 4: В раствор 6-бром-3-(пирролидин-3-иламино)пиразин-2-ола (1,00 г, 3,86 ммоль) и триэтиламин (1,20 г, 11,58 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (2,50 г, 11,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил 3-((5-бром-3-гидроксипиразин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (0,70 г, 50%) в виде коричневого масла. МС m/z 359,1, 361,1 [M+1]⁺.

Этап 5: В раствор трет-бутил 3-[(5-бром-3-гидроксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 2,51 ммоль) в N, N-диметилформамиде (9 мл) добавляли 2-хлор-2,2-дифторуксусную кислоту (507 мг, 3,88 ммоль) и карбонат калия (1039 мг, 7,52 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и

концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-бром-3-(диформетокси)пиазин-2-ил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (**A90**) (284 мг, 28%) в виде желтого масла. МС m/z 408,9, 410,9 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,02 (с, 1H), 7,62 (т, $J=71,4$ Гц, 1H), 7,32 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,44-4,34 (м, 1H), 3,65-3,50 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 1H), 3,29-3,06 (м, 2H), 2,20-1,83 (м, 2H), 1,40 и 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение A91

трет-бутил N-[1-(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамат

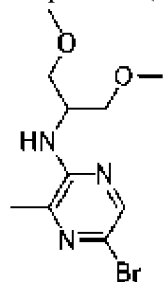


Этап 1: В раствор 2-хлор-3-метилпиазина (1,0 г, 7,78 ммоль) в метилсульфоксиде (10 мл) добавляли трет-бутил N-(пирролидин-3-ил)карбамат (1,7 г, 9,33 ммоль) и N, N-диизопропилэтиламин (3,0 г, 23,34 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждали и разводили водой. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[1-(3-метилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамата (1,2 г, 57%) в виде желтого масла. МС m/z 279,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил N-[1-(3-метилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамата (600 мг, 2,16 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли N-бромсукцинимид (460 мг, 2,59 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[1-(5-бром-3 метилпиазин-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамата (**A91**) (519 мг, 66%) в виде желтого масла. МС m/z 357,1, 359,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,02 (с, 1H), 7,15 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,07-4,04 (м, 1H), 3,73-3,59 (м, 2H), 3,56-3,51 (м, 1H), 3,39-3,33 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 2,09-2,01 (м, 1H), 1,87-1,79 (м, 1H), 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение A92

5-бром-N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-3-метилпиазин-2-амин



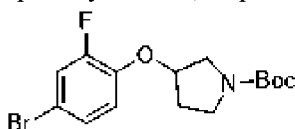
Этап 1: Смесь 2-хлор-3-метилпиазин (500 мг, 3,89 ммоль), трет-бутоксид натрия (747 мг, 7,77 ммоль) и 1,3-диметоксипропан-2-амин (510 мг, 4,28 ммоль) в толуоле (5 мл)

перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-3-метилпирозин-2-амин (530 мг, 65%) в виде розового твердого вещества. MS m/z 212,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-3-метилпирозин-2-амин (250 мг, 1,18 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли N-бромсукцинимид (253 мг, 1,42 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-3-метилпирозин-2-амин (**A92**) (95 мг, 28%) в виде коричневого твердого вещества. MS m/z 290,0, 292,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A93

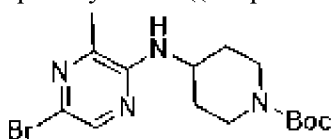
трет-бутил 3-(4-бром-2-фторфенокси)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор 4-бром-2-фторфенола (500 мг, 2,62 ммоль), трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (490 мг, 2,62 ммоль) и трифенилфосфина (1030 мг, 3,93 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавляли диизопропилазодиформиат (794 мг, 3,93 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(4-бром-2-фторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (**A93**) (330 мг, 35%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 360,0, 362,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,56 (дд, $J=10,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,35 (дт, $J=8,8$, 2,0 Гц, 1H), 7,20 (т, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,07-5,02 (м, 1H), 3,60-3,37 (м, 4H), 2,18-2,01 (м, 2H), 1,41 и 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение A94

трет-бутил 4-((5-бром-3-метилпирозин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилат



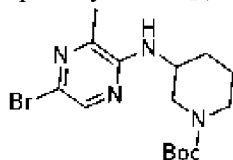
Этап 1: Раствор 2-хлор-3-метилпирозина (500 мг, 3,81 ммоль), трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (856 мг, 4,2 ммоль),

трис(дибензилиденацетон)дипалладия (178 мг, 0,19 ммоль), ($\pm$)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталена (242 мг, 0,38 ммоль) и трет-бутоксид натрия (747 мг, 7,78 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 4-[(3-метилпиразин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (450 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 293,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 4-((3-метилпиразин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (420 мг, 1,44 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (306 мг, 1,72 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 4-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (**A94**) (370 мг, 67%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 371,1, 373,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,97 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 3,96 (с, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,28 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,83 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 1,48-1,34 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Промежуточное соединение A95

трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат



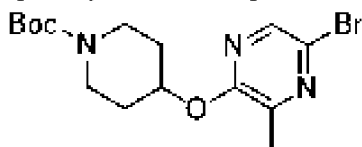
Этап 1: Дегазированную смесь 2-хлор-3-метилпиразина (500 мг, 4,00 ммоль), ($\pm$)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталена (242 мг, 0,4 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (178 мг, 0,2 ммоль), трет-бутоксид натрия (747 мг, 7,78 ммоль) и трет-бутил 3-аминопиперидин-1-карбоксилата (857 мг, 4,27 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(3-метилпиразин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (650 мг, 53%) в виде желтого масла. МС m/z 293,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[(3-метилпиразин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (300 мг, 1,02 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли N-бромсукцинимид

(219 мг, 1,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (**A95**) (240 мг, 63%) в виде желтого масла. МС m/z 371,1, 373,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,99 (с, 1H), 6,24 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,92-3. 53 (м, 3H), 3,16-2,64 (м, 2H), 2,30 (с, 3H), 1,97-1,45 (с, 4H), 1,43-1,13 (м, 9H).

Промежуточное соединение A96

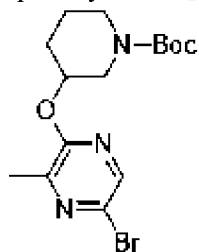
трет-бутил 4-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (300 мг, 1,59 ммоль), трет-бутил 4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (319 мг, 1,58 ммоль) и трифенилфосфина (624 мг, 2,38 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (481 мг, 2,38 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 4-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (**A96**) (400 мг, 64%) в виде бесцветного масла. МС m/z 372,1, 374,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,21 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,28-5,07 (м, 1H), 3,64-3,50 (м, 2H), 3,31-3,18 (м, 2H), 2,38 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,96-1,81 (м, 2H), 1,74-1,53 (м, 2H), 1,41 (с, 9H).

Промежуточное соединение A97

трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилат

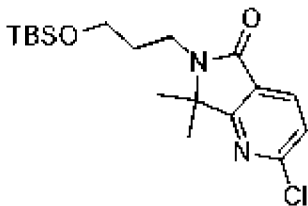


В раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (500 мг, 2,64 ммоль), трифенилфосфина (1040 мг, 3,96 ммоль) и трет-бутил 3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (532 мг, 2,64 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (802 мг, 3,96 ммоль) при 5°C в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали

этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпирозин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (**A97**) (300 мг, 30%) в виде бесцветного масла. МС m/z 372,1, 374,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A98

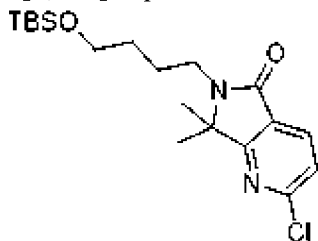
6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он



В перемешиваемый раствор 2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (250 мг, 1,37 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли гидрид натрия (99 мг, 2,47 ммоль, 60% в минеральном масле) при 5 °С. После перемешивания в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли (3-бромпропокси)(трет-бутил)диметилсилан (69 мг, 0,27 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония при 5 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (**A98**) (228 мг, 45%) в виде желтого масла. МС m/z 369,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,68 (т, $J=6,4$ Гц, 2H), 3,51-3,42 (м, 2H), 1,90-1,79 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 0,89 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Промежуточное соединение A99

6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

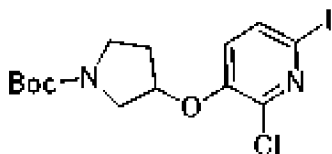


Этап 1: В перемешиваемый раствор 2-хлор-7,7-диметил-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (250 мг, 1,25 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (92 мг, 2,30 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0~5 °С. После перемешивания при 0~5 °С в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли (4-бромбутокси)(трет-

бутил)диметилсилан (410 мг, 1,55 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония при 5 °С. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (**A99**) (370 мг, 76%) в виде желтого масла. МС m/z 383,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 3,63 (т, $J=6,2$ Гц, 2H), 3,47-3,39 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,53 (дт, $J=8,4, 6,4$ Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 0,86 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Промежуточное соединение A100

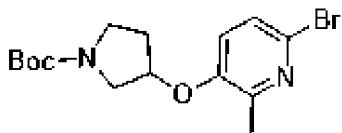
трет-бутил 3-[(2-хлор-6-йодпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь 2-хлор-6-йодпиридин-3-ола (500 мг, 1,95 ммоль), трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (403 мг, 2,15 ммоль) и трифенилфосфина (770 мг, 2,94 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (594 мг, 2,94 ммоль) при 5°С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(2-хлор-6-йодпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (**A100**) (500 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 425,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,45 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,13 (д, $J=5,0$ Гц, 1H), 3,63-3,36 (м, 4H), 2,25-1,95 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Промежуточное соединение A101

трет-бутил 3-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат

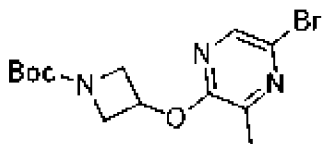


В раствор 6-бром-2-метилпиридин-3-ола (1,00 г, 5,32 ммоль), трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,32 ммоль) и трифенилфосфина (2,10 г, 7,98 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (1,60 г, 7,98 ммоль) при 5°С в атмосфере азота. Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь разводили этилацетатом, промывали

солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5-70% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил 3-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**A101**) (842 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 357,3 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,41 (с, 2H), 5,05 (с, 1H), 3,60-3,34 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,13-2,04 (м, 2H), 1,40 (д, $J=8,4$ Гц, 9H).

Промежуточное соединение A102

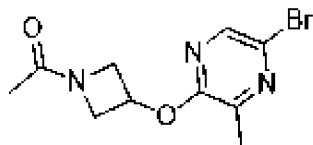
трет-бутил 3-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (300 мг, 1,58 ммоль), трет-бутил 3-гидроксиазетидин-1-карбоксилата (274 мг, 1,58 ммоль) и трифенилфосфина (624 мг, 2,38 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (481 мг, 2,38 ммоль) при 5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (**A102**) (300 мг, 65%) в виде желтого масла. МС m/z 344,1, 346,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,20 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,27 (тт, $J=6,4$, 4,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, $J=9,6$, 6,8 Гц, 2H), 3,88 (дд, $J=9,6$, 3,6 Гц, 2H), 2,42 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,39 (с, 9H).

Промежуточное соединение A103

1-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]азетидин-1-ил]этанон

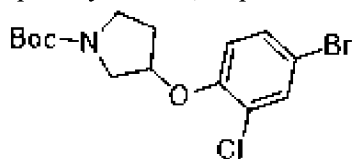


В раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (300 мг, 1,44 ммоль), 1-(3-гидроксиазетидин-1-ил)этан-1-она (183 мг, 1,59 ммоль) и трифенилфосфина (568 мг, 2,16 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (438 мг, 2,16 ммоль) при 5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в н-гексане с получением 1-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]азетидин-1-ил]этанона (**A103**) (200 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 286,0, 288,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ

8,22 (д, $J=0,8$ Гц, 1H), 5,31 (тт, $J=6,4, 4,0$ Гц, 1H), 4,59-4,45 (м, 1H), 4,29-4,20 (м, 1H), 4,19-4,10 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 1H), 2,43 (д, $J=0,8$ Гц, 3H), 1,79 (с, 3H).

Промежуточное соединение A104

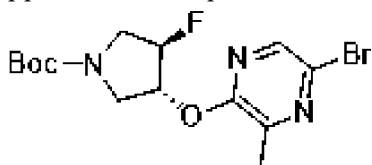
трет-бутил 3-(4-бром-2-хлорфенокси)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор 4-бром-2-хлорфенола (200 мг, 0,96 ммоль), трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,96 ммоль) и трифенилфосфина (379 мг, 1,44 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (292 мг, 1,44 ммоль) при 5°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(4-бром-2-хлорфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (**A104**) (350 мг, 87%) в виде желтого масла. МС m/z 376,0, 378,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,69 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,50 (дд, $J=8,8, 2,4$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,10 (с, 1H), 3,65-3,36 (м, 4H), 2,24-2,01 (м, 1H), 1,40 (д, $J=6,8$ Гц, 9H).

Промежуточное соединение A105

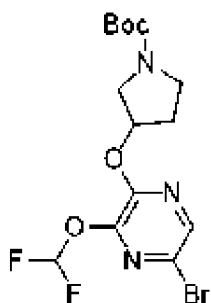
трет-бутил (3R,4R и 3S,4S)-3-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемый раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (250 мг, 1,32 ммоль), трет-бутил (3R,4S)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (298 мг, 1,46 ммоль) и трифенилфосфина (520 мг, 1,98 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) каплями добавляли диизопропилазодиформиат (401 мг, 1,98 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (3R,4R и 3S,4S)-3-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**A105**) (450 мг, 88%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 376,1, 378,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,28 (с, 1H), 5,48-5,42 (уш., 1H), 5,38-5,11 (м, 1H), 3,73-3,66 (м, 2H), 3,61-3,52 (м, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,42 (с, 9H).

Промежуточное соединение A106

трет-бутил 3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор 3,5-дибромпиразин-2-амина (4,50 г, 17,79 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) частями добавляли гидрид натрия (1,50 г, 37,50 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0°С в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли бензиловый спирт (4,80 г, 44,49 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили, используя насыщенный водный раствор хлорида аммония при комнатной температуре. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-(бензилокси)-5-бромпиразин-2-амина (7,00 г, 70%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 280,0, 282,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,63 (с, 1H), 7,57-7,48 (м, 2H), 7,43-7,37 (м, 2H), 7,37-7,32 (м, 1H), 6,57 (с, 2H), 5,37 (с, 2H).

Этап 2: В перемешиваемую смесь 3-(бензилокси)-5-бромпиразин-2-амина (5,00 г, 17,85 ммоль), хлорида меди (2,70 г, 26,77 ммоль), хлорида меди (3,60 г, 26,77 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) каплями добавляли трет-бутил нитрит (4,20 г, 41,05 ммоль) при -10°С в атмосфере азота. После перемешивания при комнатной температуре в течение 30 мин смесь перемешивали при 65°С в течение 16 ч. Смесь разводили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-(бензилокси)-5-бром-2-хлорпиразина (2,00 г, 36%) в виде желтого масла. МС m/z 299,0, 301,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,30 (с, 1H), 7,52-7,49 (м, 2H), 7,45-7,35 (м, 3H), 5,44 (с, 2H).

Этап 3: В раствор трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (2,00 г, 6,68 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли гидрид натрия (0,56 г, 14,00 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0°С в течение 1 ч в вышеуказанную смесь каплями добавляли 3-(бензилокси)-5-бром-2-хлорпиразин (2,00 г, 6,68 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[[3-(бензилокси)-5-бромпиразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (1,20 г, 40%) в виде желтого масла. МС m/z 450,1, 452,1 $[M+1]^+$.

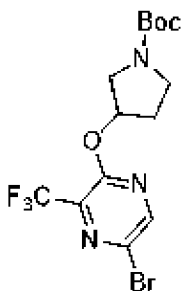
Этап 4: В раствор трет-бутил 3-[[3-(бензилокси)-5-бромпиразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (690 мг, 1,53 ммоль) в дихлорметане (5 мл) медленно добавляли трихлорид бора (7,6 мл, 7,60 ммоль, 1 М в дихлорметане) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили метанолом. Смесь концентрировали в вакууме с получением 6-бром-3-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ола (600 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 260,1, 262,1 $[M+1]^+$.

Этап 5: В смесь 6-бром-3-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ола (600 мг, неочищенного с предыдущего этапа) и триэтиламина (404 мг, 4,00 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (582 мг, 2,66 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-бром-3-((трет-бутоксикарбонил)окси)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (330 мг, 46% за 2 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 460,1, 462,1 $[M+1]^+$.

Этап 6: Смесь трет-бутил 3-((5-бром-3-гидроксипиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (330 мг, 0,92 ммоль), 2-хлор-2,2-дифторуксусной кислоты (239 мг, 1,83 ммоль) и карбоната калия (380 мг, 2,75 ммоль) в N, N-диметилформамиде (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**A106**) (160 мг, 42%) в виде желтого масла. МС m/z 410,0, 412,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,24 (с, 1H), 7,62 (т, $J=71,2$ Гц, 1H), 5,52-5,47 (м, 1H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,49-3,44 (м, 3H), 2,26-2,04 (м, 2H), 1,40 (с, 9H).

Промежуточное соединение A107

трет-бутил 3-((5-бром-3-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



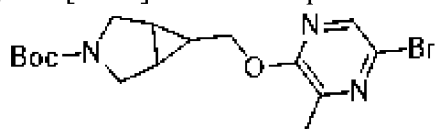
Этап 1: В перемешиваемый раствор 5-бромпиразин-2-ола (6,00 г, 34,29 ммоль) и карбоната натрия (7,30 г, 68,58 ммоль) в воде (50 мл) частями добавляли йод (8,70 г, 34,29 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь подкисляли хлористоводородной кислотой (водн., 1 н.) до pH 7. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали гидроксидом аммония, хлористоводородной кислотой (водн., 1 н.), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~100% ацетонитрила в воде с получением 5-бром-3-йодпиразин-2-ола (450 мг, 4%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 300,8, 302,8 $[M+1]^+$.

Этап 2: В перемешиваемую смесь 5-бром-3-йодпиразин-2-ола (430 мг, 1,42 ммоль), трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (267 мг, 1,42 ммоль) и трифенилфосфина (562 мг, 2,14 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) каплями добавляли диизопропилазодиформиат (433 мг, 2,14 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-бром-3-йодпиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (550 мг, 57%) в виде желтого масла. МС m/z 469,9, 471,9 $[M+1]^+$.

Этап 3: В перемешиваемую смесь фторид калия (75 мг, 1,28 ммоль) и йодида меди (I) (245 мг, 1,29 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (4 мл) и N, N-диметилформамиде (4 мл) добавляли трет-бутил 3-((5-бром-3-йодпиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (550 мг, 1,17 ммоль) и (трифторметил)триметилсилан (166 мг, 1,17 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 3-((5-бром-3-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**A107**) (320 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 412,0, 414,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,37 (с, 1H), 5,45-5,39 (м, 1H), 3,68-3,35 (м, 4H), 2,24-2,02 (м, 2H), 1,42 и 1,40 (с, 9H).

Промежуточное соединение A108

трет-бутил
азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилат



6-[[5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]метил]-3-

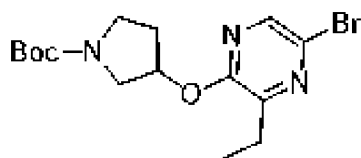
Этап 1: В раствор этил 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоксилата гидрохлорида (400 мг, 2,09 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (634 мг, 6,26 ммоль) и триэтиламин (79 мг, 0,78 ммоль). Смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-трет-бутил 6-этил 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилата (460 мг, 86%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 256,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-трет-бутил 6-этил 3-азабицикло[3.1.0]гексан-3,6-дикарбоксилата (460 мг, 1,79 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли алюмогидрид лития (70 мг, 1,84 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили смесью лед/вода и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (240 мг, 61%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 214,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (210 мг, 1,11 ммоль), трет-бутил 6-(гидроксиметил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (237 мг, 1,11 ммоль) и трифенилфосфина (437 мг, 1,67 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) медленно добавляли диизопропилазодиформиат (794 мг, 3,93 ммоль) при 0°С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 6-[[5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (**A108**) (230 мг, 54%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 384,0, 386,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,20-8,18 (м, 1H), 4,31-4,05 (м, 2H), 3,46-3,43 (м, 3H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,41-2,39 (м, 3H), 1,83-1,77 (м, 1H), 1,67-1,63 (м, 1H), 1,38 и 1,30 (с, 9H), 1,04-0,99 (м, 1H).

Промежуточное соединение A109

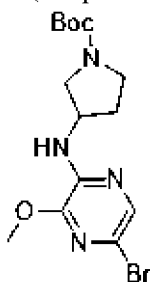
трет-бутил 3-[(5-бром-3-этилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилат



В перемешиваемую смесь 5-бром-3-этилпиразин-2-ола (260 мг, 1,28 ммоль), трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (240 мг, 1,28 ммоль) и трифенилфосфина (504 мг, 1,92 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) каплями добавляли диизопропилазодиформиат (388 мг, 1,92 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и затем экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (**A109**) (290 мг, 61%) в виде желтого масла. МС m/z 372,3, 374,3 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,24 (с, 1H), 5,49-5,42 (м, 1H), 3,63-3,55 (м, 1H), 3,50-3,32 (м, 3H), 2,71 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 2,18-2,10 (м, 2H), 1,40 и 1,39 (с, 9H), 1,16 (т, $J=7,6$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение A110

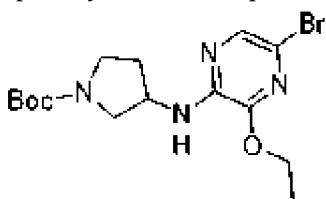
3-(5-бром-3-метоксипиразин-2-иламино)пирролидин-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения **A96**, описанной выше, с получением 3-(5-бром-3-метоксипиразин-2-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (0,70 г, 27% за два этапа) в виде желтого масла из 2-хлор-3-метоксипиразина (1,00 г, 6,92 ммоль) и трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (**A110**) (1,30 г, 6,92 ммоль). МС m/z 373,1, 375,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A111

трет-бутил 3-[(5-бром-3-этоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилат

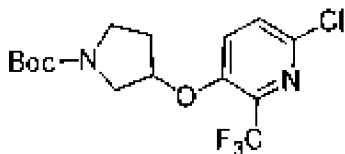


Следовали процедуре для промежуточного соединения **A96**, описанной выше, с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-этоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (0,52 г, 10% за 2 этапа) в виде коричневого твердого вещества из 2-хлор-3-

этоксипиразина (1,70 г, 10,72 ммоль), трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (**A111**) (2,20 г, 11,80 ммоль). МС m/z 387,1, 389,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A112

трет-бутил 3-((6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



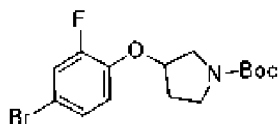
Этап 1: В перемешиваемый раствор 6-хлорпиридин-3-ола (2,00 г, 15,44 ммоль) в воде (20 мл) добавляли карбонат натрия (3,30 г, 30,88 ммоль) и йод (3,90 г, 15,44 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-2-йодпиридин-3-ола (4,10 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 255,9 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 6-хлор-2-йодпиридин-3-ола (2,00 г, 7,83 ммоль), трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (1,60 г, 8,61 ммоль) и трифенилфосфина (3,10 г, 11,74 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (2,40 г, 11,74 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5-90% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил 3-((6-хлор-2-йодпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (1,50 г, 22% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества. МС m/z 425,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В смесь фторида калия (0,15 г, 2,59 ммоль) и йодида меди (I) (0,49 г, 2,59 ммоль) в 1-метил-2-пирролидиноне (10 мл) и N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли трет-бутил 3-((6-хлор-2-йодпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат (1,00 г, 2,36 ммоль) и (трифторидметил)триметилсилан (0,33 г, 2,36 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разводили водой и обрабатывали гидроксидом аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 3-((6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**A112**) (800 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 367,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,01 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,84 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,30-5,28 (м, 1H), 3,60-3,38 (м, 3H), 3,31-3,23 (м, 1H), 2,29-2,01 (м, 2H), 1,39 и 1,37 (с, 9H).

Промежуточное соединение A113

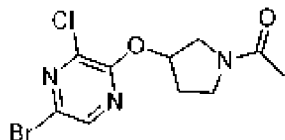
трет-бутил 3-(4-бром-2-фторфенокси)пирролидин-1-карбоксилат



В раствор 4-бром-2-фторфенола (500 мг, 2,62 ммоль), трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (490 мг, 2,62 ммоль) и трифенилфосфина (1030 мг, 3,93 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (794 мг, 3,93 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-30% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(4-бром-2-фторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (**A113**) (855 мг, 90%) в виде грязно-белого масла. МС m/z 360,2, 362,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A114

1-[3-[(5-бром-3-хлорпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанон



Этап 1: В раствор 3-хлорпиразин-2-амин (5,00 г, 38,60 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (10,30 г, 57,89 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3-хлорпиразин-2-амин (2,10 г, 10,70%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 208,1, 210,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 5-бром-3-хлорпиразин-2-амин (5,00 г, 23,99 ммоль) в серной кислоте (50 мл) медленно добавляли раствор нитрита натрия (1,80 г, 26,38 ммоль) в воде (15 мл) при 0 °C. Смесь медленно нагревали до комнатной температуры в течение 16 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-хлорпиразин-2-ола (2,10 г, 42%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 208,9, 310,9 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 13,09 (с, 1H), 7,93 (с, 1H).

Этап 3: В перемешиваемую смесь 5-бром-3-хлорпиразин-2-ола (0,80 г, 3,82 ммоль), трет-бутил 3-гидроксипирролидин-1-карбоксилата (0,71 г, 3,82 ммоль) и трифенилфосфина (1,50 г, 5,73 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) каплями добавляли диизопропилазодиформиат (1,20 г, 5,73 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь

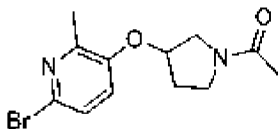
концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-хлорпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (0,35 г, 24%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 378,0, 380,0 $[M+1]^+$.

Этап 4: В раствор трет-бутил 3-[(5-бром-3-хлорпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (450 мг, 1,19 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-хлор-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (350 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 278,1, 280,1 $[M+1]^+$.

Этап 5: В раствор 5-бром-3-хлор-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (331 мг, 1,19 ммоль) и триэтиламина (241 мг, 2,38 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли уксусный ангидрид (146 мг, 1,43 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-15% метанола в метиленхлориде с получением 1-[3-[(5-бром-3-хлорпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (**A114**) (342 мг, 89% за 2 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 320,1, 322,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,47 и 8,46 (с, 1H), 5,61-5,48 (м, 1H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,74-3,49 (м, 3H), 2,31-2,13 (м, 2H), 1,92 и 1,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение A115

1-[3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанон



Этап 1: В раствор 6-бром-2-метилпиридин-3-ола (500 мг, 2,66 ммоль), трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (498 мг, 2,66 ммоль) и трифенилфосфина (1046 мг, 3,99 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) медленно добавляли диизопропилазодиформиат (806 мг, 3,99 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (900 мг, 95%) в виде желтого масла. МС m/z 357,3, 359,3 $[M+1]^+$.

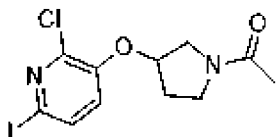
Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (500 мг, 1,40 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 6-бром-2-метил-3-(пирролидин-3-илокси)пиридина (700 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 257,1, 259,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 6-бром-2-метил-3-(пирролидин-3-илокси)пиридина (360 мг, 1,40 ммоль) и триэтиламина (283 мг, 2,80 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) добавляли уксусный

ангидрид (172 мг, 1,68 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-15% метанола в метиленхлориде с получением 1-[3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (**A115**) (415 мг, 99% за 2 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 299,2, 301,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,43-7,41 (м, 2H), 5,14-5,05 (м, 1H), 3,82-3,53 (м, 4H), 2,30 и 2,29 (с, 3H), 2,25-2,02 (м, 2H), 1,93 и 1,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение A116

1-[3-[(2-хлор-6-йодпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанон

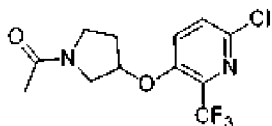


Этап 1: В раствор трет-бутил 3-(2-хлор-6-йодпиридин-3-илокси)пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,70 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением 2-хлор-6-йод-3-(пирролидин-3-илокси)пиридина (220 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 325,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 2-хлор-6-йод-3-(пирролидин-3-илокси)пиридина (210 мг, 0,65 ммоль) и триэтиламина (196 мг, 1,94 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (132 мг, 1,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-90% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-[3-[(2-хлор-6-йодпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (**A116**) (150 мг, 58% за 2 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 367,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,81 и 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 и 7,46 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,29-4,98 (м, 1H), 3,89-3,46 (м, 4H), 2,25-2,01 (м, 2H), 1,98 и 1,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение A117

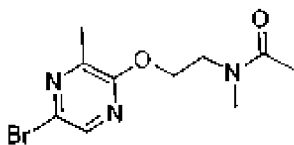
1-(3-((6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-он



Следовали процедуре для промежуточного соединения A116, описанной выше, с получением 1-(3-((6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-она (**A117**) (270 мг, 74% за 2 этапа) в виде желтого масла из трет-бутил 3-((6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата. МС m/z 309,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A118

N-[2-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]этил]-N-метилацетамид



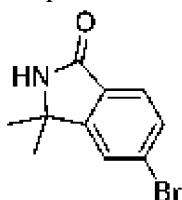
Этап 1: В раствор 5-бром-3-метилпирозин-2-ола (500 мг, 2,65 ммоль), трет-бутил N-(2-гидроксиэтил)-N-метилкарбамата (464 мг, 2,65 ммоль) и трифенилфосфина (1040 мг, 3,97 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (802 мг, 3,97 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-метилпирозин-2-ил)окси]этил]-N-метилкарбамата (626 мг, 68%) в виде желтого масла. МС m/z 346,2, 348,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-метилпирозин-2-ил)окси]этил]-N-метилкарбамата (600 мг, 1,73 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением [2-[(5-бром-3-метилпирозин-2-ил)окси]этил](метил)амин (750 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 246,1, 248,1 [M+1]⁺.

Этап 3: В раствор [2-[(5-бром-3-метилпирозин-2-ил)окси]этил](метил)амин (426 мг, 1,73 ммоль) и триэтиламина (350 мг, 3,46 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (212 мг, 2,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-15% метанола в метиленхлориде с получением N-[2-[(5-бром-3-метилпирозин-2-ил)окси]этил]-N-метилацетамида (**A118**) (490 мг, 98% за 2 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 288,2, 290,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид-d₆) δ 8,23 и 8,21 (с, 1H), 4,43 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,38 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,73 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,65 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,04 и 2,85 (с, 3H), 2,37 и 2,36 (с, 3H), 2,05 и 1,97 (с, 3H).

Промежуточное соединение A119

5-бром-3,3-диметил-2H-изоиндол-1-он



Этап 1: В раствор метил 4-бром-2-метилбензоата (5,00 г, 21,83 ммоль) в тетрахлориде углерода (50 мл) добавляли N-бромсукцинимид (3,90 г, 21,83 ммоль) и азодиизобутиронитрил (0,36 г, 2,18 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток

очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 4-бром-2-(бромометил)бензоата (4,50 г, 67%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 307,2, 309,2 $[M+1]^+$.

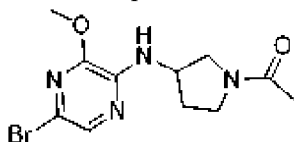
Этап 2: В раствор метил 4-бром-2-(бромометил)бензоата (4,50 г, 14,60 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанамин (2,20 г, 16,06 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-3Н-изоиндол-1-она (2,70 г, 56%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 332,4, 334,4 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,81 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,72-7,61 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 2H), 6,95-6,86 (м, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,73 (с, 3H).

Этап 3: В раствор 5-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-3Н-изоиндол-1-она (500 мг, 1,51 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (108 мг, 2,70 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли йодметан (641 мг, 4,52 ммоль) при 0 °С. Затем смесь нагревали до 70 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-3,3-диметилизоиндол-1-она (470 мг, 87%) в виде желтого масла. МС m/z 360,3, 362,3 $[M+1]^+$.

Этап 4: В раствор 5-бром-2-[(4-метоксифенил)метил]-3,3-диметилизоиндол-1-она (500 мг, 1,39 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,50 мл). Смесь перемешивали при 60 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3,3-диметил-2Н-изоиндол-1-она (**A119**) (230 мг, 69%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 240,1, 242,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A120

1-(3-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)этан-1-он

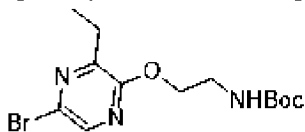


Следовали процедуре для **промежуточного соединения A116**, описанной выше, с получением 1-(3-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино)пирролидин-1-ил)этан-1-она (**A120**) (200 мг, 29% за 2 этапа) в виде желтого масла из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (800 мг, 2,14 ммоль). МС m/z 315,0, 317,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,71 и 7,70 (с, 1H), 7,06 и 7,02 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,47-4,31 (м, 1H), 3,92 и 3,91 (с, 3H), 3,74-3,72 (м, 1H), 3,66-3,54 (м,

1H), 3,50-3,36 (м, 1H), 3,28-3,23 (м, 1H), 2,23-1,95 (м, 2H), 1,93 и 1,90 (с, 3H).

Промежуточное соединение A121

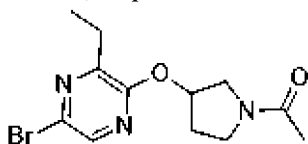
трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]этил]карбамат



В раствор 5-бром-3-этилпиразин-2-ола (300 мг, 1,48 ммоль), трет-бутил N-(2-гидроксиэтил)карбамата (238 мг, 1,48 ммоль) и трифенилфосфина (581 мг, 2,22 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (448 мг, 2,22 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-колонок с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]этил]карбамата (**A121**) (200 мг, 39%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 346,2, 348,2 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение A122

1-[3-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанон

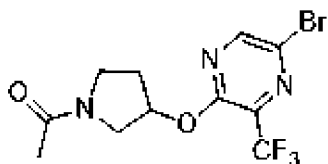


Этап 1: В раствор трет-бутил 3-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (730 мг, 1,96 ммоль) в дихлорметане (14 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-этил-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (533 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 272,2, 274,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 5-бром-3-этил-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (533 мг, 1,96 ммоль) и триэтиламина (396 мг, 3,92 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) добавляли уксусный ангидрид (240 мг, 2,35 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~15% метанола в метиленхлориде с получением 1-[3-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (**A122**) (580 мг, 94% за 2 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 314,2, 316,2 [M+1]⁺. НЯМР ¹H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид-d₆) δ 8,25 (с, 1H), 5,60-5,41 (м, 1H), 3,87-3,47 (м, 4H), 2,72 (к, J=7,6 Гц, 2H), 2,34-2,05 (м, 2H), 2,03-1,89 (с, 3H), 1,17 (т, J=7,6 Гц, 3H).

Промежуточное соединение A123

1-(3-(5-бром-3-(трифторметил)пиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанон

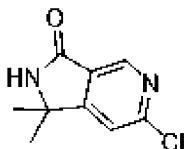


Этап 1: В раствор трет-бутил 3-(5-бром-3-(трифторметил)пиразин-2-илокси)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,49 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 5-бром-2-(пирролидин-3-илокси)-3-(трифторметил)пиразина (150 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. МС m/z 312,0, 314,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 5-бром-2-(пирролидин-3-илокси)-3-(трифторметил)пиразина (210 мг, 0,67 ммоль) и триэтиламина (204 мг, 2,02 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли уксусный ангидрид (137 мг, 1,4 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(3-(5-бром-3-(трифторметил)пиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанона (**A123**) (120 мг, 50%) в виде желтого масла. МС m/z 354,0, 356,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A124

1-(3-(5-бром-3-(трифторметил)пиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этенон



Этап 1: В раствор метил 4-хлор-2-метилбензоата (1,00 г, 5,42 ммоль) в тетрахлориде углерода (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,10 г, 5,96 ммоль) и азодиизобутиронитрил (0,09 г, 0,54 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 2-(бромометил)-4-хлорбензоата (470 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 264,1, 266,1 $[M+1]^+$.

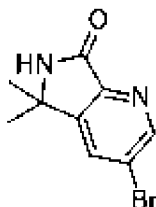
Этап 2: Смесь метил 4-(бромометил)-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (480 мг, 1,82 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (498 мг, 3,63 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-3-она (450 мг, 86%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 289,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,76 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,78 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 6,96-6,88 (м, 2H), 4,65 (с, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

Этап 3: В смесь 6-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-3-она (290 мг, 1,00 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли гидрид натрия (72 мг, 1,80 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 1 ч в вышеуказанную смесь добавляли йодметан (214 мг, 1,51 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диметилпирроло[3,4-с]пиридин-3-она (140 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 317,1 $[M+1]^+$.

Этап 4: Смесь 6-хлор-2-[(4-метоксифенил)метил]-1,1-диметилпирроло[3,4-с]пиридин-3-она (120 мг, 0,38 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (1 мл) перемешивали при 80 °С в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся продукт очищали посредством флэш-хроматографии с 0-20% метанола в метиленхлориде с получением 6-хлор-1,1-диметил-2H-пирроло[3,4-с]пиридин-3-она (**A124**) (60 мг, 81%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 197,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A125

3-бром-5,5-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-он



Этап 1: В перемешиваемую смесь метил 5-бром-3-метилпиридин-2-карбоксилата (2,00 г, 8,69 ммоль) и азодиизобутиронитрила (0,14 г, 0,86 ммоль) в тетрахлориде углерода (20 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,90 г, 10,43 ммоль). Смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 5-бром-3-(бромометил)пиридин-2-карбоксилата (1,90 г, 71%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 310,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь метил 5-бром-3-(бромометил)пиридин-2-карбоксилата (1,90 г, 6,21 ммоль) и (4-метоксифенил)метанамина (1,70 г, 12,43 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали при 80 °С в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-6-[(4-метоксифенил)метил]-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (1,50 г, 72%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 333,2, 335,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,84 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,35-8,29 (м, 1H),

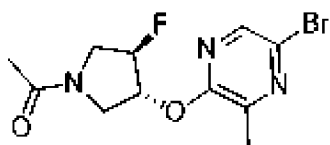
7,29-7,21 (м, 2H), 7,02-6,88 (м, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,35 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

Этап 3: В раствор 3-бром-6-[(4-метоксифенил)метил]-5H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (500 мг, 1,50 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли гидрид натрия (144 мг, 3,60 ммоль, 60% в минеральном масле) при 5 °С. После перемешивания в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли йодметан (1,30 г, 9,00 ммоль). Смесь перемешивали при 70°С в течение 5 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-6-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-7-она (0,53 г, 98%) в виде желтого масла. МС m/z 361,2, 363,2 $[M+1]^+$.

Этап 4: Раствор 3-бром-6-[(4-метоксифенил)метил]-5,5-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-7-она (570 мг, 1,58 ммоль) в трифторуксусной кислоте (6 мл) и трифторметансульфоновой кислоте (0,60 мл) перемешивали при 80°С в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-колонок с 0~10% метанола в метиленхлориде с получением 3-бром-5,5-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-7-она (**A125**) (360 мг, 95%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 241,1, 243,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 9,15 (с, 1H), 8,81 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,55 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 1,47 (с, 6H).

Промежуточное соединение A126

1-[(3R,4R и 3S,4S)-3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]-4-фторпирролидин-1-ил]этанон



Этап 1: В раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (200 мг, 1,06 ммоль), трет-бутил (3R,4S и 3S,4R)-3-фтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (239 мг, 1,16 ммоль) и трифенилфосфина (416 мг, 1,58 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (321 мг, 1,59 ммоль) при 5 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (3R,4R и 3S,4S)-3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 75%) в виде бесцветного масла. МС m/z 376,1, 378,1 $[M+1]^+$.

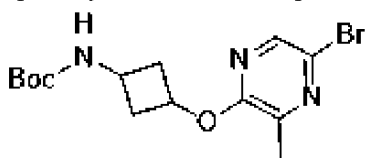
Этап 2: В раствор трет-бутил (3R,4R и 3S,4S)-3-[[5-(7-хлор-1H-индол-3-ил)-3-метилпиазин-2-ил]окси]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 0,55 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 7-хлор-3-(5-[[[(3R,4R и 3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1H-индола (230 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 276,0, 278,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 5-бром-2-[[[(3R,4R и 3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-3-метилпиазина (150 мг, 0,54 ммоль) и триэтиламина (165 мг, 1,63 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (111 мг, 1,09 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-[(3R,4R и 3S,4S)-3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]-4-фторпирролидин-1-ил]этанона (**A126**) (75 мг, 36%) в виде бесцветного масла. МС m/z 318,0, 320,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,30 (с, 1H), 5,64-5,18 (м, 2H), 4,09-3,50 (м, 4H), 2,43-2,32 (м, 3H), 2,03 и 2,01 (с, 3H).

Промежуточное соединение A127

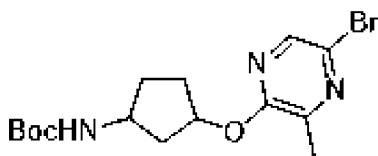
трет-бутил N-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]циклобутил]карбамат



В раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (200 мг, 1,06 ммоль), трифенилфосфина (416 мг, 1,59 ммоль) и трет-бутил N-(3-гидроксициклобутил)карбамата (218 мг, 1,16 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (321 мг, 1,59 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]циклобутил]карбамата (**A127**) (230 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 358,1, 360,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,20 (т, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,45-7,09 (м, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 3,88-3,59 (м, 1H), 2,80-2,55 (м, 3H), 2,43-2,33 (м, 3H), 2,10-1,98 (м, 1H), 1,39 (д, $J=3,2$ Гц, 9H).

Промежуточное соединение A128

трет-бутил 3-(5-бром-3-метилпиазин-2-илокси)циклопентилкарбамат

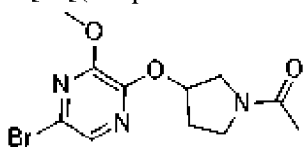


В раствор 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (300 мг, 1,59 ммоль), трет-бутил 3-гидроксициклопентилкарбамата (351 мг, 1,75 ммоль) и трифенилфосфина (624 мг, 2,38

ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (481 мг, 2,38 ммоль) при 5 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(5-бром-3-метилпиразин-2-илокси)циклопентилкарбамата (**A128**) (200 мг, 27%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 372,1, 374,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,19 (с, 1H), 6,97 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,35-5,31 (м, 1H), 4,06-3,96 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 2,19-2,11 (м, 1H), 2,06-1,92 (м, 2H), 1,87-1,80 (м, 1H), 1,71-1,67 (м, 1H), 1,53-1,41 (м, 1H), 1,38 (с, 9H).

Промежуточное соединение A129

1-[3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанон



Этап 1: В раствор 3-метоксипиразин-2-амин (4,00 г, 31,97 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) добавляли N-бромсукцинимид (5,69 г, 31,97 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3-метоксипиразин-2-амин (3,50 г, 54%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 204,0, 206,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 5-бром-3-метоксипиразин-2-амин (3,50 г, 17,30 ммоль) в серной кислоте (50 мл, 5% в воде) добавляли раствор нитрита натрия (1,30 г, 19,03 ммоль) в воде (2 мл) при 0~5 °С. Смесь перемешивали при 0~5°С в течение 2 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3-метоксипиразин-2-ола (2,10 г, 59%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 205,0, 207,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 12,26 (с, 1H), 7,26 (с, 1H), 3,83 (с, 3H).

Этап 3: В раствор 5-бром-3-метоксипиразин-2-ола (1,00 г, 4,88 ммоль), трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (0,90 г, 4,88 ммоль) и трифенилфосфина (1,90 г, 7,32 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (1,50 г, 7,32 ммоль) при 5°С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-

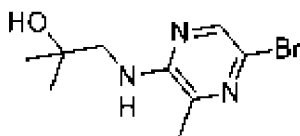
хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (1,80 г, 98%) в виде желтого масла. МС m/z 374,2, 376,2 $[M+1]^+$.

Этап 4: В раствор трет-бутил 3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 2,67 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-метокси-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (700 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 274,1, 276,1 $[M+1]^+$.

Этап 5: В раствор 5-бром-3-метокси-2-(пирролидин-3-илокси)пиразина (732 мг, 2,67 ммоль) и триэтиламина (540 мг, 5,34 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) добавляли уксусный ангидрид (327 мг, 3,20 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-[3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (**A129**) (800 мг, 94% за 2 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 316,2, 318,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,89 (с, 1H), 5,56-5,45 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,84-3,80 (м, 1H), 3,71-3,45 (м, 2H), 3,34-3,27 (м, 1H), 2,36-2,04 (м, 2H), 1,93 и 1,92 (с, 3H).

Промежуточное соединение A130

1-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)амино]-2-метилпропан-2-ол



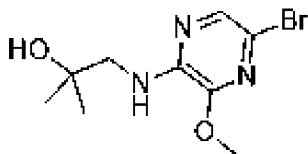
Этап 1: Смесь 2-хлор-3-метилпиразина (200 мг, 1,56 ммоль), 1-амино-2-метилпропан-2-ола (208 мг, 2,33 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (142 мг, 0,16 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (74 мг, 0,16 ммоль) и трет-бутоксид натрия (299 мг, 3,11 ммоль) в толуоле (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-метил-1-[(3-метилпиразин-2-ил)амино]пропан-2-ола (230 мг, 81%) в виде желтого масла. МС m/z 182,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 2-метил-1-[(3-метилпиразин-2-ил)амино]пропан-2-ола (210 мг, 1,16 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли N-бромсукцинимид (206 мг, 1,16 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-колонки с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-[(5-бром-3-метилпиразин-2-

ил)амино]-2-метилпропан-2-ола (**A130**) (190 мг, 63%) в виде желтого масла. МС m/z 260,1, 262,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,94 (с, 1H), 6,23 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,58 (с, 1H), 3,33 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,33 (с, 4H), 1,10 (с, 6H).

Промежуточное соединение A131

1-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ол

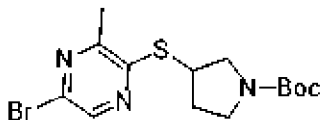


Этап 1: Смесь 2-хлор-3-метоксипиразина (1,00 г, 6,92 ммоль), 1-амино-2-метилпропан-2-ола (0,62 г, 6,96 ммоль) и фторида цезия (2,20 г, 13,84) в метилсульфоксиде (10 мл) нагревали до 75°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-((3-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола (0,20 г, 14%) в виде желтого масла. МС m/z 198,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 1-((3-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола (170 мг, 0,85 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли N-бромсукцинимид (150 мг, 0,85 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством флэш-колонок с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-метилпропан-2-ола (**A131**) (140 мг, 59%) в виде желтого масла. МС m/z 276,0, 278,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,65 (с, 1H), 6,26 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 4,65 (с, 1H), 3,94 (с, 3H), 3,30 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 1,10 (с, 6H).

Промежуточное соединение A132

трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)сульфанил]пирролидин-1-карбоксилат

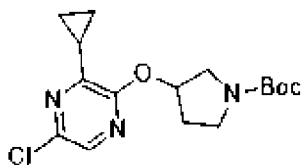


Смесь 5-бром-2-хлор-3-метилпиразина (150 мг, 0,72 ммоль), трет-бутил 3-сульфанилпирролидин-1-карбоксилата (118 мг, 0,58 ммоль) и карбоната калия (150 мг, 1,09 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)сульфанил]пирролидин-1-карбоксилата (**A132**) (61 мг, 22%) в виде бесцветного масла.

МС m/z 374,0, 376,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A133

трет-бутил 3-[(5-хлор-3-циклопропилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилат



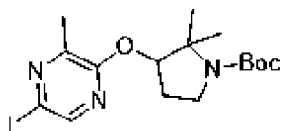
Этап 1: Дегазированную смесь 3-бром-5-хлорпиазин-2-амин (1,00 г, 4,80 ммоль), циклопропилбороновой кислоты (0,401 г, 4,80 ммоль), $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,35 г, 0,48 ммоль) и карбоната калия (1,30 г, 9,60 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-хлор-3-циклопропилпиазин-2-амин (0,20 г, 25%) в виде красного масла. МС m/z 170,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,76 (с, 1H), 6,57 (с, 2H), 2,15-2,08 (м, 1H), 0,99-0,92 (м, 2H), 0,90-0,78 (м, 2H).

Этап 2: В смесь 5-хлор-3-циклопропилпиазин-2-амин (740 мг, 4,36 ммоль) в серной кислоте (7 мл, 5% в воде) добавляли раствор нитрита натрия (331 мг, 4,80 ммоль) в воде (3 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-хлор-3-циклопропилпиазин-2-ола (710 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 171,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 5-хлор-3-циклопропилпиазин-2-ола (760 мг, 4,46 ммоль), трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (834 мг, 4,46 ммоль) и трифенилфосфина (1753 мг, 6,68 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (1351 мг, 6,68 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-хлор-3-циклопропилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (**A133**) (518 мг, 34%) в виде зеленого твердого вещества. МС m/z 340,3 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,06 (с, 1H), 5,50-5,44 (м, 1H), 3,65-3,59 (м, 1H), 3,53-3,37 (м, 3H), 2,32-2,27 (м, 1H), 2,26-2,10 (м, 2H), 1,41 и 1,39 (с, 9H), 1,16-1,03 (м, 2H), 1,06-0,91 (м, 2H).

Промежуточное соединение A134

трет-бутил 3-[(5-йод-3-метилпиазин-2-ил)окси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат



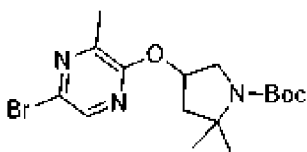
Этап 1: Раствор 3-метилпиразин-2-амина (1,00 г, 9,16 ммоль) и йода (2,80 г, 11,00 ммоль) в метилсульфоксиде (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-йод-3-метилпиразин-2-амина (1,30 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 236,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь 5-йод-3-метилпиразин-2-амина (1,50 г, 6,38 ммоль), хлорида меди (0,95 г, 9,60 ммоль) и хлорида меди (1,30 г, 9,60 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) перемешивали при -10°C в течение 30 мин в атмосфере азота. Затем в вышеуказанную смесь добавляли раствор трет-бутил нитрита (1,40 г, 14,67 ммоль) при -10°C . Смесь нагревали до 65°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали ЭА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-хлор-5-йод-3-метилпиразина (391 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 255,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор трет-бутил 3-гидрокси-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (203 мг, 0,94 ммоль) в тетрагидрофуране (3 мл) добавляли гидрид натрия (56 мг, 1,40 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0°C . После перемешивания при 5°C в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли 2-хлор-5-йод-3-метилпиразин (200 мг, 0,79 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (**A134**) (170 мг, 80%) в виде желтого масла. МС m/z 434,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,31 (с, 1H), 5,12-5,09 (м, 1H), 3,44-3,38 (м, 2H), 2,37 (с, 3H), 2,30-2,24 (м, 1H), 1,86-1,79 (м, 1H), 1,43 и 1,41 (с, 9H), 1,36 (с, 6H).

Промежуточное соединение A135

трет-бутил 4-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилат

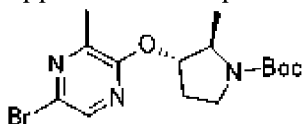


В раствор 5-бром-3-метилпиразин-2-ола (175 мг, 0,93 ммоль), трет-бутил 4-

гидрокси-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (199 мг, 0,93 ммоль) и трифенилфосфина (364 мг, 1,39 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (281 мг, 1,39 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 4-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (**A135**) (310 мг, 87%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 386,1, 388,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,24 (с, 1H), 5,35-5,31 (м, 1H), 3,82-3,67 (м, 1H), 3,57-3,50 (м, 1H), 2,38 (с, 3H), 2,31-2,01 (м, 2H), 1,51-1,32 (м, 15H).

Промежуточное соединение A136

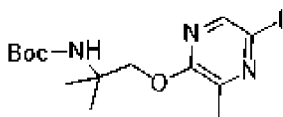
трет-бутил (2R,3S и 2S,3R)-3-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилат



Смесь 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (417 мг, 2,21 ммоль), транс-трет-бутил 3-гидрокси-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (488 мг, 2,40 ммоль) и трифенилфосфина (868 мг, 3,31 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) каплями добавляли диизопропилазодиформиат (669 мг, 3,31 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (2R,3S и 2S,3R)-3-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (**A136**) (420 мг, 51%) в виде бесцветного масла. МС m/z 372,1, 374,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A137

трет-бутил N-[1-[(5-йод-3-метилпиазин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ил]карбамат

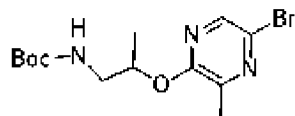


Раствор 2-хлор-5-йод-3-метилпиазина (1,00 г, 3,93 ммоль), трет-бутил N-(1-гидрокси-2-метилпропан-2-ил)карбамата (0,70 г, 3,93 ммоль) и фторида цезия (1,80 г, 11,79 ммоль) в метилсульфоксиде (10 мл) нагревали до 100°C в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-30% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[1-[(5-йод-3-метилпиазин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ил]карбамата (**A137**) (1,10 г, 67%) в виде грязно-белого масла. МС m/z

408,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид-d₆) δ 8,27 (с, 1H), 6,74-6,68 (м, 1H), 4,31 (с, 2H), 2,39 (с, 3H), 1,33 (с, 9H), 1,28 (с, 6H).

Промежуточное соединение A138

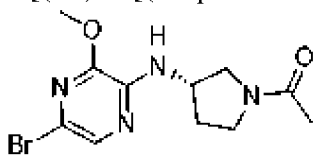
трет-бутил 2-(5-бром-3-метилпиразин-2-илокси)пропилкарбамат



В раствор 5-бром-3-метилпиразин-2-ола (300 мг, 1,59 ммоль), трет-бутил N-(2-гидроксипропил)карбамата (417 мг, 2,38 ммоль) и трифенилфосфина (624 мг, 2,381 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли диизопропилазодиформиат (481 мг, 2,38 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 2-(5-бром-3-метилпиразин-2-илокси)пропилкарбамата (**A138**) (398 мг, 72%) в виде бесцветного масла. МС m/z 346,1, 348,1 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид-d₆) δ 8,18 (с, 1H), 7,02 (т, J=6,0 Гц, 1H), 5,19-4,99 (м, 1H), 3,31-3,02 (м, 2H), 2,35 (с, 3H), 1,35 (с, 9H), 1,25 (д, J=6,4 Гц, 3H).

Промежуточное соединение A139

1-[(3S)-3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-ил]этанон



Этап 1: Смесь 2-хлор-3-метоксипиразина (1,00 г, 6,92 ммоль), ортофосфата трикалия (2,30 г, 1,08 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенила (0,33 г, 0,69 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0,63 г, 0,69 ммоль), трет-бутоксид натрия (1,30 г, 13,84 ммоль) и (S)-трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата (1,90 г, 10,38 ммоль) в диоксане (10 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь разводили этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением (S)-трет-бутил 3-(3-метоксипиразин-2-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (2,00 г, 97%) в виде коричневого масла. МС m/z 295,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь (S)-трет-бутил 3-(3-метоксипиразин-2-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (2,00 г, 6,70 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,40 г, 8,03 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили солевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в

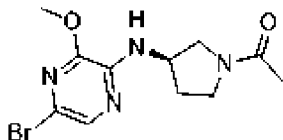
вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-85% этилацетата в петролейном эфире с получением (S)-трет-бутил 3-(5-бром-3-метоксипиразин-2-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (1,20 г, 48%) в виде коричневого масла. МС m/z 373,1, 375,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,71 (с, 1H), 7,02 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 4,35 (дт, $J=11,6, 6,4$ Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,74-3,08 (м, 4H), 2,09-1,91 (м, 2H), 1,40 и 1,39 (с, 9H).

Этап 3: В раствор (S)-трет-бутил 3-(5-бром-3-метоксипиразин-2-иламино)пирролидин-1-карбоксилата (1,20 г, 3,20 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 5-бром-3-метокси-N-[(3S)-пирролидин-3-ил]пиразин-2-амина (1,00 г, неочищенный) в виде коричневого масла. МС m/z 273,0, 275,0 $[M+1]^+$.

Этап 4: В раствор (S)-5-бром-3-метокси-N-(пирролидин-3-ил)пиразин-2-амина (1,00 г, 3,66 ммоль) и триэтиламина (0,74 г, 7,32 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,45 г, 4,39 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили солевым раствором и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-30% метанола в дихлорметане с получением 1-[(3S)-3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-ил]этанона (**A139**) (0,90 г, 89% за 2 этапа) в виде коричневого масла. МС m/z 315,0, 317,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,71 и 7,70 (с, 1H), 7,16-6,94 (м, 1H), 4,44-4,22 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,79-3,21 (м, 4H), 2,33-1,97 (м, 2H), 1,93 и 1,91 (с, 3H).

Промежуточное соединение A140

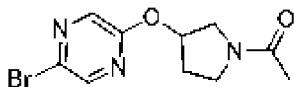
1-[(3R)-3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-ил]этанон



Следовали процедуре для промежуточного соединения **A138**, описанной выше, с получением 1-[(3R)-3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-ил]этанона (**A140**) (0,60 г, 28% за 4 этапа) в виде желтого масла. МС m/z 315,1, 317,1 $[M+1]^+$ из 2-хлор-3-метоксипиразина (1,00 г, 6,91 ммоль).

Промежуточное соединение A141

1-[3-[(5-бромпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанон

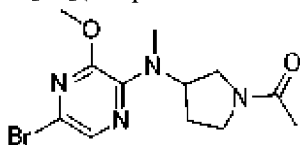


В раствор 1-(3-гидрокси-пирролидин-1-ил)этанона (0,90 г, 6,98 ммоль) в N, N-диметилформамиде (9 мл) добавляли гидрид натрия (0,83 г, 20,94 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 30 мин в

вышеуказанную смесь добавляли 2,5-дибромпиразин (2,40 г, 10,17 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-[3-[(5-бромпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (**A141**) (1,00 г, 50%) в виде коричневого масла. МС m/z 286,0, 288,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 8,46 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 5,65-5,37 (м, 1H), 3,90-3,48 (м, 4H), 2,35-2,06 (м, 2H), 2,03-1,88 (м, 3H).

Промежуточное соединение A142

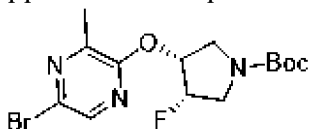
1-[3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)(метил)амино]пирролидин-1-ил]этанон



Следовали процедуре для промежуточного соединения **A138**, описанной выше, с получением 1-[3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)(метил)амино]пирролидин-1-ил]этанона (**A142**) (252 мг, 15% за 4 этапа) в виде желтого масла из 2-хлор-3-метоксипиразина (720 мг, 4,98 ммоль) и трет-бутил 3-(метиламино)пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 4,99 ммоль). МС m/z 329,0, 331,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 7,87 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 4,84-4,50 (м, 1H), 3,92 и 3,91 (с, 3H), 3,74-3,12 (м, 4H), 2,89 и 2,87 (с, 3H), 2,16-1,99 (м, 2H), 1,94 и 1,93 (с, 3H).

Промежуточное соединение A143

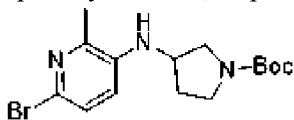
трет-бутил (3R,4S и 3S,4R)-3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]-4-фторпирролидин-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор 5-бром-3-метилпиразин-2-ола (500 мг, 2,65 ммоль), трет-бутил (3S,4S и 3R,4R)-3-фтор-4-гидрокси-1-карбоксилата (545 мг, 2,66 ммоль) и трифенилфосфина (1045 мг, 3,99 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) медленно добавляли диизопропилазодиформиат (806 мг, 3,99 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-5% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (3R,4S и 3S,4R)-3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (**A143**) (450 мг, 45%) в виде желтого масла. МС m/z 376,1, 378,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A144

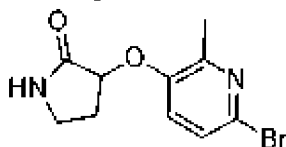
трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилат



В раствор 6-бром-2-метилпиридин-3-амина (500 мг, 2,67 ммоль) и трет-бутил 3-оксопирролидин-1-карбоксилата (990 мг, 5,35 ммоль) в дихлорэтано (5 мл) добавляли ледяную уксусную кислоту (0,20 мл). Смесь перемешивали при 90°C **в течение 3 ч.** Затем в вышеуказанную смесь добавляли триацетоборгидрид натрия (1133 мг, 5,35 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10-80% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (**A144**) (320 мг, 34%) в виде темно-желтого твердого вещества. МС m/z 356,1, 358,1 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение A145

3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-2-он



Этап 1: В раствор трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (1,00 г, 5,34 ммоль), 4-диметиламинопиридина (0,06 г, 0,52 ммоль) и триэтиламина (1,08 г, 10,68 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли п-толуолсульфонилхлорид (1,12 г, 5,88 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (1,81 г, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 342,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[(4-метилбензолсульфонил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (1,30 г, 3,81 ммоль) и 6-бром-2-метилпиридин-3-ола (0,48 г, 2,53 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли карбонат калия (0,70 г, 5,08 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (0,48 г, 35%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 357,3, 359,3 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,41 (с, 2H), 5,06-5,03 (м, 1H),

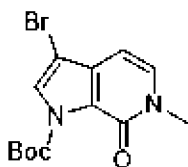
3,58-3,28 (м, 4H), 2,29 (с, 3H), 2,18-1,95 (м, 2H), 1,41 и 1,38 (с, 9H).

Этап 3: В раствор трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (470 мг, 1,32 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли раствор перйодата натрия (1406 мг, 6,58 ммоль) в воде (15 мл) и гидрата хлорида рутения (III) (89 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 30-80% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 371,2, 373,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,49 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,44 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,24 (дд, $J=9,8, 8,0$ Гц, 1H), 3,82-3,71 (м, 1H), 3,57-3,50 (м, 1H), 2,57-2,53 (м, 1H), 2,34 (с, 3H), 2,12-1,96 (м, 1H), 1,47 (с, 9H).

Этап 4: В раствор трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]-2-оксопирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-2-она (**A145**) (80 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 271,0, 273,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A146

трет-бутил 3-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилат



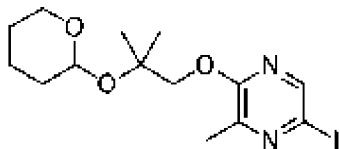
Этап 1: В перемешиваемый раствор 6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (0,50 г, 3,38 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,57 г, 3,21 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-6-метил-1,6-дигидро-7H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (0,95 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС m/z 227,0, 229,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В перемешиваемый раствор 3-бром-6-метил-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (0,60 г, 2,64 ммоль), триэтиламина (0,80 г, 7,93 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,06 г, 0,53 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (1,44 г, 6,61 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире

с получением трет-бутил 3-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (**A146**) (0,65 г, 75%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 327,0, 329,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,96 (с, 1H), 7,56 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 6,35 (д, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 1,58 (с, 9H).

Промежуточное соединение A147

5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразин



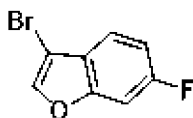
Этап 1: В раствор метил 2-гидрокси-2-метилпропаноата (5,00 г, 42,33 ммоль) и дигидропирана (5,34 г, 63,57 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,53 г, 2,11 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропаноата (6,94 г, 81%) в виде желтого масла. МС m/z 203,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор метил 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропаноата (6,94 г, 34,31 ммоль) в тетрагидрофуране (70 мл) медленно добавляли алюмогидрид лития (1,30 г, 34,31 ммоль) при 0 °С в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Реакцию гасили, используя ледяную воду. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ола (5,25 г, 87%) в виде желтого масла. МС m/z 175,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид- d_6) δ 4,79-4,76 (м, 1H), 3,44 (т, $J=6,4$ Гц, 1H), 3,85-3,79 (м, 1H), 3,42-3,37 (м, 1H), 3,29-3,33 (м, 2H), 1,58-1,33 (м, 6H), 1,11 (с, 6H).

Этап 3: В раствор 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ола (255 мг, 1,47 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (75 мг, 1,87 ммоль, 65% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания при 0 °С в течение 40 минут в вышеуказанную смесь добавляли раствор 2-хлор-5-йод-3-метилпиразина (266 мг, 1,05 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-35% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (**A146**) (190 мг, 46%) в виде желтого масла. МС m/z 393,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A148

3-бром-6-фтор-2,3-дигидро-1-бензофуран



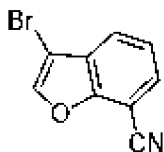
Этап 1: В смесь 6-фтор-2H-1-бензофуран-3-она (700,0 мг, 4,6 ммоль) в MeOH (20 мл) добавляли NaBH_4 (692,8 мг, 18,31 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли ацетон (10 мл) и HCl (10 мл, 3 моль/л) при комнатной температуре в течение 1 ч. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-фтор-1-бензофурана (100,0 мг, 14%) в виде бесцветного масла. ГХМС (ИЭ) $[\text{M}]^+$, 136,0

Этап 2: В смесь 6-фтор-1-бензофурана (600 мг, 4,4 ммоль) в CS_2 (10 мл) добавляли Br_2 (1,056 г, 6,61 ммоль) при -10°C . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали дихлорметаном (3×40 мл). Объединенный органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Раствор очищали посредством колоночной хроматографии на силикагеле, элюировали 0-10% этилацетата в петролейном эфире с получением 2,3-дибром-6-фтор-2,3-дигидро-1-бензофурана (200 мг, 15%) в виде красного твердого вещества.

Этап 3: В смесь 2,3-дибром-6-фтор-2,3-дигидро-1-бензофуран а (200,0 мг, 0,67 ммоль) в этиловом спирте (10,0 мл) добавляли гидроксид калия (75,84 мг, 1,35 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-6-фтор-2,3-дигидро-1-бензофурана (200,0 мг, неочищенный) в виде красного твердого вещества. ГХМС (ИЭ) $[\text{M}]^+$, 214,0

Промежуточное соединение A149

3-бромбензофуран-7-карбонитрил



Этап 1: Раствор 2-йодфенола (10,0 г, 45,45 ммоль), 2-бром-1,1-диэтоксиэтана (15,4 г, 90,9 ммоль) и K_2CO_3 (12,56 г, 90,9 ммоль) в ДМФ (100 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-йодбензола (7,31 г, 52,2%) в виде желтого масла. МС m/z 337,1 $[\text{M}+1]^+$

Этап 2: Смесь 1-(2,2-диэтоксиэтокси)-2-йодбензола (19 г, 56,51 ммоль) и PPA (13 г)

в толуоле (200 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали солевым раствором. Органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением 7-йод-1-бензофурана (6,5 г, 42,41%) в виде красного масла. МС m/z 245,0 [M+1]⁺

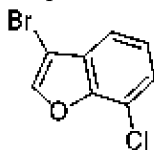
Этап 3: В перемешиваемый раствор 7-йод-1-бензофурана (4 г, 16,39 ммоль) в CHCl₃ (40 мл) каплями добавляли Br₂ (3,14 г, 19,67 ммоль) при -10 °С. Смесь затем перемешивали при -10°C в течение 1 часа. Остаток перемешивали с этанолом, а затем фильтровали. Твердый материал промывали диэтиловым эфиром. Смесь концентрировали в вакууме с получением 2,3-дибром-7-йод-2,3-дигидро-1-бензофурана (5,5 г, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 402,9 [M+1]⁺

Этап 4: Раствор 2,3-дибром-7-йод-2,3-дигидро-1-бензофурана (5,5 г, 13,62 ммоль) и КОН (1,5 г, 27,24 ммоль) в EtOH (60 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фракции промывали солевым раствором. Смесь концентрировали в вакууме с получением 3-бром-7-йод-1-бензофурана (3,9 г, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС m/z 322,9 [M+1]⁺

Этап 5: Раствор 3-бром-7-йод-1-бензофурана (2 г, 6,19 ммоль), Zn(CN)₂ (360 мг, 3,1 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (720 г, 0,62 ммоль) в ДМФ (200 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-10% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бромбензофуран-7-карбонитрила (1,5 г, 82,9%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 221,9 [M+1]⁺

Промежуточное соединение A150

3-бром-7-хлор-1-бензофуран



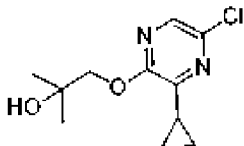
Этап 1: В смесь 7-хлор-1-бензофурана (1 г, 6,554 ммоль) в CHCl₃ (10 мл) добавляли Br₂ (1,26 г, 7,865 ммоль) при -10°C. Полученную смесь перемешивали при -10°C в течение 20 мин. Затем полученную смесь перемешивали при 0°C еще в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в EtOH. Осажденные твердые вещества собирали путем фильтрации и промывали Et₂O. Это приводило к получению 2,3-дибром-7-хлор-2,3-дигидро-1-бензофурана (1,6 г, 78,15%) в виде белого твердого вещества.

Этап 2: В смесь 2,3-дибром-7-хлор-2,3-дигидро-1-бензофурана (1,6 г, 5,122 ммоль) в EtOH (10 мл) и H₂O (2 мл) добавляли КОН (575 мг, 10,244 ммоль) при 0°C. Полученную

смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к получению 3-бром-7-хлор-1-бензофурана (1,1 г, 92,78%) в виде желтого масла.

Промежуточное соединение A151

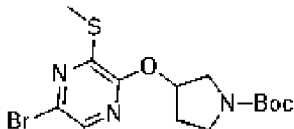
1-[(5-хлор-3-циклопропилпиразин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ол



В смесь 5-хлор-3-циклопропилпиразин-2-ола (530 мг, 3,107 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли K₂CO₃ (858 мг, 6,214 ммоль) и 2-пропанол 1-хлор-2-метил-(404,75 мг, 3,728 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 1-[(5-хлор-3-циклопропилпиразин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ола (437 мг, 57,96%) в виде бесцветного масла. МС m/z 243,0 [M+1]⁺

Промежуточное соединение A160

трет-бутил 3-[[5-бром-3-(метилтио)пиразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилат



Этап 1: Смесь 5-бром-3-хлорпиразин-2-амин (500 мг, 2,40 ммоль) и CH₃SNa (202 мг, 2,88 ммоль) в MeOH (5 мл) перемешивали при 65°C в течение 3 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3-(метилтио)пиразин-2-амин (430 мг, 73,30%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 219,9 [M+1]⁺.

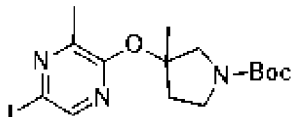
Этап 2: Смесь 5-бром-3-(метилтио)пиразин-2-амин (380 мг, 1,73 ммоль) и NaNO₂ (131 мг, 1,90 ммоль) в H₂SO₄ (5% в H₂O) (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-3-(метилтио)пиразин-2-ола (258 мг, 60,83%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 220,9 [M+1]⁺.

Этап 3: В смесь 5-бром-3-(метилтио)пиразин-2-ола (200 мг, 0,91 ммоль), трет-бутил 3-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (254 мг, 1,36 ммоль) и PPh₃ (356 мг, 1,36 ммоль) в

ТГФ (2 мл) добавляли ДИАД (274 мг, 1,36 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[[5-бром-3-(метилтио)пиразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 82,41%) в виде бесцветного масла. МС m/z 390,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A161

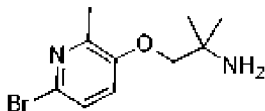
трет-бутил 3-((5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси)-3-метилпирролидин-1-карбоксилат



В раствор 2-хлор-5-йод-3-метилпиразина (733 мг, 2,88 ммоль) в толуоле (8 мл) добавляли трет-бутил 3-гидрокси-3-метилпирролидин-1-карбоксилат (579 мг, 2,88 ммоль) и *t*-BuOK (646 мг, 5,76 ммоль). Затем смесь перемешивали при 120°C в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 12,42%) в виде желтого масла. МС m/z 420,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A162

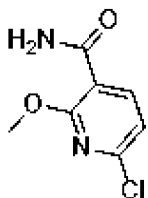
1-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]-2-метилпропан-2-амин



В смесь 2-амино-2-метил-1-пропанола (1 г, 11,21 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NaH (0,36 г, 14,946 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли 6-бром-3-фтор-2-метилпиридин (1,42 г, 7,473 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 1-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]-2-метилпропан-2-амин (170 мг, 8,78%) в виде желтого масла. МС m/z 259,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A163

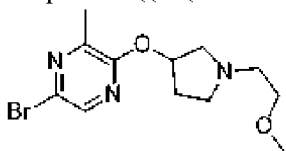
6-хлор-2-метоксипиридин-3-карбоксамид



В смесь 6-хлор-2-метоксипиридин-3-карбоновой кислоты (200,0 мг, 1,06 ммоль) в ДХМ (5,0 мл) и ДМФ (0,2 мл) каплями добавляли $(\text{COCl})_2$ (202,9 мг, 1,59 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Полученную смесь концентрировали в вакууме. В вышеуказанную смесь каплями добавляли $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15,0 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Полученную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали этилацетатом. Фильтрационный осадок представляет собой продукт. Продукт представляет собой 6-хлор-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (190,0 мг, 95%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 186,9 $[\text{M}+1]^+$.

Промежуточное соединение A164

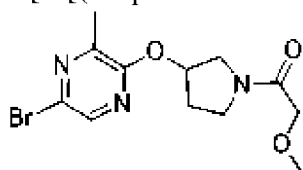
5-бром-2-((1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)-3-метилпиазин



В раствор 5-бром-3-метил-2-(пирролидин-3-илокси)пиазина (600 мг, 2,32 ммоль) в АЦН (6 мл) добавляли K_2CO_3 (535 мг, 3,87 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, за этим следовало добавление 1-бром-2-метоксиэтана (484 мг, 3,48 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали при 80°C в течение 16 ч. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-55% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-2-((1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)окси)-3-метилпиазина (300 мг, 40,82%) в виде грязно-белого масла. МС m/z 316,1 $[\text{M}+1]^+$.

Промежуточное соединение A165

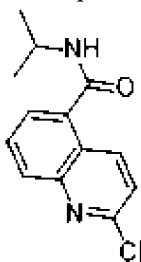
1-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]-2-метоксиэтанон



В смесь 5-бром-3-метил-2-(пирролидин-3-илокси)пиазина (200 мг, 0,76 ммоль) и ТЭА (549 мг, 5,42 ммоль) в ДХМ (2 мл) частями добавляли метоксиацетилхлорид (126 мг, 1,16 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Оставшийся продукт очищали посредством флэш-хроматографии с 0-30% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]-2-метоксиэтанона (198 мг, 77,39%) в виде желтого масла. МС m/z 330,2 $[\text{M}+1]^+$.

Промежуточное соединение A166

2-хлор-N-изопропилхинолин-5-карбоксаимид



Этап 1: В смесь 5-бромхинолина (10 г, 48,064 ммоль) в MeOH (50 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (3,52 г, 4,806 ммоль) и ТЭА (14,59 г, 144,192 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 65°C в течение 16 ч в атмосфере СО. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением метил хинолин-5-карбоксилата (9,5 г, 89,75%) в виде желтого масла. МС m/z 188,1 [M+1]⁺

Этап 2: В смесь метил хинолин-5-карбоксилата (1 г, 5,342 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли m-CPBA (1,155 г, 6,677 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это приводило к получению метил 1-оксо-1лямбда5-хинолин-5-карбоксилата (1,4 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 204,1 [M+1]⁺

Этап 3: В смесь метил 1-оксо-1лямбда5-хинолин-5-карбоксилата (1,4 г, 6,890 ммоль) в POCl₃ (10 г, 65,218 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. Реакцию гасили смесью вода/лед при 0°C. Смесью подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 2-хлорхинолин-5-карбоксилата (630 мг, 41,26%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 222,0 [M+1]⁺

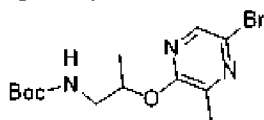
Этап 4: В смесь метил 2-хлорхинолин-5-карбоксилата (300 мг, 1,354 ммоль) в ТГФ (2 мл) и H₂O (2 мл) добавляли LiOH (97 мг, 4,060 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это приводило к получению 2-хлорхинолин-5-карбоновой кислоты (280 мг, неочищенная) в виде белого твердого вещества. МС m/z 208,0 [M+1]⁺

Этап 5: В смесь 2-хлорхинолин-5-карбоновой кислоты (280 мг, 1,417 ммоль) в ДМФ (3 мл) добавляли ДИЭА (549 мг, 4,251 ммоль) и НАТУ (808 мг, 2,125 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В вышеуказанную смесь добавляли изопропиламин (251 мг, 4,251 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 2-хлор-N-изопропилхинолин-5-карбоксамида (150

мг, 42,57%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 249,0 $[M+1]^+$

Промежуточное соединение A167

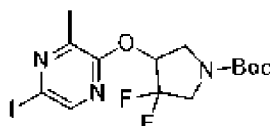
трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пропил]карбамат



В смесь of 5-бром-3-метилпиазин-2-ола (300 мг, 1,587 ммоль) и трет-бутил N-(2-гидроксипропил)карбамата (306 мг, 1,746 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли PPh_3 (624 мг, 2,381 ммоль) и ДИАД (481 мг, 2,381 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в ПЭ с получением трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пропил]карбамата (400 мг, 72,79%) в виде белого масла. МС m/z 346,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A168

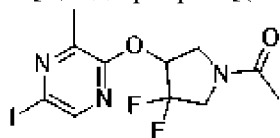
трет-бутил 3,3-дифтор-4-[(5-йод-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилат



В смесь трет-бутил 3,3-дифтор-4-гидрокси-пирролидин-1-карбоксилата (88 мг, 0,393 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли NaH (19 мг, 0,786 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли 2-хлор-5-йод-3-метилпиазин (100 мг, 0,393 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением трет-бутил 3,3-дифтор-4-[(5-йод-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 57,67%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 442,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A169

1-[3,3-дифтор-4-[(5-йод-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанон



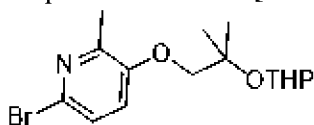
Этап 1: Смесь трет-бутил 3,3-дифтор-4-[(5-йод-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,113 ммоль) в HCl в 1,4-диоксане (5 мл, 4 н.) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь

концентрировали в вакууме с получением 2-[(4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси]-5-йод-3-метилпиразина (35 мг, 90,55%) в виде желтого масла. МС m/z 341,9 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 2-[(4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси]-5-йод-3-метилпиразина (80 мг, 0,235 ммоль) в ДХМ (3 мл) каплями добавляли ТЭА (72 мг, 0,704 ммоль) и ацетилхлорид (21 мг, 0,258 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию гасили MeOH при 0°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 1-[3,3-дифтор-4-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (80 мг, 89,03%) в виде желтого масла. МС m/z 384,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A170

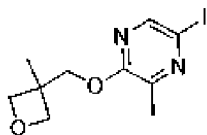
6-бром-2-метил-3-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиридин



В смесь 2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропан-1-ола (1,29 г, 7,36 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NaN (252 мг, 10,525 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли 6-бром-3-фтор-2-метилпиридин (1 г, 5,263 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в ПЭ с получением 6-бром-2-метил-3-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиридина (1 г, 55,20%) в виде бесцветного масла. МС m/z 344,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A171

5-йод-3-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиразин

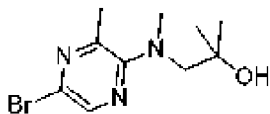


В смесь (3-метилоксетан-3-ил)метанола (81 мг, 0,786 ммоль) в ДМФ (4 мл) добавляли NaN (63 мг, 1,572 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли 2-хлор-5-йод-3-метилпиразин (200 мг, 0,786 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в ПЭ с получением 5-

йод-3-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиразина (120 мг, 47,69%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 321,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение A172

1-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)(метил)амино]-2-метилпропан-2-ол

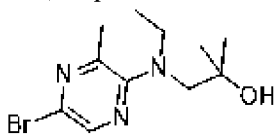


Этап 1: В смесь 2-хлор-3-метилпиразина (300 мг, 2,334 ммоль) и 2-метил-1-(метиламино)пропан-2-ола (289 мг, 2,801 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли $Pd_2(dba)_3$ (214 мг, 0,233 ммоль), XPhos (111 мг, 0,233 ммоль) и $t-BuONa$ (448 мг, 4,668 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 2-метил-1-[метил(3-метилпиразин-2-ил)амино]пропан-2-ола (200 мг, 43,89%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 196,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 2-метил-1-[метил(3-метилпиразин-2-ил)амино]пропан-2-ола (200 мг, 1,104 ммоль) в АЦН (5 мл) добавляли NBS (196 мг, 1,104 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)(метил)амино]-2-метилпропан-2-ола (90 мг, 32,05%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 274,1 $[M+1]^+$

Промежуточное соединение A173

1-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)(этил)амино]-2-метилпропан-2-ол



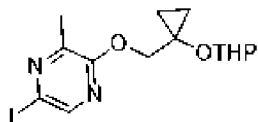
Этап 1: В смесь 2-хлор-3-метилпиразин (250 мг, 1,945 ммоль) и 1-(этиламино)-2-метилпропан-2-ола (273 мг, 2,334 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли $Pd-PEPPSI-IHeptCl$ 3-хлорпиридин (189 мг, 0,194 ммоль) и Cs_2CO_3 (1,90 г, 5,834 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение ночи в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в ПЭ с получением 1-[этил(3-метилпиразин-2-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола (295 мг, 72,70%) в виде коричневого масла. МС m/z 210,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 1-[этил(3-метилпиразин-2-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола (255 мг, 1,218 ммоль) в АЦН (3 мл) добавляли NBS (217 мг, 1,218 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором,

сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к получению 1-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)(этил)амино]-2-метилпропан-2-ола (330 мг, 93,98%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 288,1 $[\text{M}+1]^+$.

Промежуточное соединение A174

5-йод-3-метил-2-[[1-(оксан-2-илокси)циклопропил]метокси]пиразин



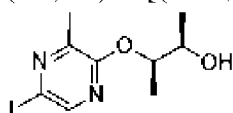
Этап 1: В смесь метил 1-гидроксициклопропан-1-карбоксилата (1 г, 8,612 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли DHP (1,09 г, 12,958 ммоль) и PPTS (0,11 г, 0,438 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к получению метил 1-(оксан-2-илокси)циклопропан-1-карбоксилата (1,8 г, неочищенный) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,87-4,75 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,64 (с, 3H), 3,49-3,37 (м, 1H), 1,70-1,65 (м, 1H), 1,73-1,64 (м, 2H), 1,58-1,48 (м, 1H), 1,48-1,37 (м, 1H), 1,42 (с, 1H), 1,24-1,15 (м, 2H), 1,19-1,10 (м, 2H).

Этап 2: В смесь метил 1-(оксан-2-илокси)циклопропан-1-карбоксилата (1,8 г, 8,989 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли ЛАН (0,34 г, 8,958 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к получению [1-(оксан-2-илокси)циклопропил]метанола (1,6 г, неочищенный) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 4,86-4,76 (м, 1H), 4,58-4,51 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 1H), 3,64-3,53 (м, 1H), 3,51-3,43 (м, 1H), 3,47-3,35 (м, 1H), 3,17 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 1,77-1,63 (м, 1H), 1,67-1,52 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 1H), 1,46-1,30 (м, 2H), 0,90-0,79 (м, 1H), 0,71-0,60 (м, 1H), 0,63-0,42 (м, 2H).

Этап 3: В смесь [1-(оксан-2-илокси)циклопропил]метанола (666 мг, 3,871) в ДМФ (5 мл) добавляли NaN (186 мг, 7,742 ммоль) при 0°C . Полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C . В вышеуказанную смесь добавляли 2-хлор-5-йод-3-метилпиразин (985,00 мг, 3,871 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 5-йод-3-метил-2-[[1-(оксан-2-илокси)циклопропил]метокси]пиразина (430 мг, 28,47%) в виде желтого масла. МС m/z 391,0 $[\text{M}+1]^+$

Промежуточное соединение A175

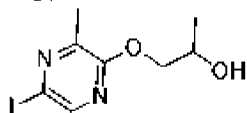
(2R,3R)-3-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]бутан-2-ол



В смесь (R, R)-бутан-2,3-диола (106 мг, 1,179 ммоль) в ДМФ (1 мл) добавляли NaH (57 мг, 2,358 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли 2-хлор-5-йод-3-метилпиразин (300 мг, 1,179 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в ПЭ с получением (2R,3R)-3-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]бутан-2-ола (224 мг, 55,99%) в виде коричневого масла. MS m/z 309,0 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение A176

1-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]пропан-2-ол

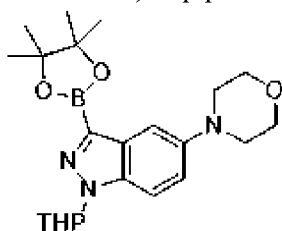


Этап 1: В смесь 2-метоксипропанола (128 мг, 1,415 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли NaH (57 мг, 2,358 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0 °C в течение 30 мин в атмосфере азота. В вышеуказанную смесь добавляли 2-хлор-5-йод-3-метилпиразин (300 мг, 1,179 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем реакционную смесь гасили добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-10% этилацетата в ПЭ с получением 5-йод-2-(2-метоксипропокси)-3-метилпиразина (160 мг, 44,05%) в виде светло-желтого масла. MS m/z 309,0 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь 5-йод-2-(2-метоксипропокси)-3-метилпиразина (140 мг, 0,454 ммоль) в ДХМ (3 мл) каплями добавляли VBr₃ в ДХМ (0,9 мл, 0,90 ммоль, 1 моль/л) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Остаток гасили EtOH (10 мл). Полученную смесь концентрировали в вакууме. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к получению 1-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]пропан-2-ола (80 мг, 59,87%) в виде желтого масла. MS m/z 294,9 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение B1

4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)морфолин



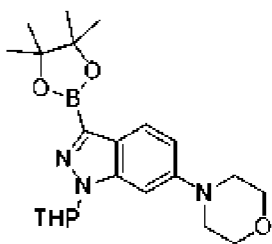
Этап 1: В раствор 5-бром-1Н-индазола (5,00 г, 25,3 ммоль) и дигидропирана (6,40 г, 76,10 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (440 мг, 2,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-бром-1-(оксан-2-ил)индазола (6,70 г, 94%) в виде бесцветного масла. МС m/z 281,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В дегазированную смесь 5-бром-1-(оксан-2-ил)индазола (3,00 г, 10,67 ммоль), ацетата палладия (0,24 г, 1,09 ммоль), ($\pm$)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафталена (1,33 г, 2,13 ммоль) и трет-бутоксид натрия (2,06 г, 21,45 ммоль) в толуоле (30 мл) добавляли морфолин (1,39 г, 15,97 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-(морфолин-4-ил)-1-(оксан-2-ил)индазола (1,60 г, 54%) в виде розового твердого вещества. МС m/z 288,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (с, 1H), 7,60 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,25 (дд, $J=9,0, 2,4$ Гц, 1H), 7,10 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 5,78-5,74 (м, 1H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,78-3,64 (м, 5H), 3,10-3,01 (м, 4H), 2,44-2,31 (м, 1H), 2,09-1,87 (м, 2H), 1,79-1,63 (м, 1H), 1,61-1,52 (м, 2H).

Этап 3: В раствор 5-(морфолин-4-ил)-1-(оксан-2-ил)индазола (500 мг, 1,73 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (221 мг, 0,87 ммоль) в метил трет-бутиловом эфире (8,5 мл) добавляли димер (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (62 мг, 0,09 ммоль) и 4,4-ди-трет-бутил бипиридин (47 мг, 0,13 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-5-ил)морфолина (**B1**) (163 мг, 22%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 414,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B2

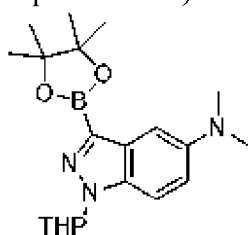
4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)морфолин



Следовали процедуре для промежуточного соединения В1, описанной выше, с получением 4-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-6-ил)морфолина (**B2**) (175 мг, 13% за 3 этапа) в виде коричневого твердого вещества из исходного материала 6-бром-1Н-индазола. МС m/z 414,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение В3

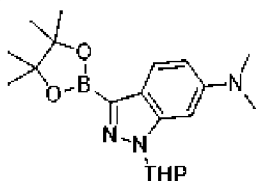
N, N-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-5-амин



Следовали процедуре для промежуточного соединения В1, описанной выше, с получением N, N-диметил-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-5-амин (**B3**) (503 мг, 53% за 2 этапа) в виде желтого масла из исходного материала 5-бром-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазола. МС m/z 372,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение В4

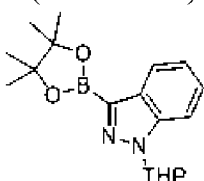
N, N-диметил-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-6-амин



Следовали процедуре для промежуточного соединения В1, описанной выше, с получением N, N-диметил-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-6-амин (**B4**) (543 мг, 82% за 2 этапа) в виде желтого масла из исходного материала 6-бром-1-(оксан-2-ил)индазола. МС m/z 372,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение В5

1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол

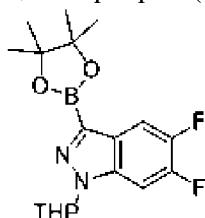


Этап 1: В раствор 3-бром-1H-индазола (5,00 г, 25,38 ммоль) и дигидропирана (6,40 г, 76,19 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,43 г, 2,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-1-(оксан-2-ил)индазола (7,12 г, 99%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 281,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 3-бром-1-(оксан-2-ил)индазола (6,51 г, 23,16 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (12,21 г, 48,03 ммоль) в диоксане (60 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (1,70 г, 2,29 ммоль) и ацетат калия (4,57 г, 46,66 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (**B5**) (7,20 г, 94%) в виде зеленого твердого вещества. МС m/z 329,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,92-7,89 (м, 1H), 7,76-7,73 (м, 1H), 7,42-7,37 (м, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 5,91-5,87 (м, 1H), 3,90-3,86 (м, 1H), 3,78-3,71 (м, 1H), 2,48-2,34 (м, 1H), 2,08-1,86 (м, 2H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,60-1,57 (м, 2H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение B6

5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол



Этап 1: В раствор 5,6-дифтор-1H-индазола (11,40 г, 73,96 ммоль) в N, N-диметилформамиде (200 мл) частями добавляли N-бромсукцинимид (13,20 г, 74,16 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-5,6-дифтор-1H-индазола (12,60 г, 73%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 233,0 $[M+1]^+$.

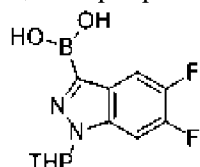
Этап 2: В раствор 3-бром-5,6-дифтор-1H-индазола (14,00 г, 60,08 ммоль) и дигидропирана (7,60 г, 90,34 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,52 г, 3,02 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в

петролейном эфире с получением 3-бром-5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазола (16,40 г, 86%) в виде бесцветного сиропа. МС m/z 317,0 $[M+1]^+$

Этап 3: Смесь 3-бром-5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазола (4,20 г, 13,24 ммоль), бис(пинаколато)-дибора (6,70 г, 26,38 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,62 г, 0,84 ммоль) и ацетата калия (3,80 г, 38,71 ммоль) в диоксане (50 мл) нагревали при 90°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (**B6**) (3,60 г, 74%) в виде желтого сиропа. МС m/z 365,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,94 (дд, $J=10,8, 6,6$ Гц, 1H), 7,70 (дд, $J=10,2, 7,8$ Гц, 1H), 5,89-5,85 (м, 1H), 3,90-3,85 (м, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 2,43-2,27 (м, 1H), 2,10-1,87 (м, 2H), 1,82-1,49 (м, 3H), 1,33 (с, 12H).

Промежуточное соединение B7

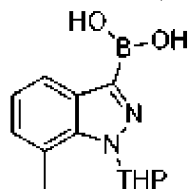
5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновая кислота



Дегазированную смесь 3-бром-5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазола (11,00 г, 34,68 ммоль), бис-(пинаколато)дибора (17,60 г, 69,30 ммоль), ацетата калия (6,80 г, 69,28 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (2,50 г, 3,41 ммоль) в диоксане (100 мл) нагревали при 85°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~80% ацетонитрила в воде в течение 50 мин с получением 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (**B7**) (5,9 г, 60%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 283,0 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,46 (с, 2H), 7,91-7,81 (м, 2H), 5,85 (дд, $J=10,2, 2,4$ Гц, 1H), 3,96-3,84 (м, 1H), 3,83-3,69 (м, 1H), 2,18-1,88 (м, 2H), 1,86-1,51 (м, 4H).

Промежуточное соединение B8

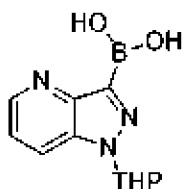
7-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновая кислота



Следовали процедуре для промежуточного соединения B7, описанной выше, с получением 7-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (**B8**) (120 мг, 24% за 2 этапа) в виде светло-желтого масла из 3-бром-7-метил-1H-индазола. МС m/z 261,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B9

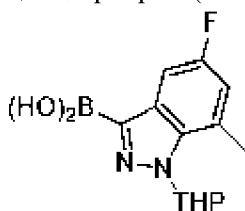
1-(оксан-2-ил)пиразоло[4,3-b]пиридин-3-илбороновая кислота



Следовали процедуре для промежуточного соединения В7, описанной выше, с получением 1-(оксан-2-ил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-илбороновой кислоты (**В9**) (350 мг, 64% за 2 этапа) в виде коричневого твердого вещества из 3-бром-1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридина (1,00 г, 5,05 ммоль). МС m/z 248,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение В10

5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновая кислота



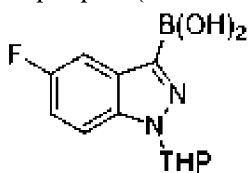
Этап 1: Смесь 7-бром-5-фтор-1Н-индазола (2,50 г, 11,62 ммоль) и дигидропирана (1,50 г, 17,85 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли *p*-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (0,10 г, 0,52 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 7-бром-5-фтор-1-(оксан-2-ил)индазола (2,00 г, 58%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 299,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь 7-бром-5-фтор-1-(оксан-2-ил)индазола (1,40 г, 4,66 ммоль), тетракис-(трифенилфосфин)палладия (0) (0,54 г, 0,47 ммоль), метилбороновой кислоты (0,84 г, 14,00 ммоль) и карбоната калия (1,3 г, 9,42 ммоль) в диоксане перемешивали в течение 4 ч при 100°C в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-фтор-7-метил-1-(оксан-2-ил)индазола (1,00 г, 91%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 235,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: Дегазированную смесь 5-фтор-6-метил-1-(оксан-2-ил)индазола (0,50 г, 2,12 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,10 г, 4,33 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (0,14 г, 0,21 ммоль) и 4,4-ди-трет-бутил бипиридина (0,11 г, 0,32 ммоль) в метил трет-бутиловом эфире (10 мл) перемешивали при 55°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенной флэш-хроматографии с 10% - 70% ацетонитрила в воде в течение 30 мин с получением 5-фтор-6-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (**В10**) (0,28 г, 47%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 279,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,31 (с, 2H), 7,50 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 7,08 (дд, $J=8,8$, 2,4 Гц, 1H), 6,04-5,81 (м, 1H), 3,97-3,85 (м, 1H), 3,80-3,63 (м, 1H), 2,71 (с, 3H), 2,25-1,94 (м, 2H), 1,87-1,67 (м, 2H), 1,60-1,55 (м, 2H).

Промежуточное соединение B11

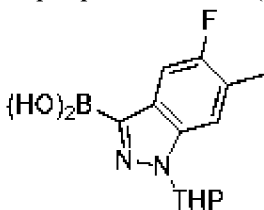
5-фтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновая кислота



Следовали процедуре для промежуточного соединения B8, описанной выше, с получением 5-фтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (**B11**) (151 мг, 33% за 2 этапа) в виде желтого масла из 5-фтор-1H-индазола. МС m/z 265,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B12

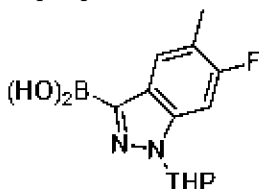
5-фтор-6-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновая кислота



Следовали процедуре для промежуточного соединения B8, описанной выше, с получением 5-фтор-6-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (**B12**) (0,90 г, 68% за 3 этапа) в виде желтого масла из 6-бром-5-фтор-1H-индазола (1,00 г, 4,65 ммоль). МС m/z 279,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B13

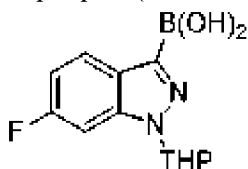
6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновая кислота



Следовали процедуре для промежуточного соединения B8, описанной выше, с получением 6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (**B13**) (0,20 г, 53% за 3 этапа) в виде коричневого твердого вещества из 5-бром-6-фтор-1H-индазола (1,00 г, 4,65 ммоль). МС m/z 279,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B14

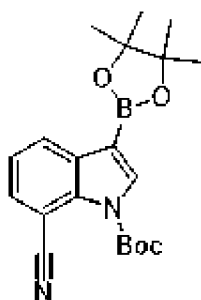
6-фтор-1-(оксан-2-ил) индазол-3-илбороновая кислота



Следовали процедуре для промежуточного соединения B8, описанной выше, с получением 6-фтор-1-(оксан-2-ил) индазол-3-илбороновой кислоты (**B14**) (200 мг, 38% за 2 этапа) в виде светло-желтого масла из 6-фтор-1H-индазола. МС m/z 265,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B15

трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



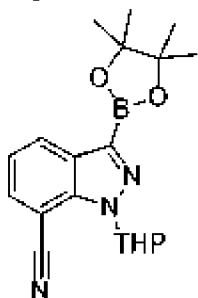
Этап 1: В раствор 1H-индол-7-карбонитрила (15,00 г, 105,51 ммоль) в тетрагидрофуране (147 мл) добавляли N-бромсукцинимид (18,78 г, 105,51 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме с получением 3-бром-1H-индол-7-карбонитрила (20,00 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 221,0. $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-бром-1H-индол-7-карбонитрила (13,13 г, 59,39 ммоль), 4-диметиламинопиридина (1,45 г, 11,87 ммоль) и триэтиламина (12,00 г, 0,12 ммоль) в дихлорметане (150 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (26,25 г, 0,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-цианоиндол-1-карбоксилата (12,8 г, 56% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 321,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор трет-бутил 3-бром-7-цианоиндол-1-карбоксилата (5,00 г, 15,56 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (12,49 г, 49,35 ммоль) в диоксане (50 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (1,14 г, 1,55 ммоль) и ацетат калия (3,06 г, 31,13 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (**B15**) (2,55 г, 44%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 369,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,18 (дд, $J=8,0$, 1,2 Гц, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,83 (дд, $J=7,6$, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 1,65 (с, 9H), 1,33 (с, 12H).

Промежуточное соединение B16

1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-7-карбонитрил



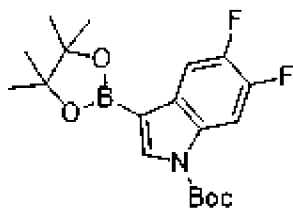
Этап 1: В раствор 1Н-индазол-7-карбонитрила (1,00 г, 6,98 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,24 г, 6,98 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой. Твердые вещества собирали путем фильтрации и сушили в вакууме с получением 3-бром-1Н-индазол-7-карбонитрила (1,30 г, 83%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 222,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-бром-1Н-индазол-7-карбонитрила (1,00 г, 4,50 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пирана (0,75 г, 9,00 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (77 мг, 0,40 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~25% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (1,30 г, 94%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 306,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 3-бром-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (1,00 г, 3,26 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ацетат калия (0,96 г, 9,79 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,24 г, 0,33 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (1,66 г, 6,53 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~5% MeOH в дихлорметане с получением 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (**B16**) (0,80 г, 69%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 354,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B17

трет-бутил 5,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор 5,6-дифтор-1Н-индола (2,00 г, 13,06 ммоль) в N, N-диметилформамиде (20 мл) добавляли N-бромсукцинимид (2,32 г, 13,06 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-5,6-дифтор-1Н-индола (2,00 г, 66%) в виде белого твердого вещества.

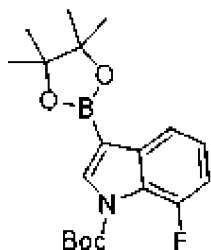
Этап 2: В раствор 3-бром-5,6-дифтор-1Н-индола (2,00 г, 8,62 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (0,53 г, 4,31 ммоль) и

триэтиламин (0,87 г, 8,62 ммоль). Затем в вышеуказанную смесь добавляли ди(трет-бутил)карбонат (2,82 г, 12,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-5,6-дифториндол-1-карбоксилата (800 мг, 26%) в виде желтого масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,06-8,02 (м, 1H), 7,06 (с, 1H), 7,32-7,28 (м, 1H), 1,67 (с, 9H).

Этап 3: Дегазированную смесь трет-бутил 3-бром-5,6-дифториндол-1-карбоксилата (800 мг, 2,41 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1200 мг, 4,72 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (170 мг, 0,23 ммоль) и ацетата калия (512 мг, 5,21 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали при 85°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~15% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 5,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (**B17**) (280 мг, 18%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,06-8,00 (м, 2H), 7,78-7,73 (м, 1H), 1,59 (с, 9H), 1,14 (с, 12H).

Промежуточное соединение B18

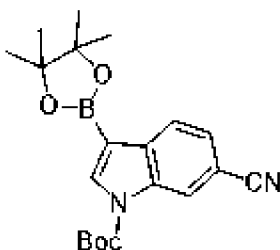
трет-бутил 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B14, описанной выше, с получением трет-бутил 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (**B18**) (0,40 г, 16% за 3 этапа) в виде желтого твердого вещества из 7-фтор-1H-индола. МС m/z 362,2 $[\text{M}+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,92 (с, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,231-7,26 (м, 1H), 7,18-7,13 (м, 1H), 1,61 (с, 9H), 1,33 (с, 12H).

Промежуточное соединение B19

трет-бутил 6-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат

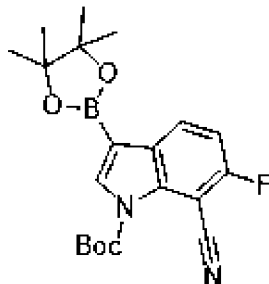


Следовали процедуре для промежуточного соединения B14, описанной выше, с получением трет-бутил 6-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-

карбоксилата (**B19**) (460 мг, 17% за 3 этапа) в виде белого твердого вещества из 1H-индол-6-карбонитрила. МС m/z 369,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B20

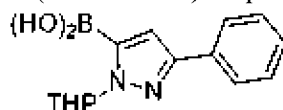
трет-бутил 7-циано-6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B14, описанной выше, с получением трет-бутил 7-циано-6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**B20**) (170 мг, 74%) в виде белого твердого вещества из 6-фтор-1H-индол-7-карбонитрила. МС m/z 387,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B21

2-(оксан-2-ил)-5-фенилпиразол-3-илбороновая кислота



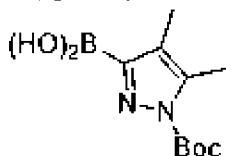
Этап 1: Смесь 3-фенил-2H-пиразола (5,00 г, 34,68 ммоль), п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (0,30 г, 1,73 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (5,83 г, 69,31 ммоль) в толуоле перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(оксан-2-ил)-3-фенилпиразола (7,00 г, 88%) в виде желтого масла. МС m/z 229,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,93 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,86-7,76 (м, 2H), 7,43-7,39 (м, 2H), 7,34-7,24 (м, 1H), 6,77 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 5,44 (дд, $J=10,2, 2,4$ Гц, 1H), 3,95-3,92 (м, 1H), 3,75-3,57 (м, 1H), 2,24-2,06 (м, 1H), 1,96-1,95 (м, 2H), 1,78-1,62 (м, 1H), 1,60-1,49 (м, 2H).

Этап 2: В перемешиваемую смесь 1-(оксан-2-ил)-3-фенилпиразола (1,00 г, 4,38 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) каплями добавляли бутиллитий (1,8 мл, 4,50 ммоль, 2,5 М в гексане) при -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -78°C в течение 0,5 ч, в вышеуказанную смесь каплями добавляли триизопропилборат (0,99 г, 5,26 ммоль) при -78°C . Реакционную смесь перемешивали при -78°C еще в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония при -78°C . Смесь подкисляли HCl (водн.) до pH 5. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенной флэш-хроматографии с 10% - 60% ацетонитрила в воде за 30 мин с получением 2-(оксан-2-ил)-5-фенилпиразол-3-илбороновой кислоты (**B21**) (640 мг, 53%) в

виде желтого масла. МС m/z 273,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B22

1-(трет-бутоксикарбонил)-4,5-диметилпиразол-3-илбороновая кислота

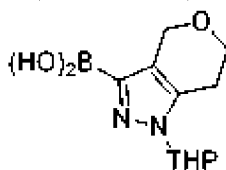


Этап 1: В раствор 3,4-диметил-2Н-пиразолы (2,00 г, 20,81 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (5,45 г, 24,97 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (7,62 г, 62,37 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~25% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 4,5-диметилпиразол-1-карбоксилата (4,00 г, 97%) в виде бесцветного масла. МС m/z 197,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 4,5-диметилпиразол-1-карбоксилата (2,0 г, 10,19 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) каплями добавляли бутиллитий (8,0 мл, 20,00 ммоль, 2,5 М в гексане) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания при -78°C в течение 30 мин в вышеуказанную смесь медленно добавляли триизопропилборат (2,30 г, 12,23 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 4 ч. Реакцию затем гасили, используя насыщенный водный раствор хлорида аммония. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~25% ацетонитрила в воде с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4,5-диметилпиразол-3-илбороновой кислоты (**B22**) (200 мг, 8%) в виде желтого масла. МС m/z 241,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B23

1-(оксан-2-ил)-4Н,6Н,7Н-пирано[4,3-с]пиразол-3-илбороновая кислота



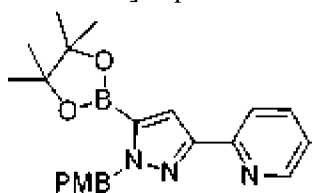
Этап 1: В раствор 1Н,4Н,6Н,7Н-пирано[4,3-с]пиразола (400 мг, 3,22 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (55 мг, 0,29 ммоль) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (542 мг, 6,44 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-(оксан-2-ил)-4Н,6Н,7Н-пирано[4,3-с]пиразола (370 мг, 55%) в виде желтого масла. МС m/z 209,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 1-(оксан-2-ил)-4Н,6Н,7Н-пирано[4,3-с]пиразола (370 мг, 1,78 ммоль) в метил трет-бутиловом эфире (5 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (902 мг,

3,55 ммоль), димер (1,5-циклооктадиен)-(метокси)иридия (I) (59 мг, 0,09 ммоль) и 4,4-ди-трет-бутил бипиридин (47 мг, 0,18 ммоль) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~20% ацетонитрила в воде с получением 1-(оксан-2-ил)-4Н,6Н,7Н-пирано[4,3-с]пиразол-3-илбороновой кислоты (**B23**) (430 мг, 96%) в виде коричневого масла. МС m/z 253,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B24

2-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-3-ил]пиридин



Этап 1: Смесь этил 3-оксо-3-(пиридин-2-ил)пропаноата (5,00 г, 25,9 ммоль) и [(4-метоксифенил)метил]гидразина гидрохлорида (4,9 г, 25,9 ммоль) в этаноле перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~80% ацетонитрила в воде за 30 мин с получением 2-[(4-метоксифенил)метил]-5-(пиридин-2-ил)-4Н-пиразол-3-она (2,00 г, 27%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 282,2. $[M+1]^+$.

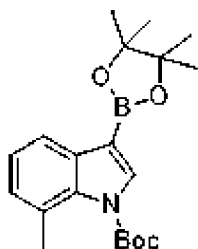
Этап 2: В перемешиваемую смесь 2-[(4-метоксифенил)метил]-5-(пиридин-2-ил)-4Н-пиразол-3-она (1,40 г, 4,98 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) каплями добавляли бис(триметилсилил)амид лития (5,5 мл, 5,50 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при -78°C в атмосфере азота. После перемешивания при -78°C в течение 0,5 ч в вышеуказанную смесь каплями добавляли перфторбутансульфонилфторид (1,70 г, 5,47 ммоль) при -78 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде за 30 мин с получением 2-[(4-метоксифенил)метил]-5-(пиридин-2-ил)пиразол-3-ил 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната (2,40 г, 85%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 564,1 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,62-8,60 (м, 1H), 7,97-7,96 (м, 1H), 7,89-7,88 (м, J=7,8, 1,8 Гц, 1H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 2H), 6,98-6,91 (м, 2H), 6,88-6,87 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,74 (с, 3H).

Этап 3: Дегазированную смесь 2-[(4-метоксифенил)метил]-5-(пиридин-2-ил)пиразол-3-ил 1,1,2,2,3,3,4,4,4-нонафторбутан-1-сульфоната (2,40 г, 4,26 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,31 мг, 0,43 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,16 г, 8,52 ммоль) и ацетата калия (0,84 г, 8,52 ммоль) в диоксане перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при

пониженном давлении. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде за 30 мин с получением 2-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-3-ил]пиридина (**B24**) (150 мг, 9%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 392,3 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B25

трет-бутил 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



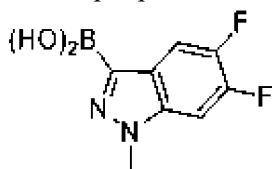
Этап 1: Смесь 7-метилиндола (5,00 г, 38,11 ммоль), ди(трет-бутил)карбоната (9,15 г, 0,04 ммоль), триэтиламина (7,70 г, 0,07 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,47 г, 0,004 ммоль) в дихлорметане перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-метилиндол-1-карбоксилата (7,80 г, 88%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,31-7,25 (м, 2H), 6,68 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,84 (с, 3H), 1,78 (с, 9H).

Этап 2: Смесь трет-бутил 7-метилиндол-1-карбоксилата (2,00 г, 8,64 ммоль) и N-бромсукцинимид (1,68 г, 9,55 ммоль) в дихлорметане (20 мл) нагревали до рефлюкса и перемешивали в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-метилиндол-1-карбоксилата (2,8 г, 100%) в виде бесцветного масла. МС m/z 310,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: Дегазированную смесь трет-бутил 3-бром-7-метилиндол-1-карбоксилата (0,50 г, 1,61 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,56 г, 2,20 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,10 г, 0,13 ммоль) и ацетата калия (0,32 г, 3,29 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (**B25**) (0,20 г, 35%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,95 (с, 1H), 7,87 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,22-7,18 (м, 1H), 7,11 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,68 (с, 9H), 1,42 (с, 12H).

Промежуточное соединение B26

5,6-дифтор-1-метилиндазол-3-илбороновая кислота

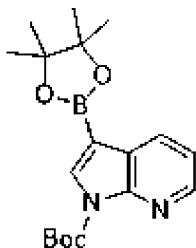


Этап 1: В раствор 5,6-дифтор-1Н-индазола (500 мг, 3,24 ммоль) в ацетоне (10 мл) добавляли гидроксид калия (183 мг, 3,26 ммоль) при 0 °С. После перемешивания при 0°С в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли йодметан (470 мг, 3,31 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-1-метилиндазола (340 мг, 62%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 168,9 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8,06 (с, 1H), 7,86-7,77 (м, 2H), 4,03 (с, 3H).

Этап 2: Дегазированную смесь 5,6-дифтор-1-метилиндазола (340 мг, 2,02 ммоль), бис(пинаколато)дибора (306 мг, 1,20 ммоль), димера (1,5-циклооктадиен)(метокси)иридия (I) (61 мг, 0,092 ммоль), 4,4-ди-трет-бутил бипиридин (57 мг, 0,21 ммоль) в метил трет-бутиловом эфире (5 мл) нагревали до 55°С в течение 2 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали, используя HCl (водн. 1 н.), затем сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5,6-дифтор-1-метилиндазол-3-илбороновой кислоты (**B26**) (460 мг, неочищенный) в виде коричневого масла. МС m/z 213,0 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B27

трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат



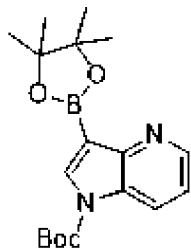
Этап 1: Смесь 3-бром-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридина (1,00 г, 5,07 ммоль), ди(трет-бутил)карбоната (3,66 г, 16,77 ммоль), 4-диметиламинопиридина (62 мг, 0,50 ммоль) и триэтиламина (1,54 г, 15,22 ммоль) в дихлорметане (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бромпирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (1,50 г, 99%) в виде желтого масла. МС m/z 297,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: Дегазированную смесь трет-бутил 3-бромпирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (1,20 г, 4,03 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия

(II) (295 мг, 0,40 ммоль), бис(пинаколато)дибора (2,05 г, 8,07 ммоль) и ацетата калия (793 мг, 8,07 ммоль) в диоксане (20 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (**B27**) (1,30 г, 93%) в виде желтого масла. МС m/z 345,3 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B28

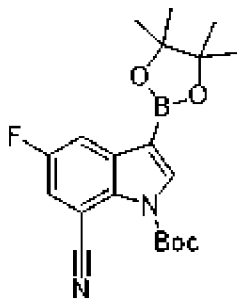
трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B21, описанной выше, с получением трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (**B28**) (470 мг, 16% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из 3-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (2,00 г, 10,20 ммоль). МС m/z 345,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B29

трет-бутил 7-циано-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



Этап 1: Смесь 7-бром-5-фтор-1H-индола (1,00 г, 4,67 ммоль), цианида цинка (1,65 г, 14,04 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (1,08 г, 0,93 ммоль) в N, N-диметилформамиде (15 мл) перемешивали в течение 16 ч при 120°C в атмосфере азота. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат разводили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-фтор-1H-индол-7-карбонитрила (680 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 161,0 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,13 (уш. с, 1H), 7,78 (дд, $J=9,6, 2,4$ Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 6,63 (дд, $J=3,2, 1,6$ Гц, 1H).

Этап 2: Смесь 5-фтор-1H-индол-7-карбонитрила (0,66 г, 4,12 ммоль), ди(трет-

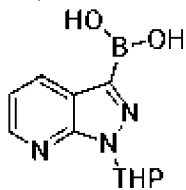
бутил)карбоната (3,00 г, 13,60 ммоль), триэтиламина (1,25 г, 12,36 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,05 г, 0,41 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-циано-5-фториндол-1-карбоксилата (1,00 г, 93%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 261,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 7,91-7,83 (м, 2H), 7,78 (дд, $J=9,2, 2,8$ Гц, 1H), 6,83 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 1,64 (с, 9H).

Этап 3: Смесь трет-бутил 7-циано-5-фториндол-1-карбоксилата (300 мг, 1,15 ммоль) и N-бромсукцинимид (205 мг, 1,15 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 16 ч при 50 °С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-циано-5-фториндол-1-карбоксилата (220 мг, 56%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 339,0 $[M+1]^+$.

Этап 4: Смесь трет-бутил 3-бром-7-циано-5-фториндол-1-карбоксилата (200 мг, 0,59 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (43 мг, 0,06 ммоль), бис(пинаколато)дибора (299 мг, 1,18 ммоль) и ацетата калия (115 мг, 1,18 ммоль) в диоксане перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~10% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-циано-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (220 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 387,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение В30

1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-илбороновая кислота



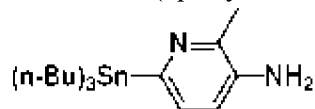
Этап 1: В раствор 3-бром-1H-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (1,00 г, 5,08 ммоль) и дигидропирана (425 мг, 5,06 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли п-толуолсульфонат пиридиния (0,08 г, 0,51 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридина (1,10 г, 77%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 281,9 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-бром-1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридина (0,56 г, 1,99 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,00 г, 3,94 ммоль) и ацетата калия (389 мг, 3,97 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (145 мг, 0,19 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80 °С, перемешивали в течение ночи в

атмосфере азота. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-илбороновой кислоты (**B30**) (450 мг, неочищенная) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 248,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B31

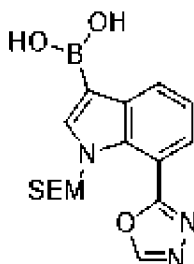
2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-амин



Дегазированную смесь 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (1,00 г, 5,34 ммоль), гексабутилдистаннана (4,60 г, 7,92 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (0,31 г, 0,27 ммоль) в толуоле (10 мл) нагревали при 110°C в течение 16 ч. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде с получением 2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-амин (**B31**) (765 мг, 36%) в виде желтого сиропа. МС m/z 399,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B32

7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-3-илбороновая кислота



Этап 1: В дегазированный раствор метил 1Н-индол-7-карбоксилата (5,00 г, 28,54 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) медленно добавляли N-бромсукцинимид (5,08 г, 28,54 ммоль) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 3-бром-1Н-индол-7-карбоксилата (6,40 г, 88%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 254,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор метил 3-бром-1Н-индол-7-карбоксилата (6,36 г, 25,03 ммоль) в N, N-диметилформамиде (30 мл) частями добавляли гидрид натрия (1,20 г, 30,04 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °C. После перемешивания при 30 мин в вышеуказанную смесь каплями добавляли 2-хлорэтоксиметил триметилсилан (5,01 г, 30,04 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0 °C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой и

экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 3-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбоксилата (8,50 г, 88%) в виде светло-желтого масла. МС m/z 384,1 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,87 (с, 1H), 7,74-7,66 (м, 1H), 7,63 (дд, $J=7,6$, 1,4 Гц, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,14 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 0,67 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), -0,15 (с, 9H).

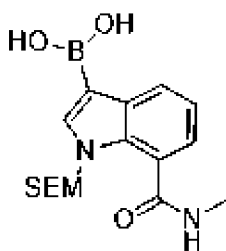
Этап 3: Смесь метил 3-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбоксилата (2,00 г, 5,22 ммоль) и гидрата гидразина (2,60 г, 34,67 ммоль, 80% в воде) в этаноле (10 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбогидразида (1,50 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 384,1 $[M+1]^+$.

Этап 4: Смесь 3-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбогидразида (1,50 г, 3,91 ммоль) и триметилортоформиата (20 мл) перемешивали при 140°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индола (0,80 г, 38% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 394,1 $[M+1]^+$.

Этап 5: В дегазированный раствор 3-бром-7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]-метил]индола (0,76 г, 1,92 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,10 г, 4,49 ммоль) и ацетата калия (0,38 г, 3,87 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,15 г, 0,21 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 40-80% ацетонитрила в воде с получением 7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-3-илбороновой кислоты (**B32**) (100 мг, 14%) в виде бесцветного масла. МС m/z 360,1 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B33

7-(метилкарбамоил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-3-илбороновая кислота



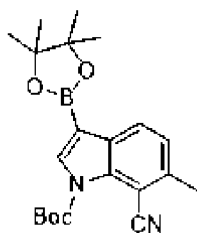
Этап 1: В раствор метил 3-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбоксилата (1,00 г, 2,61 ммоль) в этаноле (5 мл) и воде (5 мл) добавляли гидроксид натрия (0,21 г, 5,20 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Органический растворитель удаляли в вакууме. Водную фазу подкисляли HCl (водн.) до pH 6. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбоновой кислоты (0,8 г, 83%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 370,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-бром-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбоновой кислоты (0,76 г, 2,06 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (0,59 г, 3,11 ммоль) и 1-гидроксибензотриазола (0,43 г, 3,21 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли триэтиламин (1,10 г, 10,89 ммоль) и метиламина гидрохлорид (0,41 г, 6,18 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-N-метил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбоксамида (0,60 г, 76%) в виде бесцветного масла. МС m/z 383,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В дегазированную смесь 3-бром-N-метил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбоксамида (0,60 г, 1,56 ммоль), бис(пинаколато)дибора (0,79 г, 3,12 ммоль) и ацетат калия (0,31 г, 3,12 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,11 г, 0,15 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 16. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 30-80% ацетонитрила в воде с получением 7-(метилкарбамоил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-3-илбороновой кислоты (**B33**) (120 мг, 21%) в виде бесцветного масла. МС m/z 349,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B34

трет-бутил 7-циано-6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор 2-бром-1-метил-3-нитробензола (5,00 г, 23,26 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) каплями добавляли бром(этилен)магний (70 мл) при -60°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при -40°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-20% этилацетата в петролейном эфире с получением 7-бром-6-метил-1H-индола (2,70 г, 55%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 208,0 $[\text{M}-1]^{-}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,10 (с, 1H), 7,44 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 6,97 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 6,51-6,50 (м, 1H), 2,45 (с, 3H).

Этап 2: В раствор 7-бром-6-метил-1H-индола (1,00 г, 4,76 ммоль) и цианида цинка (1,70 г, 14,28 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (0,55 г, 0,48 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 140°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-метил-1H-индол-7-карбонитрила (0,60 г, 81%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 155,1 $[\text{M}-1]^{-}$.

Этап 3: В раствор 6-метил-1H-индол-7-карбонитрила (0,60 г, 3,84 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,68 г, 3,84 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-6-метил-1H-индол-7-карбонитрила (0,90 г, неочищенный) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 233,0 $[\text{M}-1]^{-}$.

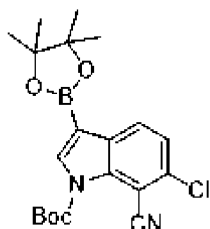
Этап 4: В раствор 3-бром-6-метил-1H-индол-7-карбонитрила (0,85 г, 3,62 ммоль), ди(трет-бутил)карбоната (1,60 г, 7,23 ммоль) и триэтиламина (1,10 г, 10,85 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (0,04 г, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-циано-6-метилиндол-1-карбоксилата (0,85 г, 70%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 335,0 $[\text{M}+1]^{+}$. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,00 (с, 1H), 7,74 (д, $J=8,0$

Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,64 (с, 9H).

Этап 5: В раствор трет-бутил 3-бром-7-циано-6-метилиндол-1-карбоксилата (1,10 г, 3,28 ммоль), бис(пинаколато)дибора (1,70 г, 6,56 ммоль) и ацетата калия (0,65 г, 6,59 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (0,25 г, 0,36 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-циано-6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (**B34**) (0,80 г, 63%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 383,2 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение B35

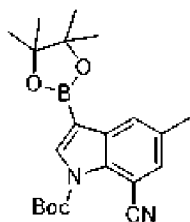
трет-бутил 6-хлор-7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B31, описанной выше, с получением трет-бутил 6-хлор-7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (**B35**) (1,10 г, 24% за 5 этапов) в виде желтого твердого вещества из 2-бром-1-хлор-3-нитробензола. МС m/z 403,2 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение B36

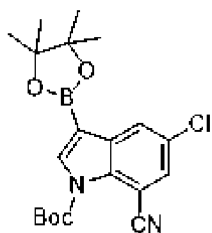
трет-бутил 7-циано-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B31, описанной выше, с получением трет-бутил 7-циано-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (**B36**) (1,00 г, 18% за 5 этапов) в виде белого твердого вещества из 2-бром-4-метил-1-нитробензола. МС m/z 383,2 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение B37

трет-бутил 5-хлор-7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат



Этап 1: Смесь 7-бром-5-хлор-1H-индола (0,80 г, 3,60 ммоль), цианида цинка (1,20 г, 10,21 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (0,25 г, 0,21 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) нагревали при 140°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением 5-хлор-1H-индол-7-карбонитрила (0,50 г, 81%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 175,0 $[M-1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,04 (с, 1H), 7,87 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,50 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,50 (т, $J=2,8$ Гц, 1H), 6,64-6,62 (м, 1H).

Этап 2: В раствор 5-хлор-1H-индол-7-карбонитрила (0,52 г, 2,94 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,54 г, 3,01 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-5-хлор-1H-индол-7-карбонитрила (960 мг, неочищенный) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 252,9 $[M-1]^+$.

Этап 3: В раствор 3-бром-5-хлор-1H-индол-7-карбонитрила (0,96 г, 3,75 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли триэтиламин (0,74 г, 7,37 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,05 г, 0,45 ммоль) и ди(трет-бутил)карбонат (1,70 г, 7,78 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~15% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-5-хлор-7-цианоиндол-1-карбоксилата (0,70 г, 52%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 355,0 $[M+1]^+$

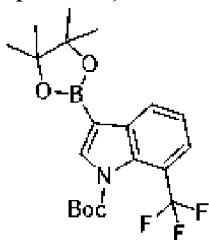
Этап 4: Смесь бис(пинаколато)дибора (1,07 г, 4,24 ммоль), трет-бутила 3-бром-5-хлор-7-цианоиндол-1-карбоксилата (700 мг, 1,96 ммоль), $[1,1'$ -бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (15\8 мг, 0,21 ммоль) и ацетата калия (312 мг, 3,18 ммоль) в диоксане (10 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~15% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 5-хлор-7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (**B37**) (420 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 403,2 $[M+1]^+$

Промежуточное соединение B38

трет-бутил

3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-

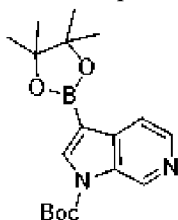
(трифторметил)индол-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B14, описанной выше, с получением трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)индол-1-карбоксилата (**B38**) (340 мг, 42% за 3 этапа) в виде бесцветного твердого вещества из 7-(трифторметил)-1H-индола. МС m/z 413,2 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,15 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,74-7,62 (м, 1H), 7,53-7,43 (м, 1H), 1,60 (с, 9H), 1,33 (с, 12H).

Промежуточное соединение B39

трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилат

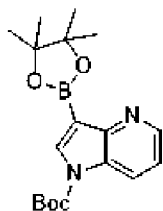


Этап 1: В раствор 3-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридина (1,00 г, 5,08 ммоль) и 4-диметиламинопиридина (0,06 г, 0,51 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли ди(трет-бутил)карбонат (1,66 г, 7,64 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бромпирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (1,40 г, 93%) в виде розового твердого вещества. МС m/z 297,02 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,30 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=5,4$ Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,56 (дд, $J=5,4, 1,2$ Гц, 1H), 1,66 (с, 9H).

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-бромпирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (1,20 г, 4,04 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (0,29 г, 0,40 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли ацетат калия (0,79 г, 8,08 ммоль) и бис(пинаколато)дибор (2,04 г, 8,08 ммоль). Смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 4 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (**B39**) (935 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 345,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B40

трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат

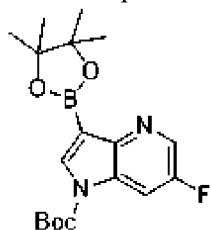


Этап 1: В раствор 3-бром-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (2,00 г, 10,15 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли триэтиламин (3,08 г, 30,45 ммоль), 4-диметиламинопиридин (0,12 г, 1,01 ммоль) и ди(трет-бутил)карбонат (2,66 г, 12,18 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-25% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бромпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (3,00 г, 99%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 297,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В дегазированный раствор трет-бутил 3-бромпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,67 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (342 мг, 1,34 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (49 мг, 0,06 ммоль) и ацетат калия (198 мг, 2,02 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-25% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (**B40**) (85 мг, 36%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 345,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B41

трет-бутил 6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор 6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (1,00 г, 7,34 ммоль) в ТГФ (15 мл) добавляли N-бромсукцинимид (1,30 г, 7,30 ммоль) при 0 °C. Смесь нагревали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0 ~ 80% ЭА в петролейном эфире с получением 3-бром-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (1,5 г, 94%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 216,9 $[M+1]^+$

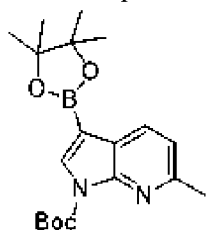
Этап 2: В раствор 3-бром-6-фтор-1H-пирроло[3,2-b]пиридина (1,50 г, 6,97 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (2,10 г, 20,75 ммоль), 4-

диметиламинопиридин (0,12 г, 0,98 ммоль) и ди(трет-бутил)карбонат (2,90 г, 13,29 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0 ~ 20% ЭА в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-6-фторпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (1,60 г, 72%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 316,9 $[M+1]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,53 (дд, $J=2,4$, 1,2 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 1,70 (с, 9H).

Этап 3: Дегазированную смесь трет-бутил 3-бром-6-фторпирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (510 мг, 1,62 ммоль), бис(пинаколато)дибора (888 мг, 3,49 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (0,11 г, 0,16 ммоль) и ацетата калия (706 мг, 7,20 ммоль) в диоксане (15 мл) нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0 ~ 40% ЭА в петролейном эфире с получением трет-бутил 6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[3,2-b]пиридин-1-карбоксилата (**B41**) (410 мг, ~40% чистота, 27%) в виде желтого масла. МС m/z 363,1 $[M+1]^+$

Промежуточное соединение B42

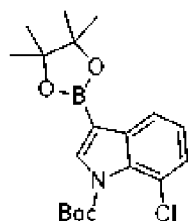
трет-бутил 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B14, описанной выше, с получением трет-бутил 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-b]пиридин-1-карбоксилата (**B42**) (400 мг, 32% за 3 этапа) в виде желтого масла из 6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина. МС m/z 359,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B43

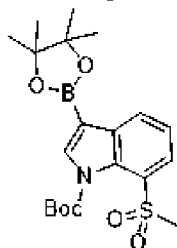
трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B14, описанной выше, с получением трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**B43**) (0,60 г, 30% за 3 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из индол-7-хлора. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (с, 1H), 7,43-7,36 (м, 2H), 7,30-7,27 (м, 1H), 1,61 (с, 9H), 1,25 (с, 12H).

Промежуточное соединение В44

трет-бутил 7-(метилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат



Этап 1: В раствор метилсульфината натрия (7,80 г, 76,41 ммоль) в метилсульфоксиде (50 мл) медленно добавляли раствор о-хлорнитробензола (10,00 г, 63,47 ммоль) в метилсульфоксиде (20 мл) при 80 °С. После перемешивания при 80°С в течение 16 ч, смесь разводили водой. Твердые вещества собирали путем фильтрации, а затем сушили в вакууме с получением 1-метансульфонил-2-нитробензола (12,00 г, 94%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,15-8,04 (м, 2Н), 7,99-7,95 (м, 2Н), 3,49 (с, 3Н).

Этап 2: В раствор 1-метансульфонил-2-нитробензола (3,00 г, 14,91 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) медленно добавляли бром(этилен)магний (50 мл, 50,00 ммоль, 1 М в тетрагидрофуране) при -60 °С. Смесь перемешивали при -60°С в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 7-метансульфонил-1Н-индола (1,60 г, 55%) в виде белого твердого вещества. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,33 (с, 1Н), 7,95 (дт, J=7,8, 1,2 Гц, 1Н), 7,62 (дт, J=7,4, 1,2 Гц, 1Н), 7,48 (т, J=2,8 Гц, 1Н), 7,23 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,67-6,58 (м, 1Н), 3,29 (с, 3Н).

Этап 3: В раствор 7-метансульфонил-1Н-индола (0,80 г, 4,10 ммоль) в тетрагидрофуране (8 мл) добавляли N-бромсукцинимид (0,72 г, 4,08 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-7-метансульфонил-1Н-индола (1,54 г, неочищенный) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 274,0 [M+1]⁺.

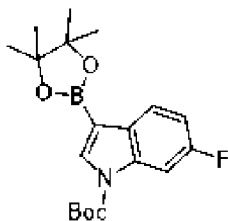
Этап 4: В раствор 3-бром-7-метансульфонил-1Н-индола (1,50 г, 5,62 ммоль) и ди(трет-бутил)карбоната (2,50 г, 11,24 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли триэтиламин (1,00 г, 11,24 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,14 г, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-метансульфонилиндол-1-карбоксилата (1,44 г, 93% за 2 этапа) в виде желтого твердого

вещества. МС m/z 374,0 $[M+1]^+$.

Этап 5: В раствор трет-бутил 3-бром-7-метансульфонилиндол-1-карбоксилата (700 мг, 1,87 ммоль) и бис(пинаколато)дибора (946 мг, 3,74 ммоль) в диоксане (7 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (137 мг, 0,19 ммоль) и ацетат калия (367 мг, 3,74 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-65% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-(метилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**B44**) (520 мг, 82%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 422,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 8,19 (дд, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,87 (тд, $J=8,2$, 1,2 Гц, 1H), 7,53 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 1,63 (с, 9H), 1,33 (с, 12H).

Промежуточное соединение B45

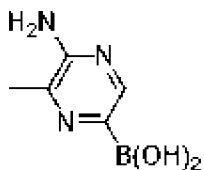
трет-бутил 6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



Следовали процедуре для промежуточного соединения B14, описанной выше, с получением трет-бутил 6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (**B45**) (0,56 г, 38% за 3 этапа) в виде желтого твердого вещества из 6-фтор-1H-индола. МС m/z 362,2 $[M+1]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7,99 (с, 1H), 7,93-7,89 (м, 2H), 7,06-7,01 (м, 1H), 1,68 (с, 9H), 1,39 (с, 12H).

Промежуточное соединение B46

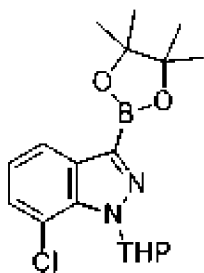
5-амино-6-метилпиразин-2-илбороновая кислота



В раствор 5-бром-3-метилпиразин-2-амин (500 мг, 2,66 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (675 мг, 2,66 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий (122 мг, 0,13 ммоль), ацетат калия (783 мг, 7,98 ммоль) и трициклогексилфосфан (52 мг, 0,19 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-амино-6-метилпиразин-2-илбороновой кислоты (**B46**) (400 мг, неочищенный) в виде светло-желтого масла. МС m/z 154,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B47

7-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол



Этап 1: В смесь 3-хлор-2-фторбензальдегида (10,00 г, 63,07 ммоль) и карбоната калия (9,60 г, 69,39 ммоль) в N, N-диметилформамиде (100 мл) добавляли гидрат гидразина (60 мл, 80% в воде). Смесь нагревали до 120°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-хлор-1Н-индазола (8,00 г, 83%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 152,6 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 7-хлор-1Н-индазола (9,60 г, 62,92 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) добавляли N-бромсукцинимид (11,20 г, 62,92 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-7-хлор-1Н-индазола (8,40 г, неочищенный) в виде коричнево-желтого масла. МС m/z 231,0, 232,0 [M+1]⁺.

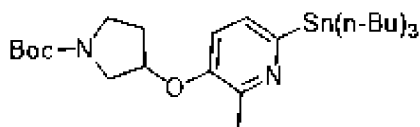
Этап 3: В раствор 3-бром-7-хлор-1Н-индазол (9,00 г, 38,88 ммоль) и п-толуолсульфоновой кислоты моногидрата (338 мг, 1,94 ммоль) в дихлорметане (90 мл) добавляли дигидропиран (4,90 г, 58,32 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-5% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-7-хлор-1-(оксан-2-ил)индазола (6,00 г, 30% за 2 этапа) в виде красного масла. МС m/z 315,1, 317,1 [M+1]⁺.

Этап 4: В раствор 3-бром-7-хлор-1-(оксан-2-ил)индазола (500 мг, 1,58 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли бис(пинаколато)дибор (603 мг, 2,38 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (116 мг, 0,16 ммоль) и ацетат калия (311 мг, 3,17 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 7-хлор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазола (**B47**) (460 мг, 80%) в виде коричневого масла. МС m/z 363,2 [M+1]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, метилсульфоксид-d₆) δ 7,93 (дд, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,52 (дд, J=7,6, 1,0 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,31 (дд, J=10,2, 2,0 Гц, 1H), 3,93-3,91 (м, 1H), 3,77-3,66 (м, 1H), 2,57-2,54 (м, 1H), 2,11-1,99 (м, 2H), 1,78-

1,73 (м, 1H), 1,58-1,56 (м, 2H), 1,36 (с, 12H).

Промежуточное соединение В48

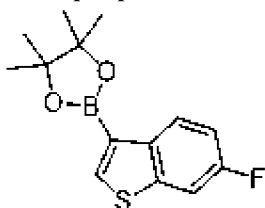
трет-бутил 3-((2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилат



Дегазированную смесь трет-бутил 3-((6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (0,40 г, 1,12 ммоль) и гексабутилдистаннана (1,62 г, 2,80 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия (0) (129 мг, 0,11 ммоль) в диоксане (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10-90% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил 3-((2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (**В48**) (0,30 г, 40%) в виде желтого масла. МС m/z 569,3 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение В49

2-(6-фтор-1-бензотиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан

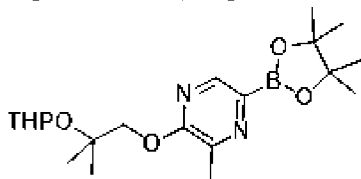


Этап 1: В смесь 3-хлор-6-фтор-1-бензотиофен-2-карбоновой кислоты (800 мг, 3,469 ммоль) в ДМСО (8 мл) добавляли CuI (198 мг, 1,041 ммоль) и ТЭА (184 мг, 1,822 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 120 °C в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 3-хлор-6-фтор-1-бензотиофена (500 мг, 77,24%) в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,06-7,99 (м, 1H), 7,94-7,87 (м, 1H), 7,85-7,77 (м, 1H), 7,48-7,36 (м, 1H).

Этап 2: В смесь 3-хлор-6-фтор-1-бензотиофена (460 мг, 2,465 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (1,25 г, 4,930 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляли KOAc (726 мг, 7,395 ммоль) и Xphos Pd G2 (388 мг, 0,493 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 70 °C в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 2-(6-фтор-1-бензотиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (417 мг, 60,82%) в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,25-8,17 (м, 2H), 7,99-7,92 (м, 1H), 7,37-7,27 (м, 1H), 1,34 (с, 12H).

Промежуточное соединение В50

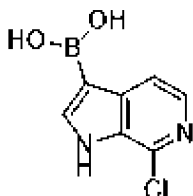
3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразин



В смесь 5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (150 мг, 0,382 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолана (486 мг, 1,912 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли КОАс (76 мг, 0,765 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (28 мг, 0,038 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь непосредственно использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Промежуточное соединение В51

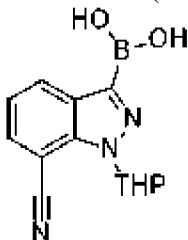
7-хлор-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-илбороновая кислота



В смесь 7-хлор-1Н-пирроло[2,3-с]пиридина (200 мг, 1,311 ммоль) в МТБЭ (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1,3,2-диоксаборолан (666 мг, 2,622 ммоль), бис(1,5-циклооктадиен)диметоксидиридий (17 мг, 0,026 ммоль) и dtbpy (18 мг, 0,066 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Реакцию гасили MeOH при 0°C. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Это приводило к получению 7-хлор-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-илбороновой кислоты (200 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. $\text{MS } m/z$ 197,0 $[\text{M}+1]^+$

Промежуточное соединение В52

7-циано-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновая кислота



Этап 1: В раствор 1Н-индазол-7-карбонитрила (1,0 г, 6,98 ммоль) в ДМФ (10 мл) добавляли NBS (1,8 г, 6,98 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-бром-1Н-индазол-7-

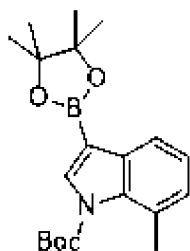
карбонитрила (1,5 г, 96,70%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 221,9 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-бром-1Н-индазол-7-карбонитрила (1,5 г, 6,75 ммоль) в ДХМ (15 мл) добавляли TsOH (60 мг, 0,30 ммоль) и дигидропиран (0,8 г, 10 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-30% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-бром-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (983 мг, 47,53%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 306,0 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 3-бром-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (1,8 г, 5,87 ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли AcOK (1,7 г, 7,04 ммоль), (Bpin)₂ (2,9 г, 2,94 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,4 г, 0,59 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 7-циано-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (765 мг, неочищенный) в виде черного масла. МС m/z 272,2 $[M+1]^+$.

Промежуточное соединение B53

трет-бутил 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат



Этап 1: Смесь 7-метил-1Н-индола (15,0 г, 114,34 ммоль), Вos₂O (27,4 г, 125,78 ммоль), ТЭА (23,1 г, 228,69 ммоль) и ДМАП (1,4 г, 11,43 ммоль) в ДХМ (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Смесь разводили этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата (24,5 г, 92,63%) в виде бесцветного масла. МС m/z 232,1 $[M+1]^+$.

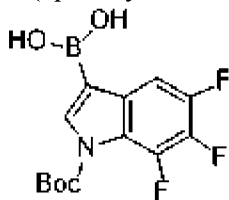
Этап 2: Смесь трет-бутил 7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата (30,0 г, 129,70 ммоль) и NBS (25,4 г, 142,67 ммоль) в ДХМ (300 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-30% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата (26,8 г, 66,61%) в виде желтого масла. МС m/z 310,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор трет-бутил 3-бром-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата (1,7 г, 5,48

ммоль) в диоксане (20 мл) добавляли $(\text{Bpin})_2$ (2,8 г, 10,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, за этим следовало добавление $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (0,4 г, 0,55 ммоль) и AcOK (1,1 г, 10,96 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 80°C в течение 10 ч. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-20% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (516 мг, 26,35%) в виде желтого масла. МС m/z 358,0 $[\text{M}+1]^+$.

Промежуточное соединение B54

1-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7-трифториндол-3-илбороновая кислота



Этап 1: В смесь 1,2,3-трифтор-4-нитробензола (3 г, 16,941 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли бром(этилен)магний (84,7 мл, 84,707 ммоль, 1 моль/л в ТГФ) при -40°C. Смесь перемешивали при -40°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили раствором NH_4Cl . Полученную смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-20% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6,7-трифтор-1H-индола (340 мг, 11,73%) в виде желтого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,89 (с, 1H), 7,54-7,48 (м, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 6,57-6,50 (м, 1H)

Этап 2: В смесь 5,6,7-трифтор-1H-индола (310 мг, 1,812 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли NBS (322 мг, 1,812 ммоль) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к получению 3-бром-5,6,7-трифтор-1H-индола (400 мг, 88,31%) в виде коричневого твердого вещества. ГХМС (ИЭ) $[\text{M}]^+$, 248,9

Этап 3: В смесь 3-бром-5,6,7-трифтор-1H-индола (440 мг, 1,760 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТЭА (356 мг, 3,52 ммоль), ди-трет-бутил дикарбонат (768 мг, 3,52 ммоль) и ДМАП (65 мг, 0,528 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-5,6,7-трифториндол-1-карбоксилата (240 мг, 38,95%) в виде белого твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (с, 1H), 7,46-7,37 (м, 1H), 1,61 (с, 9H).

Этап 4: В смесь трет-бутил 3-бром-5,6,7-трифториндол-1-карбоксилата (100 мг, 0,286 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли 4,4,5,5-тетраметил-2-(тетраметил-1,3,2-

диоксaborолан-2-ил)-1,3,2-диоксaborолан (145 мг, 0,572 ммоль), AcOK (84 мг, 0,858 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (21 мг, 0,029 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Это приводило к получению 1-(трет-бутоксикарбонил)-5,6,7-трифториндол-3-илбороновой кислоты (100 мг, неочищенная) в виде коричневого твердого вещества.

Пример 1:

2-[5-(морфолин-4-ил)-1H-индазол-3-ил]хинолин

Этап 1: В дегазированную смесь 2-бромхинолина (82 мг, 0,39 ммоль) и 4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-индазол-5-ил)морфолина (B1) (163 мг, 0,39 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли карбонат калия (136 мг, 1,00 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) (36 мг, 0,04 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[5-(морфолин-4-ил)-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]хинолина (93 мг, 56%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 415,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 2-[5-(морфолин-4-ил)-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]хинолина (93 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ А) [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 43% В до 59% В за 7 мин] с получением 2-[5-(морфолин-4-ил)-1H-индазол-3-ил]хинолина (47,5 мг, 65%) в виде белого твердого вещества.

Пример 2:

2-[6-(морфолин-4-ил)-1H-индазол-3-ил]хинолин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (способ А) с получением 2-[6-(морфолин-4-ил)-1H-индазол-3-ил]хинолина (49 мг, 35% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 4-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксaborолан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)морфолина (175 мг, 0,42 ммоль).

Пример 3:

N, N-диметил-3-(хинолин-2-ил)-1H-индазол-5-амин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением *N, N*-диметил-3-(хинолин-2-ил)-1H-индазол-5-амин (64,2 мг, 15% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из *N, N*-диметил-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-5-амин (503 мг, 1,35 ммоль).

Пример 4:*N, N-диметил-3-(хинолин-2-ил)-1H-индазол-6-амин*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением *N, N*-диметил-3-(хинолин-2-ил)-1H-индазол-6-амин (71,7 мг, 22% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из *N, N*-диметил-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-6-амин (543 мг, 1,45 ммоль).

Пример 5:*2-(1H-индазол-3-ил)-1,5-нафтиридин*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(1H-индазол-3-ил)-1,5-нафтиридина (65,2 мг, 17% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (500 мг, 1,52 ммоль).

Пример 6*6-(1H-индазол-3-ил)-1H-1,5-нафтиридин-2-он*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 6-(1H-индазол-3-ил)-1H-1,5-нафтиридин-2-она (5,9 мг, 7%) в виде светло-желтого твердого вещества из 6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1H-1,5-нафтиридин-2-она (с этапа 1 примера 7) (100 мг, 0,27 ммоль).

Пример 7*2-(1H-индазол-3-ил)-1,6-нафтиридин*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(1H-индазол-3-ил)-1,6-нафтиридина (64,6 мг, 23% за два этапа) в виде белого твердого вещества из 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (367 мг, 1,11 ммоль).

Пример 8*2-(1H-индазол-3-ил)-1,7-нафтиридин*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 2-(1H-индазол-3-ил)-1,7-нафтиридина (32 мг, 23% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 2-хлор-1,7-нафтиридина (100 мг, 0,60 ммоль).

Пример 9*2-(1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством

препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (18,5 мг, 10% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (100 мг, 0,59 ммоль).

Пример 10

*3-[1-метил-2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазол*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[1-метил-2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазола (20,8 мг, 20% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 6-хлор-1-метил-2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина (70 мг, 0,38 ммоль).

Пример 11

*2-(1Н-индазол-3-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 2-(1Н-индазол-3-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (7,1 мг, 11% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (350 мг, 0,96 ммоль).

Пример 12

2-(1Н-индазол-3-ил)-5-метокси-1,6-нафтиридин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 2-(1Н-индазол-3-ил)-5-метокси-1,6-нафтиридина (27,9 мг, 38% за 2 этапа) в виде коричневого твердого вещества из 5-метокси-1,6-нафтиридин-2-ила трифторметансульфоната (80 мг, 0,26 ммоль).

Пример 13

*5,6-дифтор-3-[1-метил-2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазол*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5,6-дифтор-3-[1-метил-2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазола (24,6 мг, 21% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (207 мг, 0,56 ммоль).

Пример 14

3-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)циннолин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)циннолина (33,2 мг, 23% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (209 мг, 0,57 ммоль).

Пример 15

2-(1Н-индазол-3-ил)-6-метил-1,5-нафтиридин

Этап 1: В дегазированную смесь 6-хлор-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (750 мг, 4,16 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (В5)

(2000 мг, 6,09 ммоль) и карбоната калия (1700 мг, 12,31 ммоль) в смеси диоксан (30 мл)/вода (3 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (304 мг, 0,41 ммоль). Смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1H-1,5-нафтиридин-2-она (500 мг, 34%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS m/z 347,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1H-1,5-нафтиридин-2-она (300 мг, 0,86 ммоль) и пиридина (136 мг, 1,72 ммоль) в дихлорметане (10,00 мл) медленно добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (359 мг, 1,27 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили водой при 0 °C. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридин-2-ил трифторметансульфоната (200 мг, 48%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS m/z 479,1 [M+1]⁺.

Этап 3: В смесь 6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридин-2-ила трифторметансульфоната (150 мг, 0,31 ммоль), карбоната калия (120 мг, 0,9 ммоль) и метилбороновой кислоты (38 мг, 0,60 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (36 мг, 0,031 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 90°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-метил-6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридина (60 мг, 55%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS m/z 345,2 [M+1]⁺.

Этап 4: В раствор 2-метил-6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридина (60 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (3 мл) каплями добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали бикарбонатом натрия до pH 7. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 37% В до 53% В за 7 мин] с получением 2-(1H-индазол-3-ил)-6-метил-1,5-нафтиридина (22,9 мг, 50%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 16*2-(1H-индазол-3-ил)-6-метокси-1,5-нафтиридин*

Этап 1: В смесь 6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1H-1,5-нафтиридин-2-она (380 мг, 1,10 ммоль) и карбонат серебра (303 мг, 1,10 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) каплями добавляли йодметан (311 мг, 2,20 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 50°С в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-метокси-6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридина (100 мг, 25%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 361,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 2-метокси-6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридина (100 мг, 0,27 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, а затем концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали, используя бикарбонат натрия, до pH 7. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 66% В за 7 мин] с получением 2-(1H-индазол-3-ил)-6-метокси-1,5-нафтиридина (7,7 мг, 10%) в виде белого твердого вещества.

Пример 17*2-(1H-индазол-3-ил)-6-метокси-1,5-нафтиридин*

Этап 1: Очистка реакционной смеси с этапа 1, описанной в примере 7, также дала 1-метил-6-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридин-2-он (40 мг, 10%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 361,1 [M+1]⁺.

Этап 2: Следовали процедуре, описанной для этапа 2 примера 7, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 46% В до 76% В за 7 мин] с получением 6-(1H-индазол-3-ил)-1-метил-1,5-нафтиридин-2-она (6,6 мг, 21%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 18*2-(1H-индазол-3-ил)-6-метил-1,6-нафтиридин-5(6H)-он*

Этап 1: В раствор метил 6-хлор-2-метилникотината (1000 мг, 5,38 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) добавляли 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (В5) (2600 мг, 8,08 ммоль), карбонат калия (2200 мг, 16,13 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (394 мг, 0,54 ммоль) в атмосфере азота. Смесь нагревали при 100°С в течение 16 ч. Реакционную смесь

концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 2-метил-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)никотината (1800 мг, 95%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 352,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор метил 2-метил-6-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)никотината (1800 мг, 5,11 ммоль) в N, N-диметилформамиде (10 мл) добавляли гидрид натрия (443 мг, 11,07 ммоль, 60% в минеральном масле) при 0 °С. После перемешивания в течение 30 мин в вышеуказанную смесь добавляли 1,3,5-триазин (876 мг, 10,81 ммоль). Полученный раствор нагревали при 100°С в течение 2 ч с перемешиванием. Реакционную смесь гасили ледяной водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои промывали солевым раствором, затем сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6Н-1,6-нафтиридин-5-она (1800 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 347,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6Н-1,6-нафтиридин-5-она (200 мг, неочищенный с этапа 2) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли карбонат серебра (159 мг, 0,57 ммоль). Смесь перемешивали при 55°С в течение 1 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли йодметан (82 мг, 0,58 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом и промывали водой и солевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-метил-2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-1,6-нафтиридин-5(6Н)-она (200 мг, 97% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 361,2 $[M+1]^+$.

Этап 4: В раствор 6-метил-2-(1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-1,6-нафтиридин-5(6Н)-она (100 мг, 0,28 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) [колонок: Xselect CSH OBD колонка 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; градиент: от 24% В до 46% В за 7 мин] с получением 2-(1Н-индазол-3-ил)-6-метил-1,6-нафтиридин-5(6Н)-она (19,8 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

Пример 19

2-(1Н-индазол-3-ил)-5-метил-1,6-нафтиридин

Этап 1: В раствор 2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6Н-1,6-нафтиридин-5-она (с этапа 2 примера 11) (200 мг, 0,57 ммоль) и пиридина (91 мг, 1,15 ммоль) в дихлорметане (5 мл)

медленно добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (244 мг, 0,86 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,6-нафтиридин-5-ил трифторметансульфоната (100 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 479,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В дегазированный раствор 2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,6-нафтиридин-5-ил трифторметансульфоната (100 мг, неочищенный продукт с этапа 1) в диоксане (4 мл) добавляли метилбороновую кислоту (25 мг, 0,41 ммоль), карбонат калия (86 мг, 0,62 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (24 мг, 0,021 ммоль). Смесь перемешивали при 90°С в течение ночи. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метил-2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,6-нафтиридина (50 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 345,2 [M+1]⁺.

Этап 3: В раствор 5-метил-2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,6-нафтиридина (50 мг, неочищенный продукт с этапа 2) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) [колодка: Xselect CSH OBD колонка 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 70% В за 10 мин] с получением 2-(1H-индазол-3-ил)-5-метил-1,6-нафтиридина (7,9 мг, 5% за 3 этапа) в виде белого твердого вещества.

Пример 20

2-(1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин

Этап 1: В смесь 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина (270 мг, 1,60 ммоль) и триэтиламина (486 мг, 4,85 ммоль) в дихлорметане добавляли ди(трет-бутил)карбонат (1200 мг, 5,55 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 60°С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 2-хлор-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (210 мг, 49%) в виде бесцветного масла. МС m/z 269,1 [M+1]⁺.

Этап 2: Дегазированную смесь трет-бутил 2-хлор-6,8-дигидро-5H-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (90 мг, 0,33 ммоль), 1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (101 мг, 0,31 ммоль), [1,1'-

бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия (II) (25 мг, 0,031 ммоль) и карбоната калия (93 мг, 0,67 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл)/вода (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (100 мг, 69%) в виде бесцветного масла. MS m/z 435,3 [M+1]⁺.

Этап 3: В раствор трет-бутил 2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (100 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~50% ацетонитрила в воде с получением 2-(1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина (33,4 мг, 58%) в виде белого твердого вещества.

Пример 21

1-[2-(1Н-индазол-3-ил)-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-7-ил]этанон

Этап 1: В смесь 2-(1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина (118 мг, 0,47 ммоль) и триэтиламина (143 мг, 1,41 ммоль) в дихлорметане добавляли уксусный ангидрид (48 мг, 0,47 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при 0°C в течение 8 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) [колонок: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 37% В до 67% В за 7 мин] с получением 1-[2-(1Н-индазол-3-ил)-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-7-ил]этанона (22,8 мг, 17%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 22

2-(1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-амин

Этап 1: В перемешиваемый раствор трет-бутил N-(2-хлор-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-ил)карбамата (350 мг, 1,23 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (промежуточное соединение В5) (500 мг, 1,52 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладий (II) (100 мг, 0,13 ммоль) и карбонат калия (370 мг, 2,67 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота на протяжении 14 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидрохинолин-5-ил]карбамата (370 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 449,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В перемешиваемый раствор трет-бутил N-[2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-

5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-ил]карбамата (482 мг, 1,07 ммоль) в дихлорметане (15 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (5 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре на протяжении 14 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенной флэш-хроматографии с 10~50% ацетонитрила в воде в течение 50 мин с получением 2-(1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-амин (17,9 мг, 6%) в виде белого твердого вещества.

Пример 23

N-[2-(1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-ил]ацетамид

Этап 1: В раствор 2-(1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-амин (51 мг, 0,19 ммоль) и триэтиламина (42 мг, 0,41 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (19 мг, 0,18 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) [колонок: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 22% В до 57% В за 7 мин] с получением *N*-[2-(1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидрохиолин-5-ил]ацетамида (29,1 мг, 49%) в виде белого твердого вещества.

Пример 24

6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Этап 1: В раствор *6*-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридина (пример 21) (90 мг, 0,31 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (40 мг, 0,63 ммоль), ледяную уксусную кислоту (20 мкл) и формальдегид (0,1 мл, 33% в воде). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 48% В до 76% В за 7 мин] с получением *6*-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридина (6,8 мг, 7%) в виде белого твердого вещества. МС (ИЭР), рассчитанная для (C₁₆H₁₄F₂N₄) [M+1]⁺, 301,1; полученная, 301,1. ¹H ЯМР (300 МГц, метанол-d₄) δ 8,34-8,28 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,71-7,35 (м, 1H), 7,05 (д, J=8,7 Гц, 1H), 3,36-3,29 (м, 2H), 3,06-3,02 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 2H).

Пример 25

1-[6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-2H-1,5-нафтиридин-1-ил]этанол

Этап 1: В раствор 2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (80 мг, 0,28 ммоль) и триэтиламина (56 мг, 0,56 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли уксусный ангидрид (28 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством (**способ С**) препаративной ВЭЖХ [колонок: Xselect CSH

OBD колонка 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 60% В за 10 мин] с получением 1-[6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин-1-ил]этанона (24 мг, 24%) в виде белого твердого вещества.

Пример 26

2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-1,5-нафтиридин

Этап 1: Смесь 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (140 мг, 0,38 ммоль), 2-хлор-1,5-нафтиридина (66 мг, 0,40 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (31 мг, 0,04 ммоль) и карбоната калия (121 мг, 0,87 ммоль) в диоксане (5 мл)/воде (0,2 мл) нагревали при 100°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридина (85 мг, 60%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 367,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридина (85 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в N, N-диметилформамиде (2 мл), а затем подщелачивали гидроксидом натрия (водн., 2 н.) до pH 9. Смесь очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-1,5-нафтиридина (26,1 мг, 39%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 27

4-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-1,5-нафтиридин

Этап 1: Дегазированную смесь 4-хлор-1,5-нафтиридина (60 мг, 0,36 ммоль), 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (140 мг, 0,38 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) (40 мг, 0,03 ммоль) и карбоната калия (146 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (2 мл) нагревали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 4-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридина (130 мг, 97%) в виде желтого сиропа. МС m/z 367,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 4-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-1,5-нафтиридина (130 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме. Смесь растворяли в N, N-диметилформамиде (2 мл) и подщелачивали гидроксидом натрия (2 н., водн.) до pH 9. Смесь очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде с получением 4-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-1,5-нафтиридина (44,8 мг, 44%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 28

2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-6H-1,6-нафтиридин-5-он

Этап 1: Смесь метил 6-хлор-2-метилпиридин-3-карбоксилата (200 мг, 1,08 ммоль), 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (471 мг, 1,29 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (79 мг, 0,10 ммоль) и карбоната калия (298 мг, 2,16 ммоль) в диоксане (10 мл)/воде (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением метил 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксилата (400 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 388,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь метил 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксилата (400 мг, 1,03 ммоль), 1,3,5-триазина (92 мг, 1,13 ммоль) и трет-бутоксид калия (139 мг, 1,24 ммоль) в метилсульфоксиде перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6H-1,6-нафтиридин-5-она (390 мг, 99%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 383,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В смесь 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6H-1,6-нафтиридин-5-она (100 мг, 0,26 ммоль) в дихлорметане добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде в течение 30 мин с получением 2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-6H-1,6-нафтиридин-5-она (5,7 мг, 7%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 29

2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-6-метил-1,6-нафтиридин-5-он

Этап 1: В смесь 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6H-1,6-нафтиридин-5-она (300 мг, 0,78 ммоль) и карбоната серебра (216 мг, 0,78 ммоль) в N, N-диметилформамиде добавляли йодметан (111 мг, 0,78 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6-метил-1,6-нафтиридин-5-она (90 мг, 29%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 397,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6-метил-1,6-нафтиридин-5-она (90 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством

препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм ; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 28% В до 75% В за 7 мин] с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6-метил-1,6-нафтиридин-5-она (39,9 мг, 56%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 30

2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина (90 мг, 35% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (промежуточное соединение В6) (366 мг, 1,01 ммоль).

Пример 31

1-[2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-6-ил]этанон

Этап 1: В смесь 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,6-нафтиридина (60 мг, 0,21 ммоль) и триэтиламина (64 мг, 0,63 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли уксусный ангидрид (21 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 10~60% ацетонитрила в воде в течение 30 мин с получением 1-[2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-7,8-дигидро-5Н-1,6-нафтиридин-6-ил]этанона (17,4 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

Пример 32

2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,7-нафтиридина (14,8 мг, 24% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 2-хлор-6,8-дигидро-5Н-1,7-нафтиридин-7-карбоксилата (промежуточное соединение А8) (56 мг, 0,21 ммоль).

Пример 33

2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-хинолина (3,3 мг, 2% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (промежуточное соединение В6) (241 мг, 0,66 ммоль) и промежуточное соединение А9.

Пример 34

2-(2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6-фторхинолин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол

Очистка реакционной смеси из примера 33, описанной выше, также дала 2-(2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6-фторхинолин-7-ил)-1,3,4-оксадиазол (4,1 мг, 2% за 2 этапа) в

виде белого твердого вещества.

Пример 35

2-(2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)хинолин-5-ил)-1,3,4-оксадиазол

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)хинолин-5-ил)-1,3,4-оксадиазола (1,5 мг, 2% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (промежуточное соединение В6) (190 мг, 0,52 ммоль) и промежуточное соединение А10.

Пример 36

1-(6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2Н)-ил)-2-гидроксиэтан-1-он

Этап 1: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (300 мг, 1,06 ммоль) в диоксане (5 мл)/вода (0,1 мл) добавляли 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин (180 мг, 1,07 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (71 мг, 0,10 ммоль) и карбонат калия (460 мг, 3,33 ммоль) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (220 мг, 55%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 371,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (150 мг, 0,40 ммоль) и триэтиламина (131 мг, 1,30 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли (бензилокси)ацетилхлорид (156 мг, 0,80 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(бензилокси)-1-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин-1-ил]этанона (200 мг, 57%) в виде желтого масла. МС m/z 519,2 [M+1]⁺.

Этап 3: В раствор 2-(бензилокси)-1-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин-1-ил]этанона (90 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в метаноле (2 мл). Затем в вышеуказанную смесь добавляли Pd/C (20 мг, 10%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~30% ацетонитрила в воде с получением 21-(6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-1,5-

нафтиридин-1(2Н)-ил)-2-гидроксиэтан-1-она (3 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

Пример 37

1-(6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2Н)-ил)-2-метоксиэтан-1-он

Этап 1: В раствор 6-(5,6-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,5-нафтиридина (60 мг, 0,16 ммоль) и триэтиламина (49 мг, 0,48 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 2-метоксиацетил хлорид (21 мг, 0,19 ммоль) при 0 °С. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(6-(5,6-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2Н)-ил)-2-метоксиэтан-1-она (70 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 443,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 1-(6-(5,6-дифтор-1-(тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2Н)-ил)-2-метоксиэтан-1-она (70 мг, неочищенный с этапа 1) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали бикарбонатом натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~30% ацетонитрила в воде в течение 30 мин с получением 1-(6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-1,5-нафтиридин-1(2Н)-ил)-2-метоксиэтан-1-она (27 мг, 47% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества.

Пример 38

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-N-метил-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин-1-карбоксамид

Этап 1: В раствор 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (60 мг, 0,16 ммоль) в пиридине (1 мл) добавляли 2,5-диоксопирролидин-1-ил N-метилкарбамат (42 мг, 0,24 ммоль). Смесь перемешивали при 50°С в течение 24 ч. Реакционную смесь разводили этилацетатом и промывали HCl (водн., 1 н.). Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-N-метил-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин-1-карбоксамида (65 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 428,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-N-метил-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин-1-карбоксамида (60 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали бикарбонатом натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном.

Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 33% В до 49% В за 7 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-N-метил-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин-1-карбоксамид (7,2 мг, 13% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества.

Пример 39

*5,6-дифтор-3-[5Н,6Н,8Н-тирано[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индазол*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~80% ацетонитрила в воде с получением 2-(2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)хинолин-5-ил)-1,3,4-оксадиазола (47,3 мг, 45% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (130 мг, 0,35 ммоль).

Пример 40

*2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-7,8-дигидро-5Н-тирано[4,3-*b*]пиридин*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-7,8-дигидро-5Н-пирано[4,3-*b*]пиридина (19 мг, 11% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (257 мг, 0,71 ммоль).

Пример 41

*2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (2 мг, 3% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (130 мг, 0,36 ммоль).

Пример 42

*2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-6-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (24,9 мг, 20% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 2-хлор-6-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (80 мг, 0,43 ммоль).

Пример 43

2-(5-фтор-7-метил-1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5-фтор-7-метил-

1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (22,4 мг, 12% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 5-фтор-7-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (230 мг, 0,82 ммоль).

Пример 44

2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-6-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-6-фтор-5-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)хинолина (9,8 мг, 9% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 5-фтор-6-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (120 мг, 0,09 ммоль).

Пример 45

2-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Следовали процедуре из примера 1, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(6-фтор-5-метил-1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (14,3 мг, 12% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из 6-фтор-5-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,36 ммоль).

Пример 46

2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Этап 1: В раствор 6-хлор-4-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2H-1,5-нафтиридины (300 мг, 0,89 ммоль), 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (251 мг, 0,89 ммоль) и карбоната калия (246 мг, 1,78 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (103 мг, 0,09 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-4-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2H-1,5-нафтиридина (400 мг, 83%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 539,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-4-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2H-1,5-нафтиридина (400 мг, 0,74 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 16 ч, смесь концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в этаноле (2 мл). Затем добавляли HCl (8 мл, конц.). Смесь нагревали до 80 °C и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% метанола в дихлорметане. Продукт дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 48% В до 59% В за 7 мин] с получением 2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-

ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (35 мг, 26%) в виде белого твердого вещества.

Пример 47

(8S)-2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Рацемат 2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (35 мг) очищали посредством хиральной препаративной ВЭЖХ [колонок: CHIRAL ART Cellulose-SB, 2*25 см, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (8 ммоль/л аммиак в метаноле)-ВЭЖХ, подвижная фаза В: этанол-ВЭЖХ; скорость потока: 20 мл/мин; градиент: от 15% В до 15% В за 15 мин, RT1: 11,413 мин; RT2: 13,314 мин] с получением *(8S)-2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина* (8,4 мг) в виде грязно-белого твердого вещества. Присвоение стереохимии является предположительным.

Пример 48

(8R)-2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Очистка рацемата 2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина посредством хиральной препаративной ВЭЖХ, описанной выше, также дала *(8R)-2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин* (10,5 мг) в виде светло-желтого твердого вещества с большим временем удержания. Присвоение стереохимии является предположительным.

Пример 49

6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин

Следовали процедуре из **примера 46**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 40~60% ацетонитрила в воде с получением *6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-4-метил-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридина* (18,1 мг, 34%) в виде грязно-белого твердого вещества из 6-хлор-4-метил-1-(4-метилбензолсульфонил)-3,4-дигидро-2H-1,7-нафтиридина (80 мг, 0,24 ммоль).

Пример 50

2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8,8-диметил-6,7-дигидро-5H-1,5-нафтиридин

Следовали процедуре из **примера 46**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде с получением *2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-8,8-диметил-6,7-дигидро-5H-1,5-нафтиридина* (24,7 мг, 22% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из 6-хлор-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,5-нафтиридина (120 мг, 0,34 ммоль).

Пример 51

2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-7-метил-6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Этап 1: В раствор 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (50 мг, 0,16 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновую кислоту (56 мг, 0,19 ммоль), карбонат

калия (68 мг, 0,49 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (12 мг, 0,02 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~35% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (62 мг, 74%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 505,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (62 мг, 0,12 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (50 мкл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8 и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% до 46% за 7 мин] с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-7-метил-6Н,7Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (7,1 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.

Пример 52

2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-7,7-диметил-6Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Следовали процедуре из **примера 51**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-7,7-диметил-6Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (16,8 мг, 12% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-она (130 мг, 0,41 ммоль).

Пример 53

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин (11,1 мг, 30% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (61 мг, 0,17 ммоль).

Пример 54

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-этилпиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5% ~ 40% ацетонитрила в воде с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-этилпиридин-3-амин (30,2 мг, 33% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 6-хлор-2-этилпиридин-3-амин (60 мг, 0,38 ммоль).

Пример 55

*5,6-дифтор-3-[5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил]-1Н-индазол*

Этап 1: В раствор 2-хлорпиридо[3,2-*d*]пиримидина (120 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновую кислоту (245 мг, 0,87 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (53 мг, 0,07 ммоль) и карбонат калия (300 мг, 2,17 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~20% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[пиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил]индазола (250 мг, 93%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 368,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[пиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил]индазола (200 мг, 0,54 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли PtO₂ (50 мг, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил]индазола (80 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 372,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил]индазола (80 мг, неочищенный с этапа 2) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка, XBridge Prep OBD C18 колонка, 30 * 150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и метанол (от 60% до 80% за 7 мин)] с получением 5,6-дифтор-3-[5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[3,2-*d*]пиримидин-2-ил]-1Н-индазола (13,5 мг, 8% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 56

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридин

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридина (60,1 мг, 23% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 6-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-1,7-нафтиридина (180 мг, 1,06 ммоль).

Пример 57

3-(1Н-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Этап 1: Смесь 1-бензил-7-бром-3,4-дигидро-2Н-1,5-нафтиридин (100 мг, 0,33 ммоль), 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (130 мг, 0,39 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (24 мг, 0,03 ммоль) и карбоната калия (91 мг, 0,66 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при

пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 1-бензил-7-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-3,4-дигидро-2H-1,5-нафтиридина (120 мг, 85%) в виде коричневого масла. МС m/z 425,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 1-бензил-7-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-3,4-дигидро-2H-1,5-нафтиридина (120 мг, 0,28 ммоль) в дихлорметане (10 мл) медленно добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в метаноле. Затем в раствор добавляли Pd/C (12 мг, 0,12 ммоль, 10%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, фильтрационный осадок промывали метанолом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 19*150 мм, 5 мкм 13 нм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 25 мл/мин; Градиент: от 50% В до 77% В за 8 мин] с получением 3-(1H-индазол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (7,9 мг, 11%) в виде белого твердого вещества.

Пример 58

5,6-дифтор-3-[5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил]-1H-индазол

Этап 1: В раствор 2-хлорпиридо[2,3-b]пиразина (88 мг, 0,53 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (39 мг, 0,05 ммоль), 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновую кислоту (150 мг, 0,53 ммоль) и карбонат калия (147 мг, 1,06 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил]индазола (100 мг, 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 368,3 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил]индазола (100 мг, 0,27 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли PtO₂ (10 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил]индазола (90 мг, 89%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 372,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[5H,6H,7H,8H-пиридо[2,3-b]пиразин-2-ил]индазола (90 мг, 0,02 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл) при 0 °C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои

промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: Xselect CSH OBD колонка 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 24% В до 54% В за 7 мин] с получением 5,6-дифтор-3-[5Н,6Н,7Н,8Н-пиридо[2,3-б]пиразин-2-ил]-1Н-индазола (22,2 мг, 31%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 59

2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (44,8 мг, 26% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 2-хлор-4-метил-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (100 мг, 0,35 ммоль).

Пример 60

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-4,4-диметил-2,3-дигидро-1Н-1,7-нафтиридин

Этап 1: Смесь 6-хлор-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,7-нафтиридина (50 мг, 0,14 ммоль), 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (47 мг, 0,16 ммоль), метансульфонато-2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2'-4' -6'-три-*i*-пропил-1,1'-бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)-палладия (II) (10 мг, 0,01 ммоль) и ортофосфата трикалия (96 мг, 0,45 ммоль) в диоксане (2 мл)/воде (0,2 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,7-нафтиридина (90 мг, ~80% чистота, 92%) в виде бесцветного сиропа. МС m/z 553,3 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,7-нафтиридина (90 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли HCl (конц.) (5 мл). Смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч, а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~60% ацетонитрила в воде с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-4,4-диметил-2,3-дигидро-1Н-1,7-нафтиридина (6 мг, 11%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 61

3-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-индазол

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1Н-индазола (19,9 мг, 7% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (246 мг, 1,00 ммоль).

Пример 62

3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-индазол

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-индазола (56,4 мг, 25%) в виде белого твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (246 мг, 1,00 ммоль).

Пример 63

3-(7-фторхиолин-2-ил)-1H-индазол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~30% ацетонитрила в воде с получением 3-(7-фторхиолин-2-ил)-1H-индазол-7-карбонитрила (16,3 мг, 17% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (110 мг, 0,31 ммоль).

Пример 64

3-[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1H-индазол

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, с получением неочищенного продукта (500 мг) в виде 2,2,2-трифторацетата из трет-бутил 4-(6-хлорпиридин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (500 мг, 1,68 ммоль). ~100 мг неочищенного продукта разводили водой и подщелачивали бикарбонатом натрия. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~30% ацетонитрила в воде с получением 3-[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1H-индазола (16,0 мг, 15% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 65

3-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-индазол

В раствор 3-[5-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1H-индазола 2,2,2-трифторацетата (200 мг, 0,72 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (90 мг, 1,43 ммоль) и формальдегид (1 мл, 33% в воде). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 5-35% ацетонитрила в воде с получением 3-(5-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил)-1H-индазола (17,6 мг, 8%) в виде коричневого твердого вещества.

Пример 66

3-[4-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1H-индазол

Этап 1: В раствор трет-бутил 4-(2-хлорпиридин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (400 мг, 1,34 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (1 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (98 мг, 0,13 ммоль), карбонат калия (557 мг, 4,03 ммоль) и 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол (529 мг, 1,61 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали

посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 4-[2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (520 мг, 84%) в виде желтого масла. МС m/z 464,3 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 4-[2-[1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоксилата (300 мг, 0,65 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 13% В до 43% В за 8 мин] с получением продукта 3-[4-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1Н-индазола (23 мг, 12%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 67

3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1Н-индазол

В раствор 3-[4-(пиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1Н-индазола (**пример 66**) (80 мг, 0,29 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли цианоборгидрид натрия (36 мг, 0,57 ммоль) и формальдегид (0,2 мл, 33% в воде). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 18% В до 48% В за 7 мин] с получением продукта 3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1Н-индазола (17,9 мг, 21%) в виде белого твердого вещества.

Пример 68

3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1Н-индазола формиат

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 3-[6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-2-ил]-1Н-индазола формиата (69,6 мг, 44% за 2 этапа) в виде зеленого твердого вещества из 1-(6-хлорпиридин-2-ил)-4-метилпиперазина (200 мг, 0,95 ммоль).

Пример 69

5,6-дифтор-3-[1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазол

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 5,6-дифтор-3-[1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазола (7,8 мг, 5% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 6-хлор-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина (91 мг, 0,53 ммоль).

Пример 70*5,6-дифтор-3-[3-метил-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазол*

Этап 1: Дегазированную смесь 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (150 мг, 0,53 ммоль), 6-хлор-3-метил-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазина (94 мг, 0,51 ммоль), 1,1'-бис (ди-трет-бутилфосфино)-ферроценпалладия дихлорида (36 мг, 0,05 ммоль) и карбоната калия (152 мг, 1,10 ммоль) в диоксане (5 мл)/вода (0,5 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-3-[3-метил-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1-(оксан-2-ил)индазола (85 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 387,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 5,6-дифтор-3-[3-метил-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1-(оксан-2-ил)индазола (85 мг, 50% чистота, 0,11 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 мМ бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 32% В до 55% В за 8 мин] с получением 5,6-дифтор-3-[3-метил-1Н,2Н,3Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазола (4,0 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.

Пример 71*3-[7,7-диметил-5Н,6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-5,6-дифтор-1Н-индазол*

Этап 1: Дегазированную смесь 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметил-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (120 мг, 0,37 ммоль), 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (112 мг, 0,39 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (31 мг, 0,04 ммоль) и карбоната калия (107 мг, 0,77 ммоль) в диоксане (5 мл)/воде (0,5 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Смесь очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметил-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (85 мг, 43%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 519,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 2-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметилпирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (65 мг, 0,12 ммоль) и боргидрида натрия (26 мг, 0,68 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли эфирный комплекс трифторида бора (91 мг, 0,64 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 50°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5,6-дифтор-3-[6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметил-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)индазола (70 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. МС m/z 505,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: Раствор 5,6-дифтор-3-[6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметил-5Н-

пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)индазола (65 мг, 0,12 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл) нагревали до рефлюкса в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония+0,1% NH₃·H₂O), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% В до 55% В за 8 мин] с получением 3-[7,7-диметил-5Н,6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-5,6-дифтор-1Н-индазола (13,6 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.

Пример 72

2-[6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)пиридин-3-ил]пропан-2-ол

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-[6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)пиридин-3-ил]пропан-2-ола (40,1 мг, 36% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 2-(6-хлорпиридин-3-ил)пропан-2-ола (61 мг, 0,36 ммоль).

Пример 73

2-[5-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)пиридин-2-ил]пропан-2-ол

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25% до 50% за 8 мин] с получением 2-[5-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)пиридин-2-ил]пропан-2-ола (40,6 мг, 37% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (104 мг, 0,37 ммоль).

Пример 74

*6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин*

Этап 1: Смесь 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,36 ммоль), 6-хлор-2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазина (36 мг, 0,21 ммоль), ортофосфата трикалия (151 мг, 0,71 ммоль) и метансульфонато 2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-*i*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) (32 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)-3-[2Н,3Н,4Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил]индазола (35 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества. MS *m/z* 373,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (35 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм;

подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 48% В за 8 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,4-дигидро-2Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазина (11,2 мг, 40%) в виде белого твердого вещества.

Пример 75

*5,6-дифтор-3-[4-метил-2Н,3Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазол*

Этап 1: Смесь 6-хлор-4-метил-2Н,3Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазина (100 мг, 0,54 ммоль), 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (183 мг, 0,65 ммоль), RuPhos Palladacycle Gen.3 (45 мг, 0,05 ммоль) и ортофосфата трикалия (230 мг, 1,08 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-3-[4-метил-2Н,3Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1-(оксан-2-ил)индазола (200 мг, 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. MS *m/z* 387,3 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь 5,6-дифтор-3-[4-метил-2Н,3Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1-(оксан-2-ил)индазола (200 мг, 0,52 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5,6-дифтор-3-[4-метил-2Н,3Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазола (50,9 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

Пример 76

*5,6-дифтор-3-[4-изопропил-2Н,3Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазол*

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5,6-дифтор-3-[4-изопропил-2Н,3Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-6-ил]-1Н-индазола (60,9 мг, 35% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 6-хлор-4-изопропил-2Н,3Н-пиридо[3,2-*b*][1,4]оксазина (100 мг, 0,47 ммоль).

Пример 77

2-(1Н-индазол-3-ил)-8,8-диметил-6,7-дигидро-5Н-1,5-нафтиридин

Следовали процедуре из **примера 46**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(1Н-индазол-3-ил)-8,8-диметил-6,7-дигидро-5Н-1,5-нафтиридина (6,4 мг, 8% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 6-хлор-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,5-нафтиридина (100 мг, 0,29 ммоль).

Пример 78

2-(5-фтор-1Н-индазол-3-ил)-8,8-диметил-6,7-дигидро-5Н-1,5-нафтиридин

Следовали процедуре из **примера 46**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 2-(5-фтор-1Н-

индазол-3-ил)-8,8-диметил-6,7-дигидро-5Н-1,5-нафтиридина (9,2 мг, 4% за 2 этапа) в виде желто-зеленого твердого вещества из 6-хлор-4,4-диметил-1-(4-метилбензолсульфонил)-2,3-дигидро-1,5-нафтиридина (151 мг, 0,43 ммоль).

Пример 79

этил 2-(7-метил-1Н-индазол-3-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением этил 2-(7-метил-1Н-индазол-3-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилата (16,1 мг, 11% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 7-метил-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,46 ммоль).

Пример 80

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-8-метил-3,4-дигидро-1Н-1,5-нафтиридин-2-он

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 40~60% ацетонитрила в воде с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-8-метил-3,4-дигидро-1Н-1,5-нафтиридин-2-она (19,8 мг, 10% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (115 мг, 0,41 ммоль).

Пример 81

2-(5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Следовали процедуре из **примера 75**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5-фенил-1Н-пиразол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (5,4 мг, 1% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 2-(оксан-2-ил)-5-фенилпиразол-3-илбороновой кислоты (480 мг, 1,76 ммоль).

Пример 82

2-(4,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-4,5-диметилпиразол-3-илбороновой кислоты (110 мг, 0,46 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин (69 мг, 0,41 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33 мг, 0,04 ммоль) и карбонат калия (190 мг, 1,38 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Prep Phenyl OBD колонка, 19 * 100 мм 5 мкм 13 нм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 18% В до 37% В за 8 мин] с получением продукта 2-(4,5-диметил-1Н-пиразол-3-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (8,3 мг, 8%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 83

3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]тиразол

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2-ил)-1,4,6,7-тетрагидропирано[4,3-с]пиразола (35,5 мг, 17% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)-гексагидро-2Н-пирано[4,3-с]пиразол-3-илбороновой кислоты.

Пример 84

2-[5-(пиридин-2-ил)-1Н-тиразол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-[5-(пиридин-2-ил)-1Н-пиразол-3-ил]-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (7,0 мг, 6% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 2-[1-[(4-метоксифенил)метил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразол-3-ил]пиридина (150 мг, 0,38 ммоль).

Пример 85

3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрил

В раствор 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (700 мг, 1,98 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 2-хлор-1,5-нафтиридин (391 мг, 2,38 ммоль), карбонат калия (822 мг, 5,95 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладий (II) (145 мг, 0,20 ммоль). Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~30% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (250 мг, 35%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 86

(3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1Н-индазол-7-ил)метанамин

Этап 1: В смесь 3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (**примера 85**) (100 мг, 0,28 ммоль) и аммиака (2 мл, 7 М в метаноле) добавляли Ni Ренея (50 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 1-[3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазол-7-ил]метанамина (100 мг, 98%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 360,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 1-[3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазол-7-ил]метанамина (70 мг, 0,20 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(1,5-

нафтиридин-2-ил)-1H-индазол-7-ил)метанамина (10,9 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

Пример 87

N-((3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1H-индазол-7-ил)метил)пропан-2-амин

В раствор 1-[3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1H-индазол-7-ил]метанамина (**примера 86**) (50 мг, 0,18 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли ледяную уксусную кислоту (0,1 мл), триацетоборгидрид натрия (77 мг, 0,36 ммоль) и ацетон (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~40% ацетонитрила в воде с получением *N-((3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1H-индазол-7-ил)метил)пропан-2-амина* (6,9 мг, 12%) в виде белого твердого вещества.

Пример 88

6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-2-изопропилпиридин-3-амин

Этап 1: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (200 мг, 0,71 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли трет-бутил *N*-[6-хлор-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил]карбамат (191 мг, 0,71 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (56 мг, 0,07 ммоль) и ортофосфат трикалия (301 мг, 1,42 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил *N*-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил]карбамата (170 мг, 51%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 471,3 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил *N*-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-(проп-1-ен-2-ил)пиридин-3-ил]карбамата (160 мг, 0,34 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли Pd/C (4 мг, 10%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением трет-бутил *N*-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-изопропилпиридин-3-ил]карбамата (110 мг, неочищенный) в виде белого твердого вещества. MS m/z 473,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор трет-бутил *N*-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-изопропилпиридин-3-ил]карбамата (110 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 38% В до 57% В за 8 мин] с

получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-изопропилпиридин-3-амин (3 мг, 3%) в виде белого твердого вещества.

Пример 89

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-изопропоксипиридин-3-амин

Этап 1: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (150 мг, 0,53 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли 6-хлор-2-изопропокси-3-нитропиридин (115 мг, 0,53 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (39 мг, 0,05 ммоль) и карбонат калия (147 мг, 1,06 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 6 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-3-(6-изопропокси-5-нитропиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазола (141 мг, 63%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 419,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 5,6-дифтор-3-(6-изопропокси-5-нитропиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазола (179 мг, 0,43 ммоль) в метаноле (10 мл, 0,09 ммоль) добавляли Pd/C (20 мг, 10%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-изопропоксипиридин-3-амин (122 мг, 73%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 389,2 [M+1]⁺.

Этап 3: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-изопропоксипиридин-3-амин (80 мг, 0,21 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 40% В до 72% В за 8 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-изопропоксипиридин-3-амин (11,6 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

Пример 90

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-этоксипиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 89**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-этоксипиридин-3-амин (7 мг, 4% за 3 этапа) в виде белого твердого вещества из 6-хлор-2-этокси-3-нитропиридина (108 мг, 0,53 ммоль).

Пример 91

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метоксипиридин-3-амин

Этап 1: В раствор 6-хлор-2-метокси-3-нитропиридина (500 мг, 0,27 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли Pd/C (50 мг, 10%). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере водорода. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали в вакууме с получением 6-хлор-2-метоксипиридин-3-амин (312 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 159,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (150 мг, 0,53 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли 6-хлор-2-метоксипиридин-3-амин (84 мг, 0,53 ммоль), ортофосфат трикалия (226 мг, 1,06 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (45 мг, 0,05 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь нагревали до 100°C и перемешивали в течение 10 ч. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метоксипиридин-3-амин (80 мг, 41%) в виде серого твердого вещества. МС m/z 361,2 [M+1]⁺.

Этап 3: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метоксипиридин-3-амин (80 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,7 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде. Продукт дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 33% В до 65% В за 8 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метоксипиридин-3-амин (11,5 мг, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 92

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-(трифторметил)пиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 27**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-(трифтор-метил)пиридин-3-амин (36,5 мг, 32% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,36 ммоль).

Пример 93

2-хлор-6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)пиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 27**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-хлор-6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)пиридин-3-амин (9 мг, 13% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (200 мг, 0,71 ммоль).

Пример 94

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-N,2-диметилпиридин-3-амин

Этап 1: В раствор 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (200 мг, 0,71 ммоль) в диоксане (4 мл) и воде (0,4 мл) добавляли трет-бутил N-(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)карбамат (204 мг, 0,71 ммоль), 1,1'-бис (ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (46 мг, 0,071 ммоль) и карбонат калия (196 мг, 1,42 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100°C и перемешивали в

течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-ил]карбамата (252 мг, 79%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 445,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил N-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,23 ммоль) в N, N-диметилформамиде (2 мл) добавляли гидрид натрия (13 мг, 0,39 ммоль, 60% в минеральном масле). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин, за этим следовало добавление йодметана (48 мг, 0,38 ммоль) при 0 °C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил N-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-ил]-N-метилкарбамата (80 мг, 77%) в виде бесцветного масла. МС m/z 459,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор трет-бутил N-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-ил]-N- метилкарбамата (80 мг, 0,17 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) [колонка: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 55% В за 8 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-N,2-диметилпиридин-3-амин (10,8 мг, 22%) в виде белого твердого вещества.

Пример 95

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-N-этил-2-метилпиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 94**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-N-этил-2-метилпиридин-3-амин (19,8 мг, 30% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил N-[6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-ил]карбамата (100 мг, 0,23 ммоль).

Пример 96

N-[6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил]ацетамид

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением N-[6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метил-пиридин-3-ил]ацетамида (7,9 мг, 14% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из N-(6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)ацетамида (157 мг, 0,85 ммоль).

Пример 97

N-[6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил]-N-метилацетамид

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт

очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением N-[6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-2-метил-пиридин-3-ил]-N-метилацетамида (19,8 мг, 11% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из N-(6-хлор-2-метилпиридин-3-ил)-N-метилацетамида (126 мг, 0,63 ммоль).

Пример 98

6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-N, N,2-триметилпиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-N, N,2-триметилпиридин-3-амина (54,5 мг, 30% за 2 этапа) в виде светло-коричневого твердого вещества из 6-бром-N, N,2-триметилпиридин-3-амина (114 мг, 0,53 ммоль).

Пример 99

5,6-дифтор-3-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)-1H-индазол

Этап 1: В раствор 6-бром-3-метокси-2-метилпиридина (71 мг, 0,35 ммоль) и 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,35 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (28 мг, 0,03 ммоль) и ортофосфат трикалия (150 мг, 0,70 ммоль). Смесь нагревали до 100°C в атмосфере азота в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением 5,6-дифтор-3-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазола (70 мг, 55%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 360,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 5,6-дифтор-3-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)-1-(оксан-2-ил)индазола (70 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 40% до 65% за 8 мин] с получением 5,6-дифтор-3-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)-1H-индазола (33,4 мг, 62%) в виде белого твердого вещества.

Пример 100

6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-N,2-диметилпиридин-3-карбоксамид

Этап 1: В смесь 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,35 ммоль), 6-хлор-2-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (61 мг, 0,35 ммоль) и карбоната калия (98 мг, 0,71 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (25 мг, 0,04 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100 °C в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-

метилпиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 75%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 374,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,26 ммоль), триэтиламина (81 мг, 0,80 ммоль) и метиламина (2 М в тетрагидрофуране) (0,3 мл) в дихлорметане (3 мл) добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (340 мг, 0,53 ммоль, 50% в этилацетате). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-N,2-диметилпиридин-3-карбоксамида (60 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 387,2 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-N,2-диметилпиридин-3-карбоксамида (60 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 45% В за 8 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-N,2-диметилпиридин-3-карбоксамида (25,8 мг, 54%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 101

6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метилпиридин-3-карбоксамид

Этап 1: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (из примера 98) (40 мг, 0,10 ммоль), хлорида аммония (29 мг, 0,53 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (31 мг, 0,16 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазола (22 мг, 0,16 ммоль) в N, N-диметилформамиде (5 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (7 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разводили водой и экстрагировали ЭА. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамида (35 мг, неочищенный) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 373,3 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоксамида (60 мг, 0,16 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 22% В до 45% В за 8 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2-метилпиридин-3-карбоксамида (14,2 мг, 30%) в виде белого твердого вещества.

Пример 102

6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-N, N,2-триметилпиридин-3-карбоксамид

Этап 1: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-2-метилпиридин-3-карбоновой кислоты (40 мг, 0,10 ммоль), О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N, N-тетраметилуридия гексафторфосфата (61 мг, 0,16 ммоль) и диметиламина гидрохлорида (26 мг, 0,32 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли ДИЭА (69 мг, 0,53 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-N, N,2-триметилпиридин-3-карбоксамида (25 мг, 58%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 401,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 6-[5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-N, N,2-триметилпиридин-3-карбоксамида (25 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 24% В до 53% В за 8 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-N, N,2-триметилпиридин-3-карбоксамида (15,2 мг, 76%) в виде белого твердого вещества.

Пример 103

6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-2-метилпиридин-3-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 6-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-2-метилпиридин-3-карбонитрила (14,1 мг, 15% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,35 ммоль).

Пример 104

2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-6,7-диметил-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(5,6-дифтор-1H-индазол-3-ил)-6,7-диметил-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (32,6 мг, 24% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из 2-хлор-6,7-диметил-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (86 мг, 0,43 ммоль).

Пример 105

2-(5,6-дифтор-1-метилиндазол-3-ил)-7-метил-6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Этап 1: Дегазированную смесь 5,6-дифтор-1-метилиндазол-3-илбороновой кислоты (80 мг, 0,37 ммоль), 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (122 мг, 0,40 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (31 мг, 0,041 ммоль)

и ортофосфата трикалия (160 мг, 0,75 ммоль) в диоксане (2 мл)/воде (0,2 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(5,6-дифтор-1-метил-индазол-3-ил)-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (60 мг, 36%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 435,1 [M+1]⁺.

Этап 2: Смесь 2-(5,6-дифтор-1-метилиндазол-3-ил)-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (60 мг, 0,13 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) нагревали до рефлюкса в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25% В до 53% В за 8 мин] с получением 2-(5,6-дифтор-1-метилиндазол-3-ил)-7-метил-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (6,6 мг, 15%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 106

*2-(5,6-дифториндазол-1-ил)-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Дегазированную смесь 5,6-дифтор-1Н-индазола (70 мг, 0,45 ммоль), 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)-метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (136 мг, 0,45 ммоль), метансульфонато-2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-*i*-пропил-1,1'-бифенил(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)-палладия (II) (47 мг, 0,052 ммоль), 2-(дициклогексилфосфино)-3,6-диметокси-2'-4'-6'-три-*i*-пропил-1,1'-бифенила (22 мг, 0,041 ммоль) и карбоната цезия (310 мг, 0,95 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 90°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~70% этилацетата в петролейном эфире с получением 2-(5,6-дифториндазол-1-ил)-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (110 мг, 57%) в виде белого твердого вещества.

Пример 107

*2-(5,6-дифториндазол-1-ил)-7-метил-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Смесь 2-(5,6-дифториндазол-1-ил)-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (80 мг, 0,19 ммоль) и трифторметансульфоновой кислоты (0,5 мл) в трифторуксусной кислоте (2 мл) перемешивали до 60°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с этилацетатом и гексаном (1/10) с получением 2-(5,6-дифториндазол-1-ил)-7-метил-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (9,2 мг, 16%) в виде серого твердого вещества.

Пример 108

*2-(5,6-дифтор-1,3-бензодиазол-1-ил)-7-метил-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Этап 1: Дегазированную смесь 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (150 мг, 0,49 ммоль), 4,5-дифторбензол-1,2-диамина (108 мг, 0,75 ммоль), трис(дибензилиден-ацетон)дипалладия (54 мг, 0,059 ммоль), 9,9-диметил-4,5-

бис(дифенилфосфино)ксантен (58 мг, 0,10 ммоль) и карбоната цезия (342 мг, 1,05 ммоль) в диоксане (5 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~5% метанола в дихлорметане с получением 2-[(2-амино-4,5-дифторфенил)амино]-6-[(4-метоксифенил)-метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (240 мг, 93%) в виде коричневого сиропа. МС m/z 411,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 2-[(2-амино-4,5-дифторфенил)амино]-6-[(4-метоксифенил)-метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (220 мг, 0,53 ммоль) и триметилортоформиата (171 мг, 1,63 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли п-толуолсульфоновой кислоты моногидрат (12 мг, 0,07 ммоль). Смесь нагревали до рефлюкса в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток растирали со смесью петролейный эфир/этилацетат (10/1) с получением 2-(5,6-дифтор-1,3-бензодиазол-1-ил)-6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (120 мг, 53%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 421,1 $[M+1]^+$.

Этап 3: В раствор 2-(5,6-дифтор-1,3-бензодиазол-1-ил)-6-[(4-метоксифенил)-метил]-7-метил-7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (120 мг, 0,28 ммоль) в трифторуксусной кислоте (5 мл) добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0,2 мл). Смесь нагревали до рефлюкса в течение 7 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~55% ацетонитрила в воде (10 ммоль/л бикарбоната аммония) с получением 2-(5,6-дифтор-1,3-бензодиазол-1-ил)-7-метил-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (5,7 мг, 6%) в виде белого твердого вещества.

Пример 109

5-(1Н-индазол-3-ил)-3-метилизоиндолин-1-он

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 5-(1Н-индазол-3-ил)-3-метилизоиндолин-1-она (45,3 мг, 38% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5-бром-3-метил-2,3-дигидроизоиндол-1-она (100 мг, 0,44 ммоль).

Пример 110

5-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,3-диметил-2Н-изоиндол-1-он

Следовали процедуре из **примера 105**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~50% ацетонитрила в воде с получением 5-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-3,3-диметил-2Н-изоиндол-1-она (4,5 мг, 6% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (49 мг, 0,12 ммоль).

Пример 111

6-фтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-индазол

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 6-фтор-3-(5-фторпиридин-2-ил)-1Н-индазола (12,7 мг, 26% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества

из 6-фтор-1-(оксан-2-ил) индазол-3-илбороновой кислоты (180 мг, 0,68 ммоль).

Пример 112

*5-фтор-2-[1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридин*

Следовали процедуре из **примера 75**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5-фтор-2-[1Н-пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридина (4,5 мг, 1% за 2 этапа) в виде светло-розового твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)пиразоло[4,3-*b*]пиридин-3-илбороновой кислоты (500 мг, 2,02 ммоль).

Пример 113

*3-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин*

Следовали процедуре из **примера 105**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-(4-фторфенил)-1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридина (80,3 мг, 18% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-илбороновой кислоты (500 мг, 2,02 ммоль).

Пример 114

*2-(1Н-индазол-3-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 2-(1Н-индазол-3-ил)-6Н,7Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (7,1 мг, 4% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индазола (304 мг, 0,93 ммоль).

Пример 115

*6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-2,3-дигидро-1Н-пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазин 4,4-диоксид*

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 6-(5,6-дифтор-1Н-индазол-3-ил)-1Н,2Н,3Н-4-лямбда6-пиридо[2,3-*b*][1,4]тиазин-4,4-диона (10,9 мг, 4% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (148 мг, 0,53 ммоль).

Пример 116

*5-фтор-2-[1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]пиридин*

Следовали процедуре из **примера 105**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5-фтор-2-[1Н-пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]пиридина (19,4 мг, 24% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 1-(оксан-2-ил)пиразоло[3,4-*b*]пиридин-3-илбороновой кислоты.

Пример 117

2-(1Н-индазол-3-ил)хинолин

Следовали процедуре из **примера 1**, описанной выше, а неочищенный продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5-50% ацетонитрила в воде с получением 2-(1Н-индазол-3-ил)хинолина (42,3 мг, 35% за 2 этапа)

в виде светло-коричневого твердого вещества из 2-бромхинолина (100 мг, 0,48 ммоль).

Пример 118

3-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-индол

Этап 1: В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)индол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) добавляли 2-хлор-5-(трифторметил)пиридин (83 мг, 0,4 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (28 мг, 0,04 ммоль) и карбонат калия (156 мг, 1,13 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]индол-1-карбоксилата (128 мг, 92%) в виде коричневого твердого вещества. MS m/z 363,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]индол-1-карбоксилата (128 мг, 0,35 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток разводили водой и подщелачивали NaHCO_3 . Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) [колонка, XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил, скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 48% В до 71% за 7 мин] с получением 3-[5-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-индола (38,8 мг, 41%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 119

3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-индол

Следовали процедуре из **примера 118**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-индола (69,3 мг, 86% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 1-(трет-бутоксикарбонил)индол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,38 ммоль).

Пример 120

3-(7-фторхинолин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Смесь трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль), 2-бром-7-фторхинолина (37 мг, 0,16 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (20 мг, 0,03 ммоль) и карбоната калия (75 мг, 0,55 ммоль) в диоксане (5 мл)/воде (0,5 мл) перемешивали до 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток напрямую очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) [колонка: XBridge Prep OBD C18 колонка,

30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 50% В до 70% В за 8 мин] с получением 3-(7-фторхинолин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (7,9 мг, 17%) в виде белого твердого вещества.

Пример 121

3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Смесь трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (300 мг, 0,81 ммоль), 2-хлор-5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридина (82 мг, 0,48 ммоль), (2-дициклогексил-фосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфоната (68 мг, 0,08 ммоль) и ортофосфата трикалия (346 мг, 1,62 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разводили этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток напрямую очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) [колонок: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 32% В до 60% В за 8 мин] с получением 3-(5,6,7,8-тетрагидро-1,5-нафтиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (28 мг, 12%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 122

2-(5,6-дифтор-1Н-индол-3-ил)-7,7-диметил-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

Этап 1: Дегазированную смесь трет-бутил 5,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (90 мг, 0,23 ммоль), 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметилпирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (70 мг, 0,22 ммоль), (2-дициклогексил-фосфино-2',6'-диизопропокси-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) метансульфоната (22 мг, 0,03 ммоль), ортофосфата трикалия (107 мг, 0,50 ммоль) в диоксане (5 мл)/вода (0,2 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~40% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 5,6-дифтор-3-[6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметил-5-оксопирроло-[3,4-*b*]пиридин-2-ил]индол-1-карбоксилата (65 мг, 51%) в виде желтого масла. МС *m/z* 534,3 [M+1]⁺.

Этап 2: Смесь трет-бутил 5,6-дифтор-3-[6-[(4-метоксифенил)метил]-7,7-диметил-5-оксопирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]индол-1-карбоксилата (65 мг, 0,12 ммоль) в трифторуксусной кислоте (2 мл)/трифторметансульфоновой кислоте (0,20 мл) нагревали при рефлюксе в течение 24 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) [колонок: YMC-Actus Triart C18, 30*250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония+0,1% гидроксид аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 35% В до 55% В за 8 мин] с получением 2-(5,6-дифтор-1Н-индол-3-ил)-7,7-диметил-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (10,5 мг, 27%) в виде белого твердого вещества.

Пример 123*этил 2-(7-метил-1H-индол-3-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат*

Следовали процедуре из **примера 118**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением этил 2-(7-метил-1H-индол-3-ил)-1,3-оксазол-4-карбоксилата (13,6 мг, 17% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата.

Пример 124*6-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин*

Этап 1: В смесь 1-(трет-бутоксикарбонил)-5,6-дифториндол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль), 6-хлор-2-метилпиридин-3-амин (48 мг, 0,34 ммоль) и ортофосфата трикалия (143 мг, 0,67 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (27 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ со смесью петролейный эфир/этилацетат (1:1) с получением трет-бутил 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-5,6-дифториндол-1-карбоксилата (50 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 360,0 [M+1]⁺.

Этап 1: В раствор трет-бутил 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-5,6-дифториндол-1-карбоксилата (50 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 55% В за 8 мин] с получением 6-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин (14,7 мг, 40%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 125*3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил*

Дегазированную смесь трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (500 мг, 0,81 ммоль), 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (154 мг, 0,82 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (56 мг, 0,074 ммоль) и ортофосфата трикалия (357 мг, 1,68 ммоль) в диоксане (5 мл)/воде (0,5 мл) нагревали до 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире, а затем дополнительно очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (66,5 мг, 32%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 126*5-фтор-2-[1H-тирроло[2,3-b]тиридин-3-ил]тиридин*

Этап 1: Смесь трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-

ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (100 мг, 0,29 ммоль), 2-бром-5-фторпиридина (31 мг, 0,17 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2'-4' -6'-три-*i*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладия (II) метансульфоната (26 мг, 0,029 ммоль) и ортофосфата трикалия (123 мг, 0,58 ммоль) в диоксане (2 мл)/воде (0,2 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(5-фторпиридин-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (37 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 314,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-(5-фторпиридин-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (37 мг, 0,11 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония+0,1% гидроксид аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 50 мл/мин; градиент: от 40% В до 65% В за 8 мин] с получением 5-фтор-2-[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридина (5,2 мг, 20%) в виде белого твердого вещества.

Пример 127

3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 126**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(5-фторпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (11,4 мг, 17%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль).

Пример 128

*5-циклопропил-2-[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридин*

Следовали процедуре из **примера 126**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 5-циклопропил-2-[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридина (6,4 мг, 4% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,58 ммоль).

Пример 129

*5-(оксетан-3-ил)-2-[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридин*

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ B**) с получением 5-(оксетан-3-ил)-2-[1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридина (7,7 мг, 3%) в виде светло-желтого твердого вещества из 2-хлор-5-(оксетан-3-ил)пиридина (150 мг, 0,88 ммоль).

Пример 130

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-5-фтор-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством

препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-5-фтор-1Н-индол-7-карбонитрила (10,1 мг, 14%) в виде светло-желтого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль).

Пример 131

5-фтор-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5-фтор-3-(5-фтор-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (15,3 мг, 21%) в виде светло-желтого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль).

Пример 132

3-(5-аминотиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5-40% ацетонитрила в воде с получением 3-(5-аминопиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (3,1 мг, 8%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль).

Пример 133

3-(6-метилтиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5-50% ацетонитрила в воде с получением 3-(6-метилпиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (8,1 мг, 11%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль).

Пример 134

*2-метил-6-[1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил]пиридин-3-амин*

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-метил-6-[1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил]пиридин-3-амин (19,6 мг, 5% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата (470 мг, 1,36 ммоль).

Пример 135

*2-метил-6-[1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридин-3-амин*

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-метил-6-[1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]пиридин-3-амин (6,7 мг, 5%) в виде светло-желтого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,58 ммоль).

Пример 136

2-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)-7-метил-6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Этап 1: Дегазированную смесь трет-бутил 5,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (140 мг, 0,37 ммоль), 2-хлор-6-[(4-метоксифенил)-метил]-7-метил-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (108 мг, 0,35 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (28 мг, 0,037 ммоль) и ортофосфата трикалия (162 мг, 0,76 ммоль) в диоксане (3 мл)/воде (0,2 мл) нагревали до 100°C и перемешивали в течение 4 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 5,6-дифтор-3-[6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]индол-1-карбоксилата (40 мг, 20%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 520,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь трет-бутил 5,6-дифтор-3-[6-[(4-метоксифенил)метил]-7-метил-5-оксо-7H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]индол-1-карбоксилата (70 мг, 0,13 ммоль) и трифторуксусной кислоты (5 мл)/трифторметансульфоновой кислоты (0,5 мл) нагревали до рефлюкса в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подкисляли насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~60% ацетонитрила в воде с получением 2-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)-7-метил-6H,7H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (30,3 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.

Пример 137

3-(5-амино-6-хлорпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 3-(5-амино-6-хлорпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (4,2 мг, 5%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль).

Пример 138

3-(5-амино-4-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 3-(5-амино-4-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (10,8 мг, 5%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (300 мг, 0,81 ммоль).

Пример 139

3-(5-амино-6-циклопропилпиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 3-(5-амино-6-циклопропилпиридин-2-ил)-

1Н-индол-7-карбонитрила (10 мг, 6% за 2 этапа) в виде коричневого твердого вещества из трет-бутил N-(6-хлор-2-циклопропилпиридин-3-ил)карбамата (150 мг, 0,54 ммоль).

Пример 140

2-метил-6-(7-метил-1Н-индол-3-ил)пиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 10-70% ацетонитрила в воде с получением 2-метил-6-(7-метил-1Н-индол-3-ил)пиридин-3-амин (6,4 мг, 8% за 2 этапа) в виде светло-зеленого твердого вещества из трет-бутил 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,28 ммоль).

Пример 141

6-(7-фтор-1Н-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 6-(7-фтор-1Н-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин (64 мг, 45% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,55 ммоль).

Пример 142

6-(7-циклопропил-1Н-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин

Этап 1: В раствор 7-циклопропил-1Н-индола (500 мг, 3,18 ммоль), ди(трет-бутил)карбоната (1100 мг, 5,04 ммоль) и триэтиламина (965 мг, 9,55 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (39 мг, 0,29 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 7-циклопропилиндол-1-карбоксилата (750 мг, 91%) в виде бесцветного масла. MS m/z 258,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь трет-бутил 7-циклопропилиндол-1-карбоксилата (600 мг, 2,33 ммоль) и N-бромсукцинимид (415 мг, 2,33 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при 40°C в течение 2 ч. Остаток разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-бром-7-циклопропилиндол-1-карбоксилата (600 мг, 76%) в виде бесцветного масла. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,91 (с, 1H), 7,38-7,32 (м, 1H), 7,31-7,25 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 2,45-2,40 (м, 1H) 1,61 (с, 9H), 0,89-0,79 (м, 2H), 0,52-0,48 (м, 2H).

Этап 3: В дегазированный раствор трет-бутил 3-бром-7-циклопропилиндол-1-карбоксилата (200 мг, 0,59 ммоль), 2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-амин (307 мг, 0,77 ммоль) и фторида цезия (271 мг, 1,78 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (42 мг, 0,06 ммоль) в атмосфере азота.

Полученный раствор нагревали до 100°C и перемешивали в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-7-циклопропилиндол-1-карбоксилата (120 мг, 55%) в виде грязно-белого твердого вещества. МС m/z 364,2 $[M+1]^+$.

Этап 4: В раствор трет-бутил 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-7-циклопропилиндол-1-карбоксилата (120 мг, 0,3 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Остаток подщелачивали, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, до pH 8. Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) [колонок: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония+0,1% гидроксид аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 55% В за 8 мин] с получением 6-(7-циклопропил-1H-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин (30,2 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 143

5-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)-3,3-диметилизоиндолин-1-он

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ C**) с получением 5-(5,6-дифтор-1H-индол-3-ил)-3,3-диметилизоиндолин-1-он (34,2 мг, 47% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 6-бром-1,1-диметил-3-оксоизоиндол-2-карбоксилата (80 мг, 0,23 ммоль).

Пример 144

2-метил-6-[7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-3-ил]пиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 30-70% ацетонитрила в воде с получением 2-метил-6-[7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1H-индол-3-ил]пиридин-3-амин (17,2 мг, 24% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из 7-(1,3,4-оксадиазол-2-ил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-3-илбороновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль).

Пример 145

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-N-метил-1H-индол-7-карбоксамид

Этап 1: В раствор 7-(метилкарбамоил)-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-3-илбороновой кислоты (120 мг, 0,34 ммоль), 6-бром-2-метилпиридин-3-амин (52 мг, 0,28 ммоль) и карбоната калия (78 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (32 мг, 0,02 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ТСХ с 50% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-N-метил-1-[[2-(триметилсилил)этокси]метил]индол-7-карбоксамида (100 мг, 70%) в виде коричневого

твёрдого вещества. МС m/z 411,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-N-метил-1-[[2-(триметилсилил)-этокси]-метил]индол-7-карбоксамида (80 мг, 0,19 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 30-80% ацетонитрила в воде с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-N-метил-1H-индол-7-карбоксамида (14,9 мг, 24%) в виде грязно-белого твёрдого вещества.

Пример 146

3-[6-метил-5-(метиламино)пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-метил-5-(метиламино)пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (8,2 мг, 11%) в виде светло-желтого твёрдого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль).

Пример 147

3-[5-(этиламино)-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(этиламино)-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (6,3 мг, 11%) в виде белого твёрдого вещества из 6-хлор-N-этил-2-метилпиридин-3-амин (19 мг, 0,11 ммоль).

Пример 148

3-[5-(диметиламино)-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(диметиламино)-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (12,9 мг, 8%) в виде белого твёрдого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,54 ммоль).

Пример 149

3-(5-амино-6-метилпиазин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-амино-6-метилпиазин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (17,8 мг, 13%) в виде светло-желтого твёрдого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,54 ммоль).

Пример 150

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-метил-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 145**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-метил-1H-индол-7-карбонитрила (12,3 мг, 9%) в виде грязно-белого твёрдого вещества из

трет-бутил 7-циано-6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,52 ммоль).

Пример 151

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-хлор-1Н-индол-7-карбонитрила (22,1 мг, 27% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 6-хлор-7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,24 ммоль).

Пример 152

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-5-метил-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-5-метил-1Н-индол-7-карбонитрила (22,7 мг, 12%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,52 ммоль).

Пример 153

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-5-хлор-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-5-хлор-1Н-индол-7-карбонитрила (17,0 мг, 12%) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 5-хлор-7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,49 ммоль).

Пример 154

1-[5-фтор-3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1Н-индол-7-ил]метанамин 2,2,2-трифторацетат

Этап 1: Дегазированную смесь трет-бутил 7-циано-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (300 мг, 0,77 ммоль), 2-хлор-1,5-нафтиридина (76 мг, 0,46 ммоль), хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладия (II) (61 мг, 0,07 ммоль) и ортофосфата трикалия (329 мг, 1,55 ммоль) в диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали путем растирания с этилацетатом и гексаном с получением 5-фтор-3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (90 мг, 39%) в виде светло-желтого твердого вещества. МС m/z 289,0 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь трет-бутил 7-циано-5-фтор-3-(1,5-нафтиридин-2-ил)индол-1-карбоксилата (95 мг, 0,24 ммоль) и Ni Ренея (9 мг, 0,48 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода.

Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 75% В за 8 мин] с получением 1-[5-фтор-3-(1,5-нафтиридин-2-ил)-1Н-индол-7-ил]метанамин 2,2,2-трифторацетата (5,4 мг, 7%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 155

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-7-карбонитрил

Этап 1: В раствор трет-бутил 3-бром-7-циано-2-метилиндол-1-карбоксилата (**A47**) (150 мг, 0,44 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли 2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-амин (266 мг, 0,67 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (31 мг, 0,04 ммоль) и фторид цезия (203 мг, 1,34 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100 °С в течение 10 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-7-циано-2-метилиндол-1-карбоксилата (80 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 363,2 $[M+1]^+$

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-7-циано-2-метилиндол-1-карбоксилата (80 мг, 0,22 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали, используя насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, до pH 8. Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 22% В до 45% В за 8 мин] с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-2-метил-1Н-индол-7-карбонитрила (9,5 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

Пример 156

*3-[6,7,7-триметил-5-оксопирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил*

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ C**) с получением 3-[6,7,7-триметил-5-оксопирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (6,1 мг, 8%) в виде желтого твердого вещества из 2-хлор-6,7,7-триметилпирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (**A48**) (50 мг, 0,23 ммоль).

Пример 157

*3-(6-(2-метоксиэтил)-7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил*

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~45% ацетонитрила в воде с получением 3-(6-(2-метоксиэтил)-7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-

b]пиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (30,6 мг, 21%) в виде белого твердого вещества из 2-хлор-6-(2-метоксиэтил)-7,7-диметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A49**) (100 мг, 0,39 ммоль).

Пример 158

3-[7,7-диметил-5-оксо-6-(оксолан-3-ил)пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире, а затем растирали с этилацетатом и гексаном с получением 3-[7,7-диметил-5-оксо-6-(оксолан-3-ил)пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (24,8 мг, 12%) в виде белого твердого вещества из 2-хлор-7,7-диметил-6-(оксолан-3-ил)пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (**A50**) (87 мг, 0,33 ммоль).

Пример 159

2-метил-6-(7-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)пиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой ЖХ с 5-50% ацетонитрила в воде с получением 2-метил-6-(7-(трифторметил)-1H-индол-3-ил)пиридин-3-амин (15 мг, 5% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-индол-1-карбоксилата (340 мг, 0,83 ммоль).

Пример 160

1-[3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-7-ил]этанон

Следовали процедуре из **примера 155**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 1-[3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-7-ил]этанона (41,2 мг, 24% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 7-ацетил-3-броминдол-1-карбоксилата (200 мг, 0,59 ммоль).

Пример 161

3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-6-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ С**) с получением 3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-6-карбонитрила (17,4 мг, 13%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 6-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,54 ммоль).

Пример 162

3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 155**, описанной выше, и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 10-70% ацетонитрила в воде с получением 3-(6-метилпиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбонитрила (22,5 мг, 31%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-бром-5-цианоиндол-1-карбоксилата (100 мг, 0,31 ммоль).

Пример 163

3-[5-[(2-метоксиэтил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством

препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(2-метоксиэтил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (19,9 мг, 15%) в виде светло-желтого твердого вещества из 6-бром-N-(2-метоксиэтил)-2-метилпиридин-3-амин (60 мг, 0,24 ммоль).

Пример 164

3-[6-метил-5-(оксолан-3-иламино)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-[6-метил-5-(оксолан-3-иламино)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (5,4 мг, 4%) в виде белого твердого вещества из 6-бром-2-метил-N-(оксолан-3-ил)пиридин-3-амин (63 мг, 0,24 ммоль).

Пример 165

3-[5-(2-метоксиэтокси)-6-метилпиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(2-метоксиэтокси)-6-метилпиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (24,1 мг, 15%) в виде грязно-белого твердого вещества из 6-бром-3-(2-метоксиэтокси)-2-метилпиридина (128 мг, 0,52 ммоль).

Пример 166

3-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-метокси-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (21,5 мг, 49%) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,48 ммоль).

Пример 167

3-[6-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (13,5 мг, 11%) в виде белого твердого вещества из 2-бром-6-(2-метоксиэтокси)пиридина (57 мг, 0,25 ммоль).

Пример 168

3-[6-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (11,6 мг, 21%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(6-бромпиридин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (45 мг, 0,13 ммоль).

Пример 169

3-[6-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (6,8 мг, 26%) в виде светло-желтого

твёрдого вещества из 2-бром-6-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиридина (63 мг, 0,25 ммоль).

Пример 170

3-[5-амино-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-[5-амино-6-(2-метоксиэтокси)пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (16,9 мг, 13%) в виде желтого твёрдого вещества из 6-хлор-2-(2-метоксиэтокси)пиридин-3-амина (50 мг, 0,25 ммоль).

Пример 171

3-(5-амино-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(5-амино-6-(дифторметокси)пиридин-3-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (25,9 мг, 18% за 2 этапа) в виде белого твёрдого вещества из трет-бутил (5-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил)карбамата (130 мг, 0,44 ммоль).

Пример 172

3-[5-амино-6-(дифторметокси)пирозин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Этап 1: В раствор N-[5-бром-3-(дифторметокси)пирозин-2-ил]ацетамида (115 мг, 0,41 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилат (150 мг, 0,41 ммоль), карбонат калия (113 мг, 0,82 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (33 мг, 0,045 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10% - 70% ацетонитрила в воде за 30 мин с получением трет-бутил 7-циано-3-[6-(дифторметокси)-5-ацетамидопирозин-2-ил]индол-1-карбоксилата (80 мг, 56%) в виде коричневого твёрдого вещества. MS m/z 344,0 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор трет-бутил 7-циано-3-[6-(дифторметокси)-5-ацетамидопирозин-2-ил]индол-1-карбоксилата (80 мг, 0,23 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали гидроксидом натрия (5 мл, 1 M) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10% - 50% ацетонитрила в воде за 30 мин и дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35%

В до 55% В за 8 мин] с получением 3-[5-амино-6-(дифторметокси)пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (7,5 мг, 13%) в виде коричневого твердого вещества.

Пример 173

3-[7-(гидроксиметил)-6,7-диметил-5-оксопирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10% - 70% ацетонитрила в воде за 30 мин с получением 3-[7-(гидроксиметил)-6,7-диметил-5-оксопирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (15,2 мг, 11%) в виде светло-желтого твердого вещества из 2-хлор-7-(гидроксиметил)-6,7-диметилпирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (55 мг, 0,22 ммоль).

Пример 174

3-(пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (13,8 мг, 11%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,54 ммоль).

Пример 175

3-(6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (25,7 мг, 26%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,41 ммоль).

Пример 176

3-(пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (20,9 мг, 23%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,41 ммоль).

Пример 177

3-[6-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-[6-[(2-метоксиэтил)(метил)амино]пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (21,3 мг, 12%) в виде белого твердого вещества из 6-бром-N-(2-метоксиэтил)-N-метилпиразин-2-амин (80 мг, 0,33 ммоль).

Пример 178

3-[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5% - 55% ацетонитрила в воде за 30 мин с получением 3-[6-(азетидин-1-ил)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (16,4

мг, 12,74%) в виде белого твердого вещества из 2-(азетидин-1-ил)-6-бромпиридина (100 мг, 0,47 ммоль).

Пример 179

3-(2-метил-1,3-бензотриазол-6-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(2-метил-1,3-бензотриазол-6-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (7,5 мг, 6%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,41 ммоль).

Пример 180

3-(2-амино-1,3-бензотриазол-6-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ C**) с получением 3-(2-амино-1,3-бензотриазол-6-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (8 мг, 6%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,41 ммоль).

Пример 181

3-[6-метил-5-(пирролидин-3-иламино)пиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[6-метил-5-(пирролидин-3-иламино)пиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (20,0 мг, 11% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,56 ммоль).

Пример 182

3-[6-метил-5-[(1-метилпирролидин-3-ил)амино]пиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 122**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[6-метил-5-[(1-метилпирролидин-3-ил)амино]пиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (14 мг, 7%) в виде грязно-белого твердого вещества из 5-бром-3-метил-N-(1-метилпирролидин-3-ил)пиазин-2-амин (150 мг, 0,56 ммоль).

Пример 183

3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (15,8 мг, 12%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (146 мг, 0,41 ммоль).

Пример 184

3-(7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-b]пиадин-2-ил)-6-фтор-1H-

индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-6-фтор-1Н-индол-7-карбонитрила (18,2 мг, 18%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (50 мг, 0,13 ммоль).

Пример 185

*6-хлор-3-[7,7-диметил-5-оксо-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил*

В раствор трет-бутил 6-хлор-7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,37 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,30 мл) добавляли 2-хлор-7,7-диметил-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он (73 мг, 0,37 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) (43 мг, 0,037 ммоль) и карбонат калия (102 мг, 0,74 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали до 100 °С в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире и дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Prep OBD C18 колонка, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония+0,1% гидроксид аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 55% В за 8 мин] с получением 6-хлор-3-[7,7-диметил-5-оксо-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (9,6 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

Пример 186

3-метил-5-[7-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил]пирразин-2-амин

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-метил-5-[7-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил]пирразин-2-амин (9,6 мг, 11% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,24 ммоль).

Пример 187

*7,7-диметил-2-[7-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил]-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~80% ацетонитрила в воде с получением 7,7-диметил-2-[7-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил]-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (7,2 мг, 6% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,24 ммоль).

Пример 188

*6,7,7-триметил-2-[7-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил]пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~50% ацетонитрила в воде с

получением 6,7,7-триметил-2-[7-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (16,3 мг, 8% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)индол-1-карбоксилата (189 мг, 0,46 ммоль).

Пример 189

N-(2-метоксиэтил)-2-метил-6-[7-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]пиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~70% ацетонитрила в воде с получением *N*-(2-метоксиэтил)-2-метил-6-[7-(трифторметил)-1H-индол-3-ил]пиридин-3-амин (6,4 мг, 7% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,24 ммоль).

Пример 190

3-[5-[(2-гидроксиэтил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(2-гидроксиэтил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (18,1 мг, 22%) в виде светло-желтого твердого вещества из 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]этанола (38 мг, 0,16 ммоль).

Пример 191

2-[[6-(7-циано-1H-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил]амино]-N, N-диметилпропанамид

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 2-[[6-(7-циано-1H-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил]амино]-N, N-диметилпропанамид (17,2 мг, 19%) в виде белого твердого вещества из 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилпропанамид (75 мг, 0,26 ммоль).

Пример 192

3-[5-амино-6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-амино-6-(дифторметокси)пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (16,5 мг, 10% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил N-[6-хлор-2-(дифторметокси)пиридин-3-ил]карбамата (160 мг, 0,54 ммоль).

Пример 193

3-[6-метил-5-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-метил-5-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (11,4 мг, 8% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 5-бром-3-метил-2-[(1-метилпирролидин-3-ил)окси]пиразина (100 мг, 0,37 ммоль).

Пример 194

3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (4 мг, 9%) в виде светло-желтого твердого вещества из 1-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этенона (**A72**) (35 мг, 0,11 ммоль).

Пример 195

3-[5-[(2-метоксипропил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 10-80% ацетонитрила в воде за 30 мин с получением 3-[5-[(2-метокси-пропил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (5,6 мг, 3%) в виде светло-желтого твердого вещества из 6-бром-N-(2-метоксипропил)-2-метилпиридин-3-амина (150 мг, 0,579 ммоль).

Пример 196

3-(5-[[2-(диметиламино)этил]амино]-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат

В смесь 6-бром-N-[2-(диметиламино)этил]-2-метилпиридин-3-амина (100 мг, 0,39 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (142 мг, 0,39 ммоль) и ортофосфата трикалия (164 мг, 0,78 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) добавляли 1,1'-бис (ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (25 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали при 90°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) [колонка: YMC-Actus Triart C18, 30 * 250, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% трифторуксусной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 4% В до 35% В за 7 мин] с получением 3-(5-[[2-(диметиламино)этил]амино]-6-метилпиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (40 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

Пример 197

2-[[6-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил]амино]-N, N-диметилацетамид

В раствор 2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]-N, N-диметилацетамида (100 мг, 0,37 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (149 мг, 0,40 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат калия (102 мг, 0,74 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий (0) (42 мг, 0,04 ммоль). Смесь перемешивали до 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над

безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30*150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15% В до 40% В за 8 мин] с получением 2-[[6-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-ил]амино]-N, N-диметилацетамида (6 мг, 5%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 198

3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил]-7-(трифторметил)-1Н-индол

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил]-7-(трифторметил)-1Н-индола (18,8 мг, 14% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,36 ммоль).

Пример 199

3-[6-метил-5-[(2-оксопирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-метил-5-[(2-оксопирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (10,6 мг, 10%) в виде грязно-белого твердого вещества из 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-2-она (**A76**) (80 мг, 0,30 ммоль).

Пример 200

5-фтор-2-[1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]пиридин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5-фтор-2-[1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]пиридина (29,5 мг, 30% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата.

Пример 201

5-фтор-2-[1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил]пиридин

Следовали процедуре из **примера 5**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 5-фтор-2-[1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил]пиридина (10,3 мг, 30% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[3,2-б]пиридин-1-карбоксилата (70 мг, 0,20 ммоль).

Пример 202

5-фтор-2-[6-фтор-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил]пиридин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ТСХ со смесью петролейный эфир/этилацетат (1/1) с получением 5-фтор-2-[6-фтор-1Н-пирроло[3,2-б]пиридин-3-ил]пиридина (12,3 мг, 12% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из трет-бутил 6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

диоксаборолан-2-ил)пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата (150 мг, 0,41 ммоль).

Пример 203

*3-(4-фторфенил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридин*

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5-50% ацетонитрила в воде с получением 3-(4-фторфенил)-6-метил-1H-пирроло[2,3-*b*]пиридина (31,8 мг, 24% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (200 мг, 0,55 ммоль).

Пример 204

5-фтор-3-(7-фторхинолин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 123**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5-фтор-3-(7-фторхинолин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (27,3 мг, 23%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-5-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,38 ммоль).

Пример 205

*3-(7-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил*

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-(7-метил-5-оксо-6,7-дигидро-5H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (13,5 мг, 5%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (363 мг, 0,99 ммоль).

Пример 206

*3-[7,7-диметил-5-оксо-6H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил*

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-[7,7-диметил-5-оксо-6H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (24,6 мг, 18%) в виде белого твердого вещества из 2-хлор-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (90 мг, 0,45 ммоль).

Пример 207

6-(7-хлор-1H-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 6-(7-хлор-1H-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин (19,7 мг, 10% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,68 ммоль).

Пример 208

6-(7-метансульфонил-1H-индол-3-ил)-2-метилпиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 6-(7-метансульфонил-1H-индол-3-ил)-2-

метилпиридин-3-амина (30,2 мг, 7%) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 7-(метилсульфонил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (470 мг, 1,45 ммоль).

Пример 209

2-хлор-6-(5,6-дифтор-1Н-индол-3-ил)пиридин-3-амин

Следовали процедуре из **примера 124**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 2-хлор-6-(5,6-дифтор-1Н-индол-3-ил)пиридин-3-амина (17,8 мг, 16% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 5,6-дифтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,40 ммоль).

Пример 210

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-фтор-1Н-индол-7-карбонитрил

В дегазированный раствор трет-бутил 3-бром-7-циано-6-фториндол-1-карбоксилата (150 мг, 0,44 ммоль) в толуоле (3 мл) добавляли 2-метил-6-(трибутилстаннил)пиридин-3-амин (193 мг, 0,48 ммоль), бис(трифенилфосфин)палладия (II) хлорид (31 мг, 0,04 ммоль), фторид цезия (202 мг, 1,33 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка, XBridge Prep OBD C18 колонка, 30 * 150 мм 5 мкм; подвижная фаза, вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония) и ацетонитрил (от 30% В до 55% за 7 мин)] с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-фтор-1Н-индол-7-карбонитрила (9,7 мг, 6%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 211

3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-метокси-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 210**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-(5-амино-6-метилпиридин-2-ил)-6-метокси-1Н-индол-7-карбонитрила (5,5 мг, 2%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-бром-7-циано-6-метоксииндол-1-карбоксилата (350 мг, 0,99 ммоль).

Пример 212

7-хлор-3-(6-1-метилпиразин-2-ил)-Н-индол

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 7-хлор-3-(6-1-метилпиразин-2-ил)-Н-индола (16,2 мг, 12%) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,53 ммоль).

Пример 213

3-[6-(азетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-(азетидин-1-ил)пиразин-2-ил]-1Н-

индол-7-карбонитрила (6 мг, 5%) в виде грязно-белого твердого вещества из 2-(азетидин-1-ил)-6-бромпиразина (87 мг, 0,41 ммоль).

Пример 214

3-(5-амино-6-этилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-амино-6-этилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (14,6 мг, 7%) в виде светло-желтого твердого вещества из 5-бром-3-этилпиразин-2-амина (144 мг, 0,71 ммоль).

Пример 215

3-(6-метоксипиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(6-метоксипиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (13 мг, 10%) в виде грязно-белого твердого вещества из 2-бром-6-метоксипиразина (99 мг, 0,52 моль).

Пример 216

2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(6-фтор-1H-индол-3-ил)-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (28,6 мг, 18%) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 6-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,41 ммоль).

Пример 217

2-(7-хлор-1H-индол-3-ил)-6,7,7-триметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(7-хлор-1H-индол-3-ил)-6,7,7-триметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-она (17,2 мг, 10%) в виде желтого твердого вещества из 2-хлор-6,7,7-триметилпирроло[3,4-b]пиридин-5-она (110 мг, 0,52 ммоль).

Пример 218

2-(7-хлор-1H-индол-3-ил)-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-он

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 2-(7-хлор-1H-индол-3-ил)-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (11,5 мг, 7%) в виде грязно-белого твердого вещества из 2-хлор-7,7-диметил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (100 мг, 0,51 ммоль).

Пример 219

3-[5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~70% ацетонитрила в воде с получением 3-[5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (32 мг, 24%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 220

3-[5-[(2-аминоэтил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(2-аминоэтил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (15,2 мг, 15% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из трет-бутил N-[2-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]этил]карбамата (100 мг, 0,30 ммоль).

Пример 221

3-[5-[(1-метоксипропан-2-ил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 125**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-[5-[(1-метоксипропан-2-ил)амино]-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (10,4 мг, 9%) в виде белого твердого вещества из 6-бром-N-(1-метоксипропан-2-ил)-2-метилпиридин-3-амин (94 мг, 0,36 ммоль).

Пример 222

3-(5-(пирролидин-3-илокси)пирразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат

Этап 1: В раствор трет-бутил 3-[(5-бромпирразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,15 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (59 мг, 0,16 ммоль) и карбоната калия (60 мг, 0,44 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) добавляли [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (11 мг, 0,02 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Оставшийся продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~60% ацетонитрила в воде с получением трет-бутил 3-[[5-(7-циано-1H-индол-3-ил)пирразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (63 мг, 53%) в виде бесцветного масла. MS m/z 406,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[[5-(7-циано-1H-индол-3-ил)пирразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,25 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл) при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Смесь экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным сульфатом натрия. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Оставшийся продукт очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 5~60% ацетонитрила в воде с получением 3-(5-(пирролидин-3-илокси)пирразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил 2,2,2-трифторацетата (9,6 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

Пример 223

3-(5-(((1R,2S,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат

Этап 3: Дегазированную смесь трет-бутил (1R,2S,4S)-2-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (100 мг, 0,20 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (76 мг, 0,20 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (15 мг, 0,02 ммоль) и карбоната калия (86 мг, 0,62 ммоль) в диоксане (1 мл) и воде (0,1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (1R,2S,4S)-2-((5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (50 мг, 35%) в виде бесцветного масла. MS m/z 446,2 $[M+1]^+$.

Этап 4: В раствор трет-бутил (1R,2S,4S)-2-((5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-7-карбоксилата (40 мг, 0,09 ммоль) в дихлорметане (0,9 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) [колонка: Xselect CSHOBD колонка 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 40% В за 7 мин] с получением 3-(5-(((1R,2S,4S)-7-азабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (15 мг, 48%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 224

3-(5-((3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) до [колонка: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 30% В до 55% В за 8 мин] с получением 3-(5-((3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (5,3 мг, 17%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (93 мг, 0,25 ммоль).

Пример 225

3-(5-((3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)окси)-3-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Очистка реакционной смеси из **примера 224**, описанной выше, также дала 3-(5-((3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)окси)-3-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил (5,0

мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

Пример 226

3-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-3-иламино)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-3-иламино)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (18,8 мг, 10%) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 3-[[5-бром-3-(дифторметокси)-пиразин-2-ил]амино]пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,24 ммоль).

Пример 227

3-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил 2,2,2-трифторацетат

Этап 1: В раствор трет-бутил N-[1-(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)пирролидин-3-ил]карбамата (200 мг, 0,56 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (206 мг, 0,56 ммоль) в воде (0,5 мл) и диоксан (2,0 мл) добавляли 1,1'-бис (ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорид (41 мг, 0,06 ммоль), ортофосфат трикалия (238 мг, 1,12 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил (1-(5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил)пирролидин-3-ил)карбамата (156 мг, 67%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 419,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор трет-бутил N-[1-[5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]пирролидин-3-ил]карбамата (156 мг, 0,37 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) [колонок: Xselect CSH OBD колонка 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% трифторуксусной кислоты), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин, градиент: от 5% В до 35% В за 7 мин] с получением 3-(5-(3-аминопирролидин-1-ил)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (40,8 мг, 34%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 228

3-(5-(1,3-диметоксипропан-2-иламино)-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) [колонок: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35% до 62% за 7 мин] с получением 3-[5-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)амино]-6-метилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (6,5 мг, 3%) в виде белого твердого вещества из 5-бром-N-(1,3-диметоксипропан-2-ил)-3-метилпиразин-2-амин (180 мг, 0,62 ммоль).

Пример 229

3-(3-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)фенил)-1H-индол-7-карбонитрила формиат

Этап 1: В раствор трет-бутил 3-(4-бром-2-фторфеноксипирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,33 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (123 мг, 0,33 ммоль) в диоксане (1,5 мл) и воде (0,15 мл) добавляли ортофосфат трикалия (141 мг, 0,67 ммоль) и хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (26 мг, 0,03 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[4-(7-циано-1H-индол-3-ил)-2-фторфеноксипирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 57%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 422,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[4-(7-циано-1H-индол-3-ил)-2-фторфеноксипирролидин-1-карбоксилата (157 мг, 0,37 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) [колонок: Xselect CSH OBD колонка 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 10% В до 32% В за 7 мин] с получением 3-(3-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)фенил)-1H-индол-7-карбонитрила формиата (8,6 мг, 6%) в виде светло-желтого твердого вещества.

Пример 230

3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)тиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 229**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (12,1 мг, 20%) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,42 ммоль).

Пример 231

3-(6-метил-5-(пиперидин-4-иламино)тиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) с получением 3-(6-метил-5-(пиперидин-4-иламино)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (62,6 мг, 81%) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 4-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,40 ммоль).

Пример 232

3-(6-метил-5-(пиперидин-3-иламино)тиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) с получением 3-(6-метил-5-(пиперидин-3-иламино)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (14 мг, 38%) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль).

Пример 233

3-(6-метил-5-(пиперидин-4-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) с получением 3-(6-метил-5-(пиперидин-4-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (23,8 мг, 62%) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 4-((5-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,27 ммоль).

Пример 234

3-(6-метил-5-(пиперидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) с получением 3-(6-метил-5-(пиперидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (8,3 мг, 28%) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пиперидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,59 ммоль).

Пример 235

3-(6-(3-гидроксипропил)-7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Этап 1: Дегазированную смесь 6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (150 мг, 0,41 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (165 мг, 0,45 ммоль), карбоната калия (169 мг, 1,22 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (30 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0~90% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (130 мг, 67%) в виде желтого масла. МС m/z 475,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор 3-(6-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (100 мг, 0,21 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) добавляли тетрабутиламмония фторид (61 мг, 0,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-

хроматографии и препаративной ВЭЖХ [колонок: YMC-Actus Triart C18, 30×250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 32% В до 45% В за 8 мин] с получением 3-(6-(3-гидроксипропил)-7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (10,5 мг, 14%) в виде белого твердого вещества.

Пример 236

*3-(6-(4-гидроксибутил)-7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил*

Следовали процедуре из **примера 233**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(6-(4-гидроксибутил)-7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (8,6 мг, 6% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 6-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (150 мг, 0,39 ммоль).

Пример 237

3-(6-хлор-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-хлор-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (22 мг, 12% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(2-хлор-6-йодпиридин-3-илокси)пирролидин-1-карбоксилата (220 мг, 0,58 ммоль).

Пример 238

7-хлор-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил)-1Н-индол

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 7-хлор-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил)-1Н-индола (19,1 мг, 25% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(2-хлор-6-йодпиридин-3-илокси)пирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,34 ммоль).

Пример 239

3-(5-(азетидин-3-илокси)-6-метилпирразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(азетидин-3-илокси)-6-метилпирразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (12,4 мг, 15% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-((5-бром-3-метилпирразин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,58 ммоль).

Пример 240

3-(5-((1-ацетилазетидин-3-ил)окси)-6-метилпирразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством

препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(азетидин-3-илокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (12,4 мг, 15% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)азетидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,58 ммоль).

Пример 241

3-(3-хлор-4-(пирролидин-3-илокси)фенил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(3-хлор-4-(пирролидин-3-илокси)фенил)-1Н-индол-7-карбонитрила (13,3 мг, 12% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4-бром-2-хлорфеноксипирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,53 ммоль).

Пример 242

3-(5-((1-изопропилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Этап 1: Дегазированную смесь трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,84 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (308 мг, 0,84 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия (II) (61 мг, 0,08 ммоль) и карбоната калия (231 мг, 1,68 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-80% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (291 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 420,4 [M+1]⁺.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[[5-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (291 мг, 0,69 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением 3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (220 мг, неочищенный) в виде желтого масла. МС m/z 320,1 [M+1]⁺.

Этап 3: В раствор 3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (100 мг, 0,31 ммоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли триэтиламин до pH 7~8. Затем смесь подкисляли ледяной уксусной кислотой до pH 5~6. За этим следовало добавление ацетона (36 мг, 0,63 ммоль) и триацетоборгидрида натрия (134 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили водой и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония+0,1% гидроксид аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 45% В до 75% В за 8 мин] с получением 3-(5-((1-

изопропилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (28,8 мг, 25% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества.

Пример 243

3-(5-(((3R,4R и 3S,4S)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-(((3R,4R)-4-фторпирролидин-3-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (17,6 мг, 10% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил (3R,4R и 3S,4S)-3-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,53 ммоль).

Пример 244

3-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(6-(дифторметокси)-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (21,8 мг, 8% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 3-((5-бром-3-(дифторметокси)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (140 мг, 0,34 ммоль).

Пример 245

3-(5-(пирролидин-3-илокси)-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-(пирролидин-3-илокси)-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (6,3 мг, 4% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-((5-бром-3-(трифторметил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,49 ммоль).

Пример 246

3-(5-(((1R,5S,6R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**), затем дополнительно очищали посредством препаративной ахиральной СЖХ [колонка: DAICEL DCрак P4VP(02), 30*250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: CO₂, подвижная фаза В: метанол (0,5% 2 М аммиак - метанол)-ВЭЖХ; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: 50% В] с получением 3-[5-[(1R,5S,6R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-илметокси]-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (17,8 мг, 13% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 6-[[5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]метил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоксилата (120 мг, 0,31 ммоль).

Пример 247

3-(5-(((1R,5S,6S)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-ил)метокси)-6-метилпиразин-2-ил)-

1H-индол-7-карбонитрил

Очистка реакционной смеси из **примера 246**, описанной выше, также дала 3-[5-[(1R,5S,6R)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-илметокси]-6-метилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил (13,7 мг, 10% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 248**5-(7-хлор-1-бензофуран-3-ил)-3-метилпиразин-2-амин**

Дегазированную смесь 5-амино-6-метилпиразин-2-илбороновой кислоты (100 мг, 0,65 ммоль), 3-бром-7-хлор-1-бензофурана (151 мг, 0,65 ммоль), [1,1'-бис(дифенилфосфино)-ферроцен]дихлорпалладия (II) (48 мг, 0,07 ммоль) и карбоната калия (181 мг, 1,31 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом и промывали водой. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) [колонок: Sunfire, преп. колонка C18, 30 * 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% муравьиная кислота), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 40% В до 70% В за 8 мин] с получением 5-(7-хлор-1-бензофуран-3-ил)-3-метилпиразин-2-амин (7 мг, 4%) в виде белого твердого вещества.

Пример 249**3-(6-этил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил**

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[6-этил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (12,6 мг, 13% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,28 ммоль).

Пример 250**3-(6-метокси-5-(пирролидин-3-иламино)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил**

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-[6-метокси-5-(пирролидин-3-иламино)пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (6,8 мг, 5% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,40 ммоль).

Пример 251**3-(6-этокси-5-(пирролидин-3-иламино)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила формият**

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ В**) с получением 3-(6-этокси-5-(пирролидин-3-иламино)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила формията (30 мг, 13% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-этоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (131 мг, 0,34 ммоль).

Пример 252

3-(5-(пирролидин-3-илокси)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(пирролидин-3-илокси)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (11,6 мг, 5% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-((6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (180 мг, 0,49 ммоль).

Пример 253

7-хлор-3-(6-этил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1H-индол

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 7-хлор-3-[6-этил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил]-1H-индола (23,6 мг, 17% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,40 ммоль).

Пример 254

7-хлор-3-(3-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)фенил)-1H-индол

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 7-хлор-3-[3-фтор-4-(пирролидин-3-илокси)фенил]-1H-индола (10,9 мг, 10% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4-бром-2-фторфенокси)пирролидин-1-карбоксилата (80 мг, 0,22 ммоль) и трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (84 мг, 0,22 ммоль).

Пример 255

5,6-дифтор-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил)-1H-индазол

Следовали процедуре из **примера 229**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 5,6-дифтор-3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-1H-индазола (20 мг, 6% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (300 мг, 0,84 ммоль), 5,6-дифтор-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (237 мг, 0,84 ммоль).

Пример 256

7-хлор-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил)-1H-индазол

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 7-хлор-3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил]-1H-индазола (13,7 мг, 10% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 7-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазола (158 мг, 0,41 ммоль) и трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (201 мг, 0,56 ммоль).

Пример 257

1-(3-((5-(7-хлор-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-

он

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 1-(3-[[5-(7-хлор-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиазин-2-ил]окси]пирролидин-1-ил)этанона (28,7 мг, 26%) в виде белого твердого вещества из 1-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (150 мг, 0,50 ммоль) и трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (189 мг, 0,50 ммоль).

Пример 258

1-(3-((3-метил-5-(7-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил)пиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-он

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 1-(3-((3-метил-5-(7-(трифторметил)-1Н-индол-3-ил)пиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-она (11,4 мг, 8%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-7-(трифторметил)-1Н-индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,36 ммоль), 1-(3-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-она (131 мг, 0,43 ммоль).

Пример 259

3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-хлорпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-хлорпиазин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (20 мг, 13%) в виде белого твердого вещества из 1-[3-[(5-бром-3-хлорпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (130 мг, 0,41 ммоль) и трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (149 мг, 0,40 ммоль).

Пример 260

3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилтиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилтиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (22,6 мг, 16%) в виде белого твердого вещества из 1-[3-[(6-бром-2-метилтиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (121 мг, 0,40 ммоль) и трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (149 мг, 0,40 ммоль).

Пример 261

3-(5-(1-ацетилпирролидин-3-илокси)-6-хлортиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Смесь 1-[3-[(2-хлор-6-йодтиридин-3-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (157 мг, 0,43 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (158 мг, 0,43 ммоль), ортофосфата трикалия (182 мг, 0,86 ммоль) и 1,1'-бис(ди-трет-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (28 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (2

мл) и воде (0,2 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире и дополнительно очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) [колонка: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония+0,1% гидроксид аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 55% В за 8 мин] с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-хлорпиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (30 мг, 18%) в виде белого твердого вещества.

Пример 262

3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-(трифторметил)пиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (20,5 мг, 10%) в виде белого твердого вещества из 1-(3-((6-хлор-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-она (150 мг, 0,48 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (214 мг, 0,58 ммоль).

Пример 263

N-(2-((5-(7-хлор-1Н-индол-3-ил)-3-метилпирразин-2-ил)окси)этил)-N-метилацетамид

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением N-(2-[[5-(7-хлор-1Н-индол-3-ил)-3-метилпирразин-2-ил]окси]этил)-N-метилацетамида (27,9 мг, 20% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из N-[2-[(5-бром-3-метилпирразин-2-ил)окси]этил]-N-метилацетамида (114 мг, 0,40 ммоль) и трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (149 мг, 0,40 ммоль).

Пример 264

3-(3,3-диметил-1-оксо-2Н-изоиндол-5-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(3,3-диметил-1-оксо-2Н-изоиндол-5-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (32,5 мг, 13%) в виде белого твердого вещества из 5-бром-3,3-диметил-2Н-изоиндол-1-она (200 мг, 0,83 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (307 мг, 0,83 ммоль).

Пример 265

3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)амино]-6-метоксипирразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)амино]-6-метоксипирразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (33,8 мг, 12%) в виде белого твердого

вещества из 1-(3-((5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)-амино)пирролидин-1-ил)этан-1-она (200 мг, 0,64 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (280 мг, 0,76 ммоль).

Пример 266

3-[7-(гидроксиметил)-7-метил-5-оксо-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-[7-(гидроксиметил)-7-метил-5-оксо-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (18,3 мг, 61% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из 2-хлор-7-(гидроксиметил)-7-метил-6H-пирроло[3,4-b]пиридин-5-она (20 мг, 0,094 ммоль).

Пример 267

3-(5-(2-аминоэтокси)-6-этилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[5-(2-аминоэтокси)-6-этилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (9,1 мг, 8% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]этил]карбамата (130 мг, 0,38 ммоль).

Пример 268

3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-этилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-этилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (41,5 мг, 14%) в виде белого твердого вещества из 1-[3-[(5-бром-3-этилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (250 мг, 0,80 ммоль).

Пример 269

3-(5-(1-ацетилпирролидин-3-илокси)-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-(5-(1-ацетилпирролидин-3-илокси)-6-(трифторметил)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (11 мг, 9%) в виде белого твердого вещества из 1-(3-(5-бром-3-(трифторметил)-пиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанона (100 мг, 0,28 ммоль).

Пример 270

3-(1,1-диметил-3-оксо-2,3-дигидро-1H-пирроло[3,4-c]пиридин-6-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[1,1-диметил-3-оксо-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-6-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (30,3 мг, 20%) в виде белого твердого вещества из 6-хлор-1,1-диметил-2H-пирроло[3,4-c]пиридин-3-она (100 мг, 0,51 ммоль).

Пример 271

3-(5,5-диметил-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5,5-диметил-7-оксо-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-3-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (103 мг, 33%) в виде белого твердого вещества из 3-бром-5,5-диметил-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-7-она (250 мг, 1,04 ммоль).

Пример 272

3-(5-[[*(3R,4R* и *3S,4S)*]-1-ацетил-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(5-[[*(3R,4R* и *3S,4S)*]-1-ацетил-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (19,1 мг, 21%) в виде белого твердого вещества из 1-[[*(3R,4R* и *3S,4S)*]-3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]-4-фторпирролидин-1-ил]этанона (75 мг, 0,24 ммоль).

Пример 273

7-хлор-3-(5-((*3R,4R* и *3S,4S)*)-4-фторпирролидин-3-илокси)-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол

Следовали процедуре из **примера 227**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 7-хлор-3-(5-((*3R,4R*)-4-фторпирролидин-3-илокси)-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индола (10,3 мг, 11%) в виде белого твердого вещества из трет-бутил (*3R,4R* и *3S,4S*)-3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,40 ммоль).

Пример 274

3-[5-(3-аминоциклобутокси)-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(3-аминоциклобутокси)-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (20 мг, 19% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил N-[3-[(5-бром-3-метил-пиазин-2-ил)окси]циклобутил]карбамата (150 мг, 0,42 ммоль).

Пример 275

3-(5-(3-аминоциклопентокси)-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 227**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-(3-аминоциклопентокси)-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (31,3 мг, 11% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-(5-бром-3-метилпиазин-2-илокси)циклопентилкарбамата (150 мг, 0,40 ммоль).

Пример 276

1-(3-((5-(7-хлор-1Н-индазол-3-ил)-3-метилпиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-он

Следовали процедуре из **примера 227**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 1-(3-[[5-(7-хлор-1H-индазол-3-ил)-3-метилпиазин-2-ил]окси]пирролидин-1-ил)этанона (36,3 мг, 11% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из 1-[3-[(5-бром-3-метил-пиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этенона (268 мг, 0,89 ммоль).

Пример 277

7-хлор-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиазин-2-ил)-1H-индазол

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 7-хлор-3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиазин-2-ил]-1H-индазол (20,5 мг, 9% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (250 мг, 0,70 ммоль).

Пример 278

3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-метоксипиазин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-метоксипиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (22,4 мг, 11%) в виде белого твердого вещества из 1-[3-[(5-бром-3-метоксипиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (171 мг, 0,54 ммоль).

Пример 279

3-(5-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-метилпиазин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-метилпиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (81,7 мг, 37%) в виде белого твердого вещества из 1-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола (180 мг, 0,69 ммоль).

Пример 280

3-(5-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-6-метоксипиазин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ A**) с получением 3-[5-[(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-метоксипиазин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (19,2 мг, 16%) в виде белого твердого вещества из 1-[(5-бром-3-метоксипиазин-2-ил)амино]-2-метилпропан-2-ола (100 мг, 0,36 ммоль).

Пример 281

3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илтио)пиазин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила гидрохлорид

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством

препаративной ВЭЖХ (**способ Е**) [колонка: Xselect CSH OBD колонка 30 * 150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,05% HCl), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 5% В до 30% В за 8 мин] с получением 3-[6-метил-5-(пирролидин-3-илсульфанил)пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила гидрохлорида (17,9 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)сульфанил]пирролидин-1-карбоксилата (60 мг, 0,16 ммоль).

Пример 282

3-[6-циклопропил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-[6-циклопропил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (13,5 мг, 7% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-хлор-3-циклопропилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,60 ммоль).

Пример 283

3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилтиридин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(2,2-диметилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (21 мг, 18% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (150 мг, 0,35 ммоль).

Пример 284

3-(5-((5,5-диметилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилтиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(5,5-диметилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (34,9 мг, 17% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил 4-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]-2,2-диметилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,52 ммоль).

Пример 285

3-(6-метил-5-((2R,3S и 2S,3R)-2-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ D**) с получением 3-(6-метил-5-((2R,3S и 2S,3R)-2-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (39,6 мг, 18% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил (2R,3S и 2S,3R)-3-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (200 мг, 0,54 ммоль).

Пример 286

3-(5-(2-амино-2-метилпропокси)-6-метилтиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством

препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-(2-амино-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (34,6 мг, 21% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил N-[1-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ил]карбамата (200 мг, 0,49 ммоль).

Пример 287

3-(5-(1-аминопропан-2-илокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-(1-аминопропан-2-илокси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (31,8 мг, 22% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пропил]карбамата (50 мг, 0,14 ммоль).

Пример 288

3-(5-[[(3S)-1-ацетилпирролидин-3-ил]амино]-6-метоксипиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 227**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-[[(3S)-1-ацетилпирролидин-3-ил]амино]-6-метоксипиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (83,1 мг, 23%) в виде белого твердого вещества из 1-[(3S)-3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-ил]этенона (300 мг, 0,95 ммоль).

Пример 289

3-(5-[[(3R)-1-ацетилпирролидин-3-ил]амино]-6-метоксипиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 227**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-[[(3R)-1-ацетилпирролидин-3-ил]амино]-6-метоксипиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (68,3 мг, 22%) в виде белого твердого вещества из 1-[(3R)-3-[(5-бром-3-метоксипиразин-2-ил)амино]пирролидин-1-ил]этанона (250 мг, 0,79 ммоль).

Пример 290

3-(5-(1-ацетилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 227**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (50 мг, 27%) в виде белого твердого вещества из 1-[3-[(5-бромпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (150 мг, 0,52 ммоль).

Пример 291

1-(3-(5-(7-фтор-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанон

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 1-(3-(5-(7-фтор-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанона (19,4 мг, 11%) в виде белого твердого вещества из 1-(3-(5-бром-3-метилпиразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанона (150 мг,

0,50 ммоль).

Пример 292

1-(3-(3-метил-5-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пирразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанон

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 1-(3-(3-метил-5-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пирразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанона (77,8 мг, 46%) в виде белого твердого вещества из 1-(3-(5-бром-3-метилпирразин-2-илокси)пирролидин-1-ил)этанона (150 мг, 0,50 ммоль).

Пример 293

1-(3-(3-метокси-5-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пирразин-2-иламино)пирролидин-1-ил)этанон

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 1-(3-(3-метокси-5-(1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)пирразин-2-иламино)пирролидин-1-ил)этанона (58 мг, 25% за 2 этапа) в виде белого твердого вещества из 1-(3-(5-бром-3-метоксипирразин-2-иламино)пирролидин-1-ил)этанона (200 мг, 0,64 ммоль).

Пример 294

3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)(метил)амино)-6-метоксипирразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ А**) с получением 3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)(метил)амино)-6-метоксипирразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (76,1 мг, 27%) в виде белого твердого вещества из 1-[3-[(5-бром-3-метоксипирразин-2-ил)(метил)амино]пирролидин-1-ил]этанона (242 мг, 0,74 ммоль).

Пример 295

2-(7-фтор-1Н-индол-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

Этап 1: Дегазированную смесь 2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (100 мг, 0,51 ммоль), трет-бутил 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (193 мг, 0,56 ммоль), 1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроценпалладия дихлорида (33 мг, 0,05 ммоль) и ортофосфата трикалия (216 мг, 1,02 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил 3-(7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-7-фтор-1Н-индол-1-карбоксилата (130 мг, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 396,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь 2-(7-фтор-1Н-индол-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (130 мг, 0,33 ммоль) в дихлорметане (0,9 мл) добавляли

трифторуксусную кислоту (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ со следующими условиями: [колонок: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л бикарбоната аммония), подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 33% В до 42% В за 8 мин] с получением 2-(7-фтор-1Н-индол-3-ил)-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (33,3 мг, 22% за два этапа) в виде белого твердого вещества.

Пример 296

7-хлор-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индола 2,2,2-трифторацетат

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) с получением 7-хлор-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индола 2,2,2-трифторацетата (6,9 мг, 6% за 2 этапа) в виде желтого твердого вещества из трет-бутил 7-хлор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (80 мг, 0,21 ммоль).

Пример 297

3-(5-[[*(3R,4S* и *3S,4R)*-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетат

Следовали процедуре из **примера 223**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) с получением 3-(5-[[*(3R,4S* и *3S,4R)*-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (57,1 мг, 36% за 2 этапа) в виде светло-желтого твердого вещества из трет-бутил (3*R,4S* и 3*S,4R*)-3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]-4-фторпирролидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,35 ммоль).

Пример 298

3-[6-метил-5-(пирролидин-3-иламино)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата

Следовали процедуре из **примера 297**, описанной выше, и очищали посредством препаративной ВЭЖХ (**способ F**) с получением 3-[6-метил-5-(пирролидин-3-иламино)пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила 2,2,2-трифторацетата (14,8 мг, 9% за 2 этапа) в виде грязно-белого твердого вещества из трет-бутил 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)амино]пирролидин-1-карбоксилата (130 мг, 0,37 ммоль).

Пример 299

3-[6-метил-5-[(2-оксопирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

В смесь 3-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]пирролидин-2-она (80 мг, 0,30 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (108 мг, 0,30 ммоль) и ортофосфата трикалия (125 мг, 0,59 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий (II) (23 мг, 0,03 ммоль) в

атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [способ А] с получением 3-[6-метил-5-[(2-оксопирролидин-3-ил)окси]пиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (10,6 мг, 10%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 300

6-метил-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-он

Этап 1: В дегазированную смесь трет-бутил 3-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (280 мг, 0,49 ммоль) и трет-бутил 3-бром-6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-карбоксилата (161 мг, 0,49 ммоль) в диоксане (28 мл) добавляли бис(трифенилфосфин)палладий (II) хлорид (35 мг, 0,05 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (36 мг, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали при 110°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-20% метанола в дихлорметане с получением трет-бутил 3-((2-метил-6-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 52%) в виде желтого масла. МС m/z 425,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь трет-бутил 3-((2-метил-6-(6-метил-7-оксо-6,7-дигидро-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)пиридин-3-ил)окси)пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,24 ммоль) в дихлорметане (0,6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [способ А] с получением 6-метил-3-(6-метил-5-(пирролидин-3-илокси)пиридин-2-ил)-1,6-дигидро-7Н-пирроло[2,3-с]пиридин-7-она (10,6 мг, 13%) в виде белого твердого вещества.

Пример 301

3-[5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилтиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Этап 1: В дегазированную смесь 5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (150 мг, 0,38 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (140 мг, 0,38 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде (0,2 мл) добавляли карбонат калия (105 мг, 0,76 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (II) (27 мг, 0,04 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь разводили водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-35% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (67 мг, 43%)

в виде белого твердого вещества. МС m/z 407,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (62 мг, 0,15 ммоль) в дихлорметане (2,1 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,7 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной флэш-хроматографии с 10~80% ацетонитрила в воде (10 ммоль/л бикарбоната аммония) с получением 3-[5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (21,3 мг, 43%) в виде белого твердого вещества.

Пример 304 и пример 319

3-(5-[[(3R,4R)-1-ацетил-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил и 3-(5-[[(3S,4S)-1-ацетил-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Следовали процедуре из примера 270, описанной выше, а остаток разделяли посредством препаративной хиральной ВЭЖХ [колонка: Repaired Chiral IC, 4,6 * 100 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: гекс. (0,2% ДЭА): (ИПС: ДХМ=1: 1)=80: 20, подвижная фаза В; скорость потока: 1 мл/мин] с получением продукта 3-(5-[[(3R,4R)-1-ацетил-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (43,5 мг, 13,59%) в виде белого твердого вещества и 3-(5-[[(3S,4S)-1-ацетил-4-фторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (45,8 мг, 14,31%) в виде белого твердого вещества.

Пример 309

5-(6-фтор-1-бензофуран-3-ил)-3-метилпиразин-2-амин

Смесь 3-бром-6-фтор-1-бензофурана (100 мг, 0,46 ммоль), 5-амино-6-метилпиразин-2-илбороновой кислоты (142,2 мг, 0,93 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (68,06 мг, 0,093 ммоль) и карбоната калия (128,5 мг, 0,93 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 38 В до 52 В за 8 мин; 254/220 нм] с получением 5-(6-фтор-1-бензофуран-3-ил)-3-метилпиразин-2-амин (8,7 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

Пример 307

3-(6-(метилтио)-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Этап 1: Смесь трет-бутил 3-[[5-бром-3-(метилтио)пиразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (104 мг, 0,28 ммоль), K₃PO₄ (109 мг, 0,51 ммоль) и Pd(DtBPF)Cl₂ (17 мг, 0,03 ммоль) в диоксане (1 мл) и H₂O (0,1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N₂. Смесь разводили этилацетатом, промывали

солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-[[5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-(метилтио)пиразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (64 мг, 55,32%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 452,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-[[5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-(метилтио)пиразин-2-ил]окси]пирролидин-1-карбоксилата (64 мг, 0,14 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: YMC-Pack Diol-120-NP, 20 * 150 мм, 5 мкм; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 40% В до 63% В за 8 мин;] с получением 3-(6-(метилтио)-5-(пирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (4,1 мг, 7,98%) в виде белого твердого вещества.

Пример 308

3-(6-метил-5-((3-метилпирролидин-3-ил)окси)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

Этап 1: В раствор трет-бутил 3-((5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 0,29 ммоль) в диоксане (2 мл) и H_2O (0,2 мл) добавляли трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (105 мг, 0,29 ммоль), $Pd(dtbpf)Cl_2$ (19 мг, 0,03 ммоль) и K_3PO_4 (121 мг, 0,57 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 . Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-((5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 96,71%) в виде грязно-белого масла. МС m/z 434,2 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-((5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил)окси)-3-метилпирролидин-1-карбоксилата (110 мг, 0,25 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: Xselect CSH OBD колонка 30*150 мм 5 мкм, подвижная фаза А: вода (0,05% HCl), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 15 В до 40 В за 8 мин] с получением 3-(6-метил-5-((3-метилпирролидин-3-ил)окси)пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (25,6 мг, 29,43%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 310

3-(5-амино-6-метилпиразин-2-ил)-1-бензофуран-7-карбонитрил

Смесь 3-бромбензофуран-7-карбонитрила (500 мг, 2,25 ммоль) и 5-амино-6-метилпиразин-2-илбороновой кислоты (344 мг, 2,25 ммоль) и $Pd(dppf)Cl_2$ (165 мг, 0,22 ммоль) и K_2CO_3 (622 мг, 4,50 ммоль) в диоксане (5 мл) и H_2O (0,5 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Водный раствор экстрагировали этилацетатом.

Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: Sunfire, преп. колонка C18, 30*150, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (0,1% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20% В до 45% В за 11 мин, 45% В] с получением 3-(5-амино-6-метилпиразин-2-ил)-1-бензофуран-7-карбонитрила (24,7 мг, 4,37%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 311

*1-(3-((3-метил-5-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-он*

Этап 1: Смесь (1-(трет-бутоксикарбонил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)бороновой кислоты (300 мг, 1,15 ммоль) и 1-(3-((5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-она (344 мг, 1,15 ммоль), Pd(dppf)Cl₂ (83,76 мг, 0,115 ммоль), K₂CO₃ (475 мг, 3,44 ммоль), H₂O (0,1 мл) в диоксане (1 мл) перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата (400 мг, 79,87%) в виде коричневого масла. МС *m/z* 438,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь трет-бутил 3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата (400 мг, 0,91 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20 В до 30 В за 8 мин;] с получением 1-(3-((3-метил-5-(1Н-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)пиразин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-она (110,5 мг, 35,80%) в виде белого твердого вещества.

Пример 312

3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индазол-7-карбонитрил

Этап 1: В раствор 7-циано-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (181 мг, 0,66 ммоль) и 1-[3-[(5-бром-3-метилпиразин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (200 мг, 0,66 ммоль) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли K₂CO₃ (184 мг, 1,33 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (48 мг, 0,06 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Водный раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-25% этилацетата в петролейном эфире с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиразин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (280 мг, 93,78%) в виде коричневого твердого вещества. МС *m/z* 447,2

$[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (370 мг, 0,82 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Водный раствор концентрировали в вакууме. Твердое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Triart Diol Hiliс, 20*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: H₂O, подвижная фаза В: ацетонитрил; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35 В до 44 В за 8 мин;] с получением 3-[5-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индазол-7-карбонитрила (42,1 мг, 14,02%) в виде белого твердого вещества.

Пример 313

1-(3-((3-метил-5-(7-метил-1Н-индол-3-ил)пиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-он

Этап 1: В раствор трет-бутил 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,2 мл) добавляли 1-(3-((5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-он (168 мг, 0,56 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, за этим следовало добавление K₂CO₃ (154 мг, 1,12 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (41 мг, 0,06 ммоль) при комнатной температуре. Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 2 ч. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилпиазин-2-ил)-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата (100 мг, 39,65%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 451,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В раствор трет-бутил 3-(5-((1-ацетилпирролидин-3-ил)окси)-6-метилпиазин-2-ил)-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата (100 мг, 0,23 ммоль) в ДХМ (1 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Твердое вещество очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода(10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 37 В до 48 В за 8 мин] с получением 1-(3-((3-метил-5-(7-метил-1Н-индол-3-ил)пиазин-2-ил)окси)пирролидин-1-ил)этан-1-она (42,3 мг, 52,69%) в виде белого твердого вещества.

Пример 314

7,7-диметил-2-(7-метил-1Н-индол-3-ил)-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он

Этап 1: В перемешиваемый раствор 2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (100 мг, 0,51 ммоль), K₃PO₄ (216 мг, 1,02 ммоль) и трет-бутил 7-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (200 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (1 мл) и H₂O (0,1 мл) добавляли Pd(DtBPF)Cl₂ (33 мг, 0,05 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-60% этилацетата в петролейном эфире

с получением трет-бутил 3-(7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата (130 мг, 65,30%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 392,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь трет-бутил 3-(7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-7-метил-1Н-индол-1-карбоксилата (130 мг, 0,33 ммоль) в ДХМ (1,2 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Pack Diol-120-NP, 20 * 150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: не определена, подвижная фаза В: неопределена; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35 В до 59 В за 8 мин;] с получением 7,7-диметил-2-(7-метил-1Н-индол-3-ил)-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (24,3 мг, 25,12%) в виде белого твердого вещества.

Пример 315

*7,7-диметил-2-[1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-он*

Этап 1: В перемешиваемый раствор 2-хлор-7,7-диметил-6,7-дигидропирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (100 мг, 0,51 ммоль), K_3PO_4 (216 мг, 1,02 ммоль) и трет-бутил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (193 мг, 0,56 ммоль) в диоксане (1 мл) и H_2O (0,1 мл) добавляли $Pd(DtBPF)Cl_2$ (33,15 мг, 0,051 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор затем перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-100% этилацетата в петролейном эфире с получением трет-бутил 3-(7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (110 мг, 77,72%) в виде коричневого твердого вещества. МС m/z 379,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: Смесь трет-бутил 3-(7,7-диметил-5-оксо-6,7-дигидро-5Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (100 мг, 0,26 ммоль) в ДХМ (0,9 мл) и ТФУ (0,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: Xselect CSH F-pheny OBD колонка, 19 * 250 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35 В до 50 В за 8 мин;] с получением 7,7-диметил-2-[1Н-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил]-6Н-пирроло[3,4-*b*]пиридин-5-она (11,4 мг, 15,50%) в виде белого твердого вещества.

Пример 316

6-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамида

Смесь 6-хлор-2-метоксипиридин-3-карбоксамида (160,0 мг, 0,85 ммоль), трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (631,4 мг, 1,71 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (125,4 мг, 0,17 ммоль) и карбоната калия (237,0 мг, 1,71 ммоль) в

диоксане (10 мл) и воде (2 мл) перемешивали при 100°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Водный слой экстрагировали этилацетатом. Объединенный органический раствор сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире и препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30 × 150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 20 В до 50 В за 7 мин;] с получением 6-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-2-метоксипиридин-3-карбоксамид (48,9 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.

Пример 317

3-(5-[[1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

В раствор 5-бром-2-[[1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил]окси]-3-метилпиазина (283 мг, 0,89 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (329 мг, 0,89 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,3 мл) добавляли K_2CO_3 (247 мг, 1,79 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (65 мг, 0,09 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в петролейном эфире и препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30*150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 42 В до 53 В за 8 мин] с получением 3-(5-[[1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (97 мг, 28,77%) в виде белого твердого вещества.

Пример 318

3-(5-[[1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

В смесь 1-[3-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]-2-метоксиэтанона (178 мг, 0,54 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (198 мг, 0,54 ммоль) в H_2O (0,2 мл) и диоксане (2 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (39 мг, 0,05 ммоль), K_2CO_3 (149 мг, 1,08 ммоль). Затем смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч в атмосфере азота. Оставшийся продукт очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: Xselect CSH OBD колонка 30*150 мм 5 мкм, п; подвижная фаза А: вода (0,1% МК), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25 В до 55 В за 8 мин;] с получением 3-(5-[[1-(2-метоксиацетил)пирролидин-3-ил]окси]-6-метилпиазин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (70,8 мг, 33,55%) в виде белого твердого вещества.

Пример 321

3-[5-[(1-аминопропан-2-ил)окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индазол-7-карбонитрил

Этап 1: В смесь трет-бутил N-[2-[(5-бром-3-метилпиазин-2-ил)окси]пропил]карбамата (140 мг, 0,404 ммоль) и 7-циано-1-(оксан-2-ил)индазол-3-

илбороновой кислоты (219 мг, 0,808 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (112 мг, 0,808 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (30 мг, 0,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением трет-бутил N-[2-([5-[7-циано-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-3-метилпирозин-2-ил]окси)пропил]карбамата (150 мг, 75,31%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 493,3 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь трет-бутил N-[2-([5-[7-циано-1-(оксан-2-ил)индазол-3-ил]-3-метилпирозин-2-ил]окси)пропил]карбамата (150 мг, 0,305 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (1,5 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 23 В до 37 В за 8 мин; 254/220 нм] с получением 3-[5-[(1-аминопропан-2-ил)окси]-6-метилпирозин-2-ил]-1H-индазол-7-карбонитрила (21,4 мг, 22,79%) в виде белого твердого вещества.

Пример 322

3-[5-[(4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпирозин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Этап 1: В смесь трет-бутил 3,3-дифтор-4-[(5-йод-3-метилпирозин-2-ил)окси]пирролидин-1-карбоксилата (50 мг, 0,113 ммоль, 1 экв.) и 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-цианоиндол-3-илбороновой кислоты (65 мг, 0,227 ммоль) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли K₂CO₃ (47 мг, 0,340 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (17 мг, 0,023 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °C в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в ПЭ с получением трет-бутил 3-(5-[[1-(трет-бутоксикарбонил)-4,4-дифторпирролидин-3-ил]окси]-6-метилпирозин-2-ил)-7-цианоиндол-1-карбоксилата (90 мг, 38,12%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 456,1 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь трет-бутил 4-[[5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпирозин-2-ил]окси]-3,3-дифторпирролидин-1-карбоксилата (90 мг, 0,198 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (1×5 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колонки C18 с 0-100% АЦН в H₂O (NH₄HCO₃) с получением 3-[5-[(4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпирозин-2-ил]-1H-индол-7-

карбонитрила (28,1 мг, 15,12%) в виде белого твердого вещества.

Пример 323

3-[5-[(1-ацетил-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

В смесь 1-[3,3-дифтор-4-[(5-йод-3-метилпиазин-2-ил)окси]пирролидин-1-ил]этанона (75 мг, 0,196 ммоль) и 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-цианоиндол-3-илбороновой кислоты (113 мг, 0,392 ммоль, 2 экв.) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,6 мл) добавляли K₂CO₃ (82 мг, 0,587 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (29 мг, 0,039 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: YMC-Actus Triart C18 ExRS, 30 мм X 150 мм, 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 40 В до 64 В за 8 мин; 254/220 нм] с получением 3-[5-[(1-ацетил-4,4-дифторпирролидин-3-ил)окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (28,8 мг, 37,02%) в виде белого твердого вещества.

Пример 324

3-[5-[(1-аминопропан-2-ил)окси]-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индазол-7-карбонитрил

Этап 1: В смесь 6-бром-2-метил-3-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиридина (250 мг, 0,72 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (267 мг, 0,72 ммоль) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли K₂CO₃ (200 мг, 1,45 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (53,14 мг, 0,073 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (220 мг, 74,71%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 406,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь 3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (120 мг, 0,29 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 33 В до 52 В за 8 мин; 254/220 нм] с получением 3-[5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиридин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (21,9 мг, 23,03%) в виде белого твердого вещества.

Пример 325

3-[6-метил-5-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиазин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

В смесь 5-йод-3-метил-2-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиазина (120 мг, 0,375

ммоль, 1,00 экв.) и 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-цианоиндол-3-илбороновой кислоты (215 мг, 0,750 ммоль, 2,00 экв.) в диоксане (2 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли K₂CO₃ (156 мг, 1,125 ммоль, 3 экв.) и Pd(dppf)Cl₂ (55 мг, 0,075 ммоль, 0.2 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: Xselect CSH OBD колонка 30*150 мм 5 мкм, n; подвижная фаза А: вода(10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 49 В до 58 В за 8 мин; 254/220 нм] с получением 3-[6-метил-5-[(3-метилоксетан-3-ил)метокси]пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (31,6 мг, 25,09%) в виде белого твердого вещества.

Пример 328, пример 329, пример 330 и пример 331

3-(6-метил-5-((3S,5S)-5-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил, 3-(6-метил-5-((3S,5R)-5-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил, 3-(6-метил-5-((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил и 3-(6-метил-5-((3R,5R)-5-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрил

В смесь трет-бутил 4-(5-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-илокси)-2-метилпирролидин-1-карбоксилата (720 мг, 1,7 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли ТФУ (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разводили этилацетатом, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт (1 г) очищали посредством препаративной СЖХ [колонок: DZ-CHIRALPAK IH-3, 0,46 * 5, 3 мкм; подвижная фаза А: , подвижная фаза В: MeOH (0,5% 2 мМ NH₃-MeOH); скорость потока: 4 мл/мин; градиент: 10% В] с получением 3-(6-метил-5-((3S,5S)-5-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (16,3 мг, 2,94%) в виде белого твердого вещества, 3-(6-метил-5-((3S,5R)-5-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (4,0 мг, 0,72%) в виде белого твердого вещества, 3-(6-метил-5-((3R,5S)-5-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (27,5 мг, 4,97%) в виде белого твердого вещества и -(6-метил-5-((3R,5R)-5-метилпирролидин-3-илокси)пиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (10,5 мг, 1,89%) в виде белого твердого вещества.

Пример 336

1-[[5-(6-фтор-1-бензотиофен-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-2-метилпропан-2-ол

Этап 1: В смесь 5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (212 мг, 0,540 ммоль) и 2-(6-фтор-1-бензотиофен-3-ил)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (150 мг, 0,540 ммоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли K₂CO₃ (149 мг, 1,081 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0,054 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 5-(6-фтор-1-бензотиофен-3-

ил)- 3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (130 мг, 57,75%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 417,2 $[M+1]^+$

Этап 2: В смесь 5-(6-фтор-1-бензотиофен-3-ил)-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (110 мг, 0,264 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-50% АЦН в H_2O с получением 1-[[5-(6-фтор-1-бензотиофен-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-2-метилпропан-2-ола (29,6 мг, 33,72%) в виде белого твердого вещества.

Пример 337

1-[[5-(7-хлор-1-бензофуран-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-2-метилпропан-2-ол

Этап 1: В смесь 3-бром-7-хлор-1-бензофуран (40 мг, 0,173 ммоль) и 3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиразина (136 мг, 0,346 ммоль) в диоксане (3 мл) и H_2O (0,6 мл) добавляли K_2CO_3 (72 мг, 0,518 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (26 мг, 0,035 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 5-(7-хлор-1-бензофуран-3-ил)-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (30 мг, 41,64%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 417,1 $[M+1]^+$

Этап 2: В смесь 5-(7-хлор-1-бензофуран-3-ил)-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (30 мг, 0,072 ммоль) в ДХМ (1,5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-40% АЦН в H_2O с получением 1-[[5-(7-хлор-1-бензофуран-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-2-метилпропан-2-ола (14,6 мг, 60,97%) в виде белого твердого вещества.

Пример 338

1-[[5-(1-бензофуран-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-2-метилпропан-2-ол

Этап 1: В смесь 5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (250 мг, 0,637 ммоль) и 1-бензофуран-3-илбороновой кислоты (103 мг, 0,637 ммоль) в диоксане (4 мл) и H_2O (0,4 мл) добавляли K_2CO_3 (176 мг, 1,274 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (47 мг, 0,064 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в ПЭ с получением 5-(1-бензофуран-3-ил)-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-

2-илокси)пропокси]пиразина (151 мг, 61,94%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 383,2 $[M+1]^+$

Этап 2: В смесь 5-(1-бензофуран-3-ил)-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (120 мг, 0,314 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0,5 мл) при 0 °С. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 19*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 48 В до 65 В за 8 мин, 220/254 нм] с получением 1-[[5-(1-бензофуран-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-2-метилпропан-2-ола (29,1 мг, 31,09%) в виде белого твердого вещества.

Пример 339 и пример 346

3-[5-[(3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси]-6-метилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил и 3-[6-метил-5-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Этап 1: В смесь 2-хлор-5-йод-3-метилпиразина (400 мг, 1,572 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (868,29 мг, 2,358 ммоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (0,8 мл) частями добавляли K_2CO_3 (434,51 мг, 3,144 ммоль) и Pd(dppf)Cl_2 (115,02 мг, 0,157 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере азота в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-22% этилацетата в ПЭ с получением трет-бутил 3-(5-хлор-6-метилпиразин-2-ил)-7-цианоиндол-1-карбоксилата (260 мг, 35,88%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 369,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь трет-бутил 3-(5-хлор-6-метилпиразин-2-ил)-7-цианоиндол-1-карбоксилата (200 мг, 0,542 ммоль) и трет-бутил N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)карбамата (621,44 мг, 2,711 ммоль) в диоксане (10 мл) частями добавляли Cs_2CO_3 (530,05 мг, 1,627 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl 3-хлорпиридин (105,61 мг, 0,108 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота в течение ночи. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-100% АЦН в H_2O с получением трет-бутил N-(2-[[5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-3,3,3-трифторпропил)карбамата (80 мг, 28,77%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 462,2 $[M+1]^+$ и 3-[6-метил-5-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (10,2 мг, 4,95%, **346**) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 362,1 $[M+1]^+$

Этап 3: В смесь трет-бутил N-(2-[[5-(7-циано-1H-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-3,3,3-трифторпропил)карбамата (70 мг, 0,152 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-80% АЦН в H₂O с получением 3-[5-[(3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси]-6-метилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (7,0 мг, 12,75%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 345

3-[5-(2-амино-2-метилпропокси)-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

В смесь 1-[(6-бром-2-метилпиридин-3-ил)окси]-2-метилпропан-2-амин (80 мг, 0,309 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (89 мг, 0,309 ммоль) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли K₂CO₃ (127,99 мг, 0,926 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (45,18 мг, 0,062 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 33 В до 52 В за 8 мин; 254/220 нм] с получением 3-[5-(2-амино-2-метилпропокси)-6-метилпиридин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (20 мг, 20,22%) в виде белого твердого вещества.

Пример 342

3-[6-циклопропил-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

В смесь 1-[(5-хлор-3-циклопропилпиразин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ола (250 мг, 1,03 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (568 мг, 1,545 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) добавляли K₂CO₃ (427 мг, 3,09 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (75 мг, 0,103 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонок: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 33 В до 52 В за 8 мин; 254/220 нм] с получением 3-[6-циклопропил-5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)пиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (24,3 мг, 6,64%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 343

1-[(5-[7-хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-3-метилпиразин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ол

Этап 1: В смесь 5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (200 мг, 0,510 ммоль) и 7-хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-илбороновой кислоты (201 мг, 1,020 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (212 мг, 1,530 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (75 мг, 0,102 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-50% этилацетата в ПЭ с получением 5-[7-хлор-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина

(140 мг, 65,86%) в виде желтого масла. МС m/z 417,2 $[M+1]^+$

Этап 2: В смесь 5-[7-хлор-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразина (120 мг, 0,288 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (0,3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO_3 (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc . Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-60% АЦН в H_2O с получением 1-[(5-[7-хлор-1Н-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил]-3-метилпиразин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ола (41,8 мг, 43,59%) в виде белого твердого вещества.

Пример 339 и пример 346

3-[5-[(3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси]-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил и 3-[6-метил-5-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

Этап 1: В смесь 2-хлор-5-йод-3-метилпиразина (400 мг, 1,572 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (868,29 мг, 2,358 ммоль) в диоксане (8 мл) и H_2O (0,8 мл) частями добавляли K_2CO_3 (434,51 мг, 3,144 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (115,02 мг, 0,157 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 60 °С в атмосфере азота в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-22% этилацетата в ПЭ с получением трет-бутил 3-(5-хлор-6-метилпиразин-2-ил)-7-цианоиндол-1-карбоксилата (260 мг, 35,88%) в виде белого твердого вещества. МС m/z 369,1 $[M+1]^+$.

Этап 2: В смесь трет-бутил 3-(5-хлор-6-метилпиразин-2-ил)-7-цианоиндол-1-карбоксилата (200 мг, 0,542 ммоль) и трет-бутил N-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)карбамата (621,44 мг, 2,711 ммоль) в диоксане (10 мл) частями добавляли Cs_2CO_3 (530,05 мг, 1,627 ммоль) и Pd-PEPPSI-IPentCl 3-хлорпиридин (105,61 мг, 0,108 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота в течение ночи. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-100% АЦН в H_2O с получением трет-бутил N-(2-[[5-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-3,3,3-трифторпропил)карбамата (80 мг, 28,77%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 462,2 $[M+1]^+$ и 3-[6-метил-5-[(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропил)амино]пиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (10,2 мг, 4,95%) в виде желтого твердого вещества. МС m/z 362,1 $[M+1]^+$

Этап 3: В смесь трет-бутил N-(2-[[5-(7-циано-1Н-индол-3-ил)-3-метилпиразин-2-ил]окси]-3,3,3-трифторпропил)карбамата (70 мг, 0,152 ммоль) в ДХМ (4 мл) добавляли ТФУ (1 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-80% АЦН в

H₂O с получением 3-[5-[(3-амино-1,1,1-трифторпропан-2-ил)окси]-6-метилпирозин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (7,0 мг, 12,75%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 327

3-[5-[этил(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-метилпирозин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

В смесь 1-[(5-бром-3-метилпирозин-2-ил)(этил)амино]-2-метилпропан-2-ола (160 мг, 0,555 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (204 мг, 0,555 ммоль) в диоксане (5 мл) и H₂O (0,5 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (40 мг, 0,056 ммоль) и K₂CO₃ (153 мг, 1,110 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 19*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 43 В до 61 В за 8 мин, 220/254 нм] с получением 3-[5-[этил(2-гидрокси-2-метилпропил)амино]-6-метилпирозин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (36,6 мг, 18,87%) в виде белого твердого вещества.

Пример 332

1-[[5-(7-фтор-1H-индол-3-ил)-3-метилпирозин-2-ил]окси]-2-метилпропан-2-ол

Этап 1: В смесь 5-йод-3-метил-2-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пирозина (150 мг, 0,382 ммоль) и трет-бутил 7-фтор-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (207,21 мг, 0,574 ммоль) в диоксане (10 мл) и H₂O (1 мл) частями добавляли K₂CO₃ (105,71 мг, 0,765 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (27,98 мг, 0,038 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 100 °C в атмосфере азота в течение ночи. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-100% АЦН в H₂O с получением 7-фтор-3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пирозин-2-ил]-1H-индола (64 мг, 37,71%) в виде коричнево-желтого твердого вещества. МС m/z 400,3 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь 7-фтор-3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пирозин-2-ил]-1H-индола (64 мг, 0,16 ммоль) в ДХМ (3 мл) частями добавляли ТФУ (0,8 мл) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-90% АЦН в H₂O с получением 1-[[5-(7-фтор-1H-индол-3-ил)-3-метилпирозин-2-ил]окси]-2-метилпропан-2-ола (27,2 мг, 53,73%) в виде белого твердого вещества.

Пример 333

3-[5-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-6-метилпирозин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрил

Этап 1: В смесь 5-йод-3-метил-2-[[1-(оксан-2-илокси)циклопропил]метокси]пирозина (210 мг, 0,538 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-

(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (198 мг, 0,538 ммоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (39 мг, 0,054 ммоль) и K₂CO₃ (149 мг, 1,076 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-40% этилацетата в ПЭ с получением 3-(6-метил-5-[[1-(оксан-2-илокси)циклопропил]метокси]пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (200 мг, 91,88%) в виде желтого твердого вещества. MS m/z 405,2 [M+1]⁺

Этап 2: В смесь 3-(6-метил-5-[[1-(оксан-2-илокси)циклопропил]метокси]пиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (200 мг, 0,494 ммоль) в ДХМ (5 мл) добавляли ТФУ (0,7 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Остаток подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.) Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 25 В до 55 В за 8 мин, 220 нм] с получением 3-[5-[(1-гидроксициклопропил)метокси]-6-метилпиразин-2-ил]-1H-индол-7-карбонитрила (30,9 мг, 19,51%) в виде грязно-белого твердого вещества.

Пример 334

3-(5-[[1-(2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил]окси]-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

В смесь (2R,3R)-3-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]бутан-2-ола (200 мг, 0,649 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (239 мг, 0,649 ммоль) в диоксане (3 мл) и H₂O (0,3 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (47 мг, 0,065 ммоль) и K₂CO₃ (179 мг, 1,298 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 35 В до 65 В за 8 мин 220 нм] с получением 3-(5-[[1-(2R,3R)-3-гидроксибутан-2-ил]окси]-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрила (42,9 мг, 20,50%) в виде белого твердого вещества.

Пример 335

3-(5-гидрокси-6-метилпиразин-2-ил)-1H-индол-7-карбонитрил

В смесь 5-бром-3-метилпиразин-2-ол (300 мг, 1,587 ммоль) и трет-бутил 7-циано-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоксилата (584 мг, 1,587 ммоль) в диоксане (4 мл) и H₂O (0,4 мл) добавляли K₂CO₃ (439 мг, 3,174 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (116 мг, 0,159 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge, преп. колонка OBD C18, 30×150 мм 5 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH₄HCO₃), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин;

градиент: от 10 В до 40 В за 8 мин, 254/220 нм] с получением 3-(5-гидрокси-6-метилпиразин-2-ил)-1Н-индол-7-карбонитрила (11,6 мг, 2,92%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 340

3-[5-(2-гидроксиэтокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

В смесь трет-бутил 3-(5-хлор-6-метилпиразин-2-ил)-7-цианоиндол-1-карбоксилата (120 мг, 0,325 ммоль) и этиленгликоля (20,2 мг, 0,325 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Cs₂CO₃ (318 мг, 0,976 ммоль) и Pd-PEPPSI-IHепtCl 3-хлорпиридин (31,7 мг, 0,033 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в атмосфере азота в течение ночи. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой флэш-хроматографии с 0-70% АЦН в Н₂О с получением 3-[5-(2-гидроксиэтокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (16,1 мг, 10,34%) в виде белого твердого вещества.

Пример 341

3-[5-(2-гидроксипропокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрил

В смесь 1-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]пропан-2-ола (60 мг, 0,204 ммоль, 1,00 экв.) и 1-(трет-бутоксикарбонил)-7-цианоиндол-3-илбороновой кислоты (59 мг, 0,204 ммоль) в диоксане (3 мл) и Н₂О (0,6 мл) добавляли K₂CO₃ (85 мг, 0,612 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (30 мг, 0,041 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16 ч в атмосфере азота. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством обращенно-фазовой колоночной хроматографии C18 с 0-90% АЦН в Н₂О (NH₄HCO₃) с получением 3-[5-(2-гидроксипропокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индол-7-карбонитрила (14,0 мг, 21,65%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 347

3-[5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиразин-2-ил]-1Н-индазол-7-карбонитрил

Этап 1: В смесь 1-[(5-йод-3-метилпиразин-2-ил)окси]-2-метилпропан-2-ола (130 мг, 0,422 ммоль) и 7-циано-1-(оксан-2-ил)индазол-3-илбороновой кислоты (228 мг, 0,844 ммоль) в диоксане (5 мл) и Н₂О (0,5 мл) добавляли K₂CO₃ (116 мг, 0,844 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (31 мг, 0,042 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 100 °С в течение 3 ч в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством колоночной флэш-хроматографии с 0-30% этилацетата в ПЭ с получением 3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (130 мг, 62,68%) в виде белого твердого вещества. MS m/z 492,2 [M+1]⁺.

Этап 2: В смесь 3-[6-метил-5-[2-метил-2-(оксан-2-илокси)пропокси]пиразин-2-ил]-1-(оксан-2-ил)индазол-7-карбонитрила (120 мг, 0,244 ммоль) в ДХМ (3 мл) добавляли ТФУ (1 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток подщелачивали до pH 8 насыщенным NaHCO₃ (водн.). Полученную смесь экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После

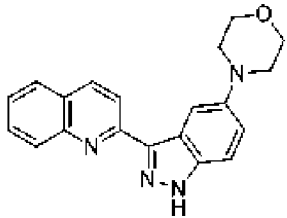
фильтрации фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали посредством препаративной ВЭЖХ [колонка: XBridge Shield RP18 OBD колонка, 19*250 мм, 10 мкм; подвижная фаза А: вода (10 ммоль/л NH_4HCO_3), подвижная фаза В: АЦН; скорость потока: 60 мл/мин; градиент: от 31 В до 44 В в 11 мин; 220/254 нм] с получением 3-[5-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-6-метилпиазин-2-ил]-1Н-индазол-7-карбонитрила (22,9 мг, 29,01%) в виде белого твердого вещества.

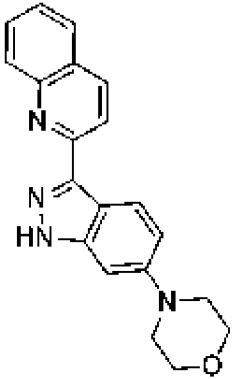
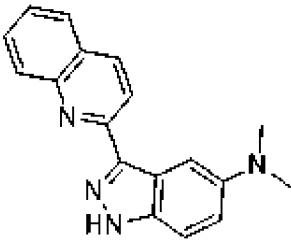
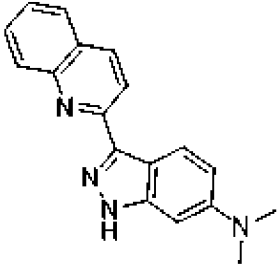
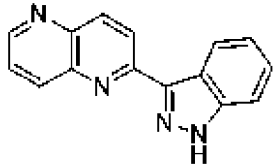
Пример В: Биологический анализ

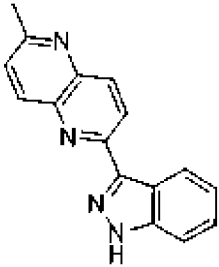
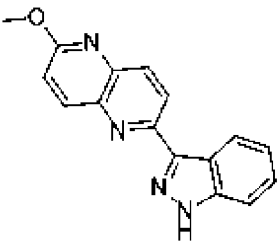
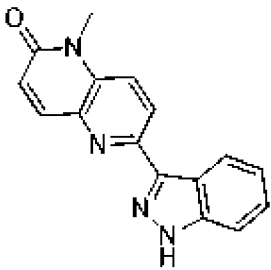
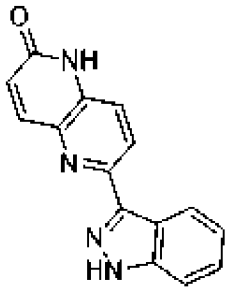
Клетки LNCaP, экспрессирующие ARR2PB-FireflyLuc и CMV-RenillaLuc, обрабатывали указанными концентрациями исследуемых соединений, энзалутамидом (отрицательный контроль) или DHT (положительный контроль) +/- 0,5 нМ DHT в течение 48 ч при 37 °С. Флуоресцентные сигналы регистрировали с помощью микроконфокальной системы ImageXpress. Остаточную активность (режим антагониста) рассчитывали как % остаточной активности = $100 \times [(\text{данные счит. образца} - \text{LC}_{\text{ср}}) / (\text{HC}_{\text{ср}} - \text{LC}_{\text{ср}})]$, где HC представляет клетки, обработанные только 0,5 нМ DHT, а LC представляет клетки, обработанные 10 мкМ энзалутамида+0,5 нМ DHT. Активацию (режим агониста) рассчитывали как % активации = $100 \times [(\text{данные счит. образца} - \text{LC}_{\text{ср}}) / (\text{HC}_{\text{ср}} - \text{LC}_{\text{ср}})]$, где HC представляет клетки, обработанные 1 мкМ DHT, а LC представляет клетки, обработанные ДМСО. Кривые доза - ответ и значения IC_{50} рассчитывали, используя нелинейный регрессионный анализ в XLfit.

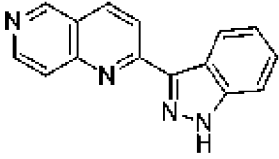
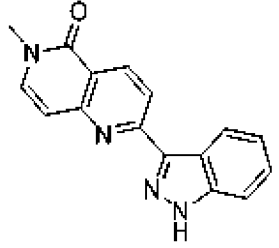
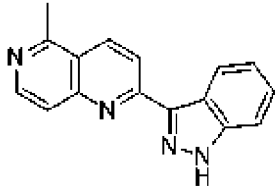
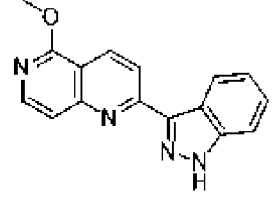
Значения IC_{50} для соединений, предложенных в данном документе.ю приведены в таблице 1 ниже. Обозначение «А» указывает на значение $\text{IC}_{50} > 10$ мкМ, «В» указывает на значение IC_{50} от 1 мкМ до 10 мкМ; «С» указывает на значение IC_{50} от 100 нМ до 1 мкМ; и «D» указывает на значение IC_{50} менее 100 нМ.

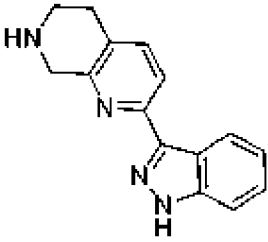
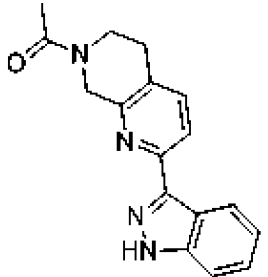
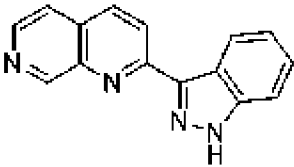
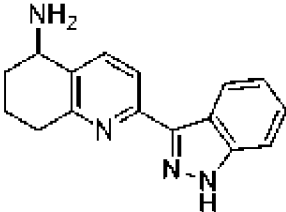
Таблица 1.

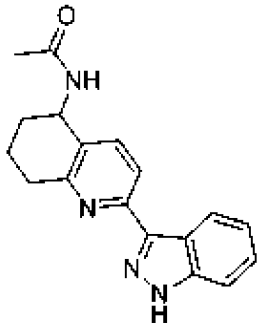
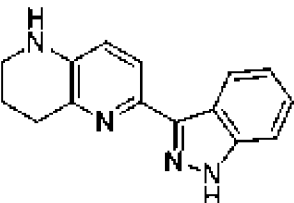
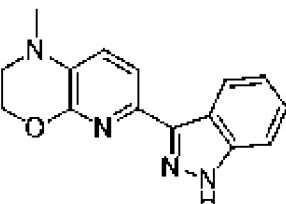
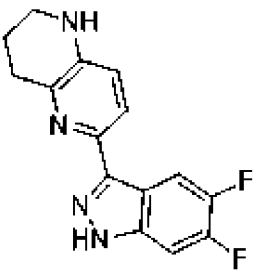
<u>№</u>	<u>Структура</u>	<u>IC_{50}</u> <u>(мкМ)</u>	<u>^1H ЯМР</u>	<u>ЖХ-МС</u>
1		В	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,32 (уш. с, 1H), 8,40 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,32-8,42 (м, 2H), 8,17 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,98 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,78-7,83 (м, 1H), 7,52-7,62 (м, 2H), 7,29-7,33 (м, 1H), 3,85 (м, 4H), 3,19-3,51 (м, 4H).	МС (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$ [M+1] ⁺ , 331,1; найденно, 331,1.

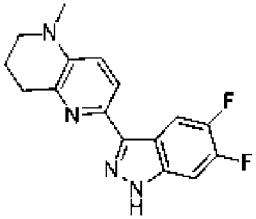
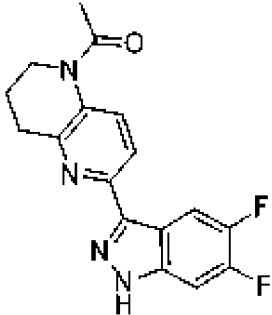
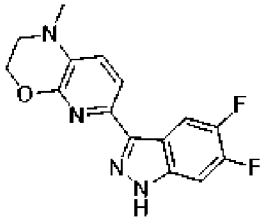
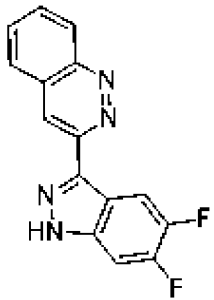
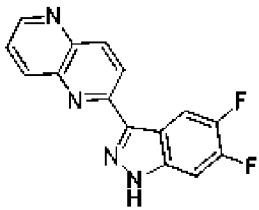
2		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,12 (уш. с, 1H), 8,64 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,16-8,08 (м, 1H), 7,95-7,96 (м, 1H), 7,75-7,78 (м, 1H), 7,57-7,60 (м, 1H), 7,15-7,12 (м, 1H), 6,85 (с, 1H), 3,77-3,80 (м, 4H), 3,18-3,21 (м, 4H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₁₈ N ₄ O [M+1] ⁺ , 331,1; найдено, 331,1
3		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,20 (уш. с, 1H), 8,41-8,24 (м, 2H), 8,18-8,04 (м, 2H), 7,99-7,91 (м, 1H), 7,81-7,75 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,17 (дд, J=9,0, 2,4 Гц, 1H), 2,99 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₆ N ₄ [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.
4		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,93 (уш. с, 1H), 8,60 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,28 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,15-8,06 (м, 1H), 7,95 (дд, J=8,1, 1,5 Гц, 1H), 7,76-7,77 (м, 1H), 7,54-7,59 (м, 1H), 6,92-6,96 (м, 1H), 6,59 (д, J=2,1 Гц, 1H), 2,99 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₆ N ₄ [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,0.
5		D	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,63 (уш. с, 1H), 9,02-8,94 (м, 1H), 8,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,56-8,63 (м, 2H), 8,47-8,50 (м, 1H), 7,83 (дд, J=8,4, 4,2 Гц, 1H), 7,66-7,69 (м, 1H), 7,46-7,51 (д, 1H),	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₀ N ₄ [M+1] ⁺ , 247,0; найдено, 247,0.

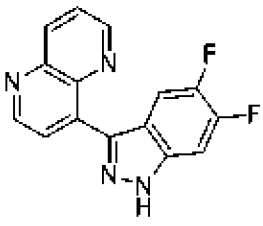
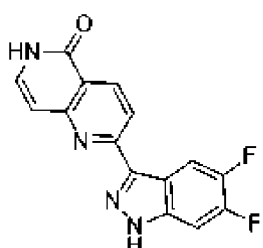
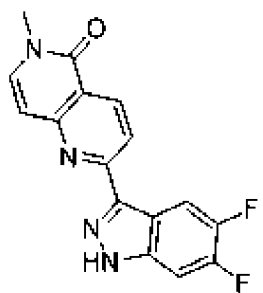
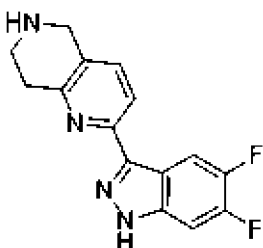
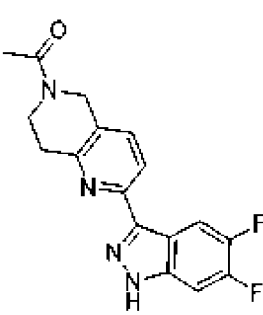
			7,34 (т, J=7,5 Гц, 1H).	
15			¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,86-8,81 (м, 1H), 8,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,35 (дд, J=8,7, 0,9 Гц, 1H), 7,73-7,58 (м, 2H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,33-7,27 (м, 1H), 2,71 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₆ H ₁₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 261,1; найдено, 261,2.
16		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,47 (уш. с, 1H), 8,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,49-8,39 (м, 2H), 8,24 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 2H), 4,03 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O) [M+1] ⁺ , 277,1; найдено, 277,0.
17		B	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,71 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,38 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,13-8,08 (м, 2H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 1H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,91 (д, J=9,6 Гц, 1H), 3,66 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O) [M+1] ⁺ , 277,1; найдено, 277,0.
6		B	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,36 (уш. с, 1H), 11,94 (уш. с, 1H), 8,69 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,10 (д, J=9,9 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 6,78 (д, J=9,6 Гц, 1H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₅ H ₁₀ N ₄ O [M+1] ⁺ , 263,1; найдено, 263,2.

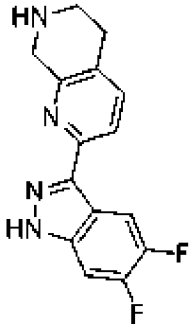
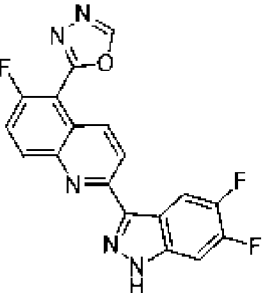
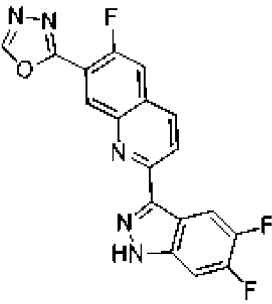
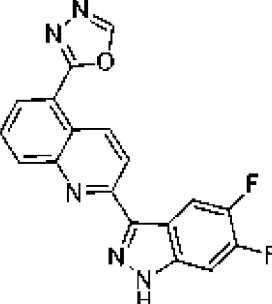
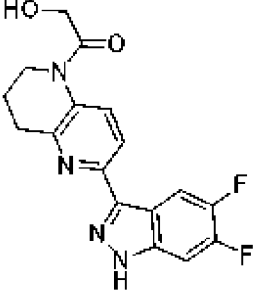
7		С	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,62 (с, 1Н), 9,54 (с, 1Н), 8,90 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,63-8,56 (м, 2Н), 8,51 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,00-7,93 (м, 1Н), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,66-7,47 (м, 1Н), 7,39-7,34 (м, 1Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₀ N ₄ [M+1] ⁺ , 247,1; найдено, 247,1.
18		В	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,64 (уш. с, 1Н), 8,76 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,59 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,29 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,48-7,43 (м, 1Н), 7,33-7,28 (м, 1Н), 6,86 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 3,55 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 277,1; найдено, 277,2.
19		D	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,68 (уш. с, 1Н), 8,86 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 8,70 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,60 (д, J=6,6 Гц, 1Н), 8,47 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=6,0 Гц, 1Н), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,51-7,48 (м, 1Н), 7,46-7,32 (м, 1Н), 2,93 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 261,1; найдено, 261,1.
12		D	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,71 (уш. с, 1Н), 8,83 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,59 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,43 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 8,29-8,28 (м, 1Н), 7,68-7,61 (м, 2Н), 7,55-7,45 (м, 1Н), 7,36-7,32 (м, 1Н), 4,11 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 277,1; найдено, 277,2.

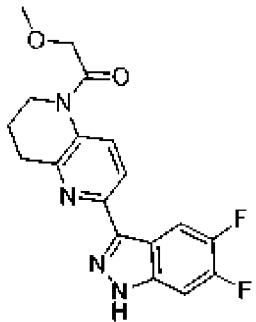
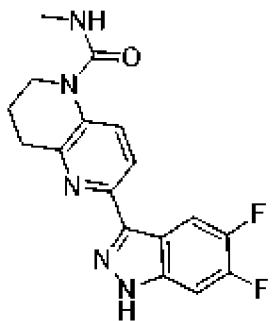
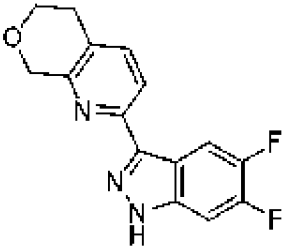
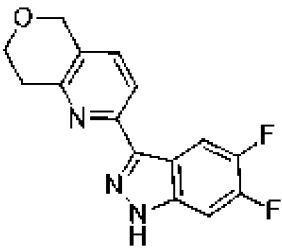
20		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,25 (уш. с, 1H), 8,58-8,55 (м, 1H), 7,91 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,41-7,39 (м, 1H), 7,23-7,18 (м, 1H), 4,00 (с, 2H), 3,02-2,98 (м, 2H), 2,78-2,74 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 251,1; найдено, 251,1.
21		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,32 (уш. с, 1H), 8,61 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,46-7,35 (м, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 4,83-4,78 (м, 2H), 3,76 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,93-2,82 (м, 2H), 2,18 и 2,14 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O [M+1] ⁺ , 293,1; найдено, 293,1.
8		D	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,63 (уш. с, 1H), 9,00-8,98 (м, 1H), 8,88 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,63-8,50 (м, 2H), 8,47-8,41 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58-7,46 (м, 1H), 7,37-7,26 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₀ N ₄ [M+1] ⁺ , 247,1; найдено, 247,1.
22		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,24 (уш. с, 1H), 8,60 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,35 (м, 1H), 7,20 (т, J=7,5 Гц, 1H), 3,90-3,86 (м, 1H), 2,95-2,93 (м, 2H), 2,13-1,92 (м, 2H), 1,89-1,70 (м, 1H), 1,67-1,53 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₆ N ₄ [M+1] ⁺ , 265,1; найдено, 265,1.

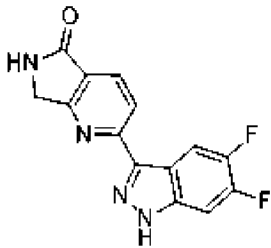
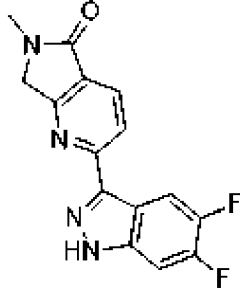
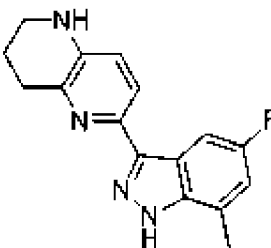
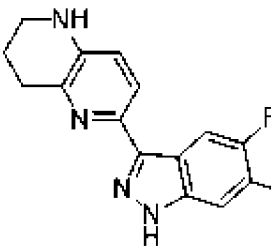
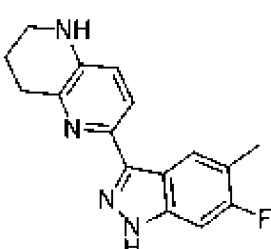
23		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,28 (уш. с, 1H), 8,59 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,29 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,96 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,39 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,08-5,02 (м, 1H), 3,10-2,90 (м, 2H), 2,07-1,70 (м, 7H)	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O [M+1] ⁺ , 307,1; найдено, 307,2.
9		C	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,88 (уш. с, 1H), 8,55 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,00 (с, 1H), 3,16-3,14 (м, 2H), 2,91 (т, J=6,3 Гц, 2H), 1,98-1,89 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₅ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 251,1; найдено, 251,1.
10		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,45 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,62 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,37-7,32 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 2H), 4,41 (т, J=4,5 Гц, 2H), 3,29 (т, J=4,5 Гц, 2H), 2,87 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O [M+1] ⁺ , 267,1; найдено, 267,1.
11		C	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,11 (уш. с, 1H), 8,44-8,38 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 6,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,25-3,23 (м, 2H), 2,95-2,90 (м, 2H), 1,96-1,92 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 287,1; найдено, 287,1.

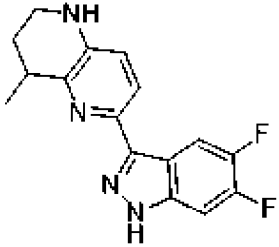
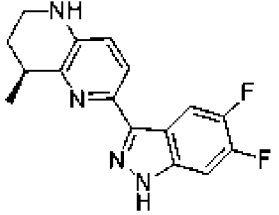
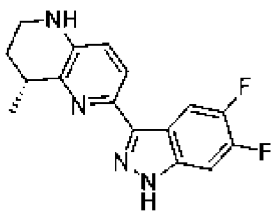
24		В	^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,34-8,28 (м, 1H), 7,75 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,71-7,35 (м, 1H), 7,05 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,36-3,29 (м, 2H), 3,06-3,02 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,18-2,05 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+1]^+$, 301,1; найдено, 301,1
25		С	^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,50-8,44 (м, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 7,76 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,38-3,31 (м, 2H), 3,00 (с, 2H), 2,75 (с, 3H), 2,11-2,04 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+1]^+$, 329,1; найдено, 329,1.
13		В	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,22 (уш. с, 1H), 8,34 (дд, $J=10,5, 8,1$ Гц, 1H), 7,64-7,56 (м, 2H), 7,14 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 4,44 (т, $J=4,5$ Гц, 2H), 3,34-3,31 (м, 2H), 2,90 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+1]^+$, 303,1; найдено, 303,1.
14		А	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,87 (уш. с, 1H), 8,89 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 8,58-8,50 (м, 2H), 8,23 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,98-7,81 (м, 2H), 7,81-7,75 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+1]^+$, 283,1; найдено, 283,0.
26		Д	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,81 (уш. с, 1H), 8,99-8,97 (м, 1H), 8,77-8,67 (м, 1H), 8,65 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,57 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 8,49 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,85-7,73 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+1]^+$ 283,1, найдено, 283,0.

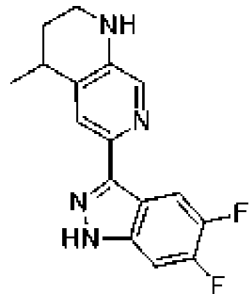
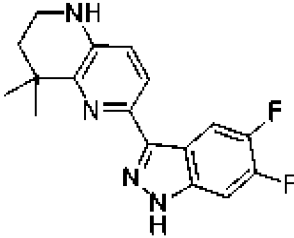
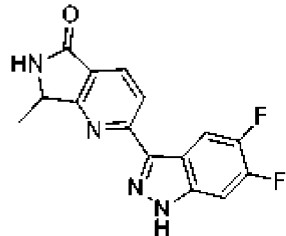
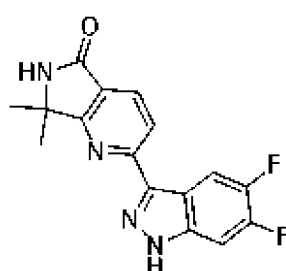
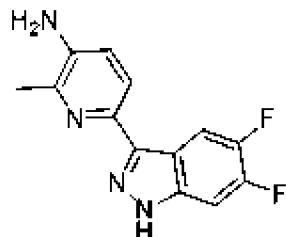
27		В	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,80 (уш. с, 1H), 9,10 (д, $J=4,2$ Гц, 1H), 9,04 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 8,54 (дд, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,78-7,61 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+1]^+$ 283,1, найдено, 283,1.
28		С	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,47-11,37 (уш. с, 1H), 8,57-8,46 (м, 2H), 8,26 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,68-7,63 (м, 1H), 7,44 (д, $J=7,2$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=7,2$ Гц, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+1]^+$, 299,1; найдено, 299,1.
29		А	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,86 (уш. с, 1H), 8,65-8,57 (м, 2H), 8,24 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,82-7,71 (м, 2H), 6,93 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 3,55 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+1]^+$, 313,1; найдено, 313,1.
30		А	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (дд, $J=10,5, 8,1$ Гц, 1H), 7,89 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,69-7,62 (м, 1H), 7,57 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,87 (с, 2H), 3,09-2,98 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 2,93 (д, $J=6,0$ Гц, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_2\text{N}_4$ $[\text{M}+1]^+$, 287,1; найдено, 287,1.
31		А	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48-8,42 (м, 1H), 8,00 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,73-7,64 (м, 2H), 4,74-4,68 (м, 2H), 3,84 (т, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,13 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,02 (д, $J=6,0$ Гц, 1H), 2,17 и 2,14 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+1]^+$, 329,1; найдено, 329,2.

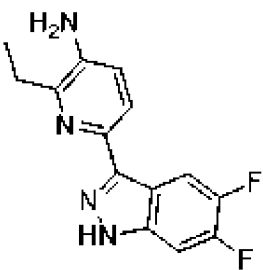
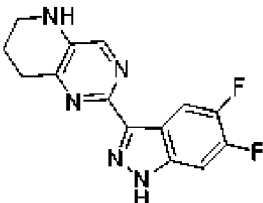
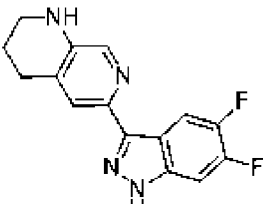
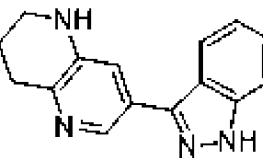
32		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,44-3,78 (м, 1H), 7,89 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,01-2,97 (м, 2H), 2,77 (т, J=5,7 Гц, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 287,1; найдено, 287,2.
33		C	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,63 (с, 1H), 8,94 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,73 (дд, J=10,5, 8,1 Гц, 1H), 8,61 (дд, J=9,3, 5,1 Гц, 1H), 8,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,95 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=10,5, 6,6 Гц, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₈ F ₃ N ₅ O [M+1] ⁺ , 368,1; найдено, 368,1.
34		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,83 (уш. с, 1H), 9,57 (с, 1H), 8,98 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,84 (дд, J=10,5, 8,1 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,47 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,13 (д, J=11,1 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=10,5, 6,9 Гц, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₈ F ₃ N ₅ O [M+1] ⁺ , 368,1; найдено, 368,1.
35		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 9,52 (с, 1H), 8,78-8,75 (м, 1H), 8,54-8,52 (м, 2H), 8,31-8,28 (м, 1H), 8,02-8,00 (м, 1H), 7,80-7,70 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₉ F ₂ N ₅ O [M+1] ⁺ , 350,1; найдено, 350,2.
36		B	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,52 (уш. с, 1H), 8,48-8,42 (м, 1H), 8,30 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 4,92 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,31 (д,	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₄ F ₂ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 345,2; найдено, 345,2

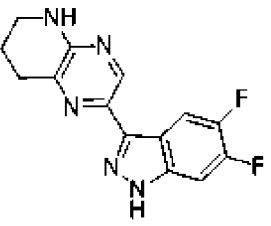
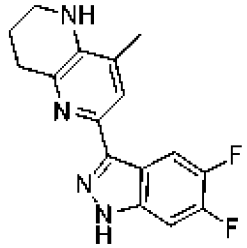
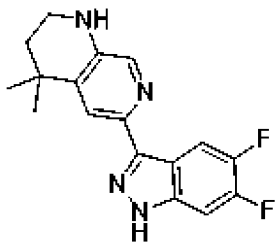
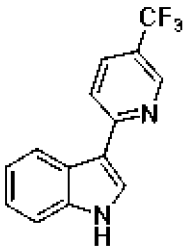
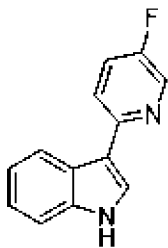
			J=6,0 Гц, 2H), 3,74-3,70 (м, 2H), 3,08-3,03 (м, 2H), 2,07-1,99 (м, 2H).	
37		A	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,45-8,38 (м, 1H), 8,23-8,19 (м, 1H), 7,96 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,44-7,39 (м, 1H), 4,36 (с, 2H), 3,85-3,79 (м, 2H), 3,41 (с, 3H), 3,14-3,06 (м, 2H), 2,19-2,03 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₆ F ₂ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 359,1; найдено, 359,0.
38		B	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,42-8,38 (м, 1H), 7,99-7,76 (м, 2H), 7,50-7,37 (м, 1H), 3,71 (т, J=6,0 Гц, 2H), 3,05 (т, J=6,0 Гц, 2H), 2,81 (с, 3H), 2,13-2,05 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₅ F ₂ N ₅ O [M+1] ⁺ , 344,1; найдено, 344,2.
39		B	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,53 (уш. с, 1H), 8,42-8,36 (м, 1H), 7,96 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69-7,63 (м, 2H), 4,82 (с, 2H), 3,95 (т, J=5,7 Гц, 2H), 2,80 (т, J=6,0 Гц, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₁ F ₂ N ₃ O [M+1] ⁺ , 288,1; найдено, 288,0.
40		B	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,52 (уш. с, 1H), 8,49-8,42 (м, 1H), 7,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,58 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,06-4,02 (м, 2H), 3,06-3,02 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₁ F ₂ N ₃ O [M+1] ⁺ , 288,1; найдено, 288,1.

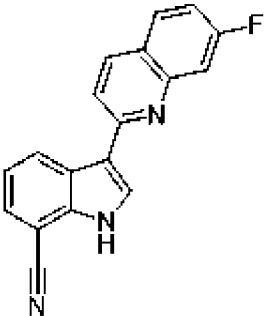
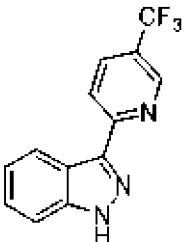
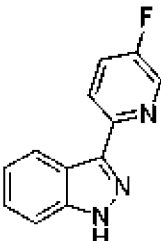
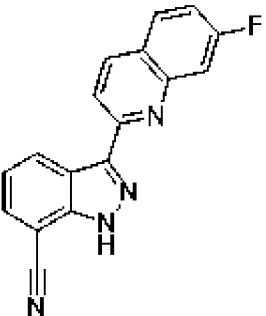
41		В	^1H ЯМР (300 МГц, метанол- d_4) δ 8,53-8,50 (м, 1H), 8,35 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,50-7,44 (м, 1H), 4,64 (с, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+1]^+$, 287,1; найдено, 287,0.
42		В	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,79 (уш. с, 1H), 8,48-8,45 (м, 1H), 8,24 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,13 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,77-7,71 (м, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,12 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}$ $[\text{M}+1]^+$, 301,1; найдено, 301,2.
43		С	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,10 (уш. с, 1H), 8,08-7,99 (м, 1H), 7,68 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,09-7,05 (м, 1H), 6,87 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,30-3,23 (м, 2H), 2,94-2,89 (м, 2H), 2,53 (с, 3H), 1,98-1,93 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4$ $[\text{M}+1]^+$, 283,1; найдено, 283,3.
44		С	^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,88 (уш. с, 1H), 8,15 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,38 (д, $J=6,3$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H), 3,25-3,22 (м, 2H), 2,92 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 2,36 (с, 3H), 1,99-1,89 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4$ $[\text{M}+1]^+$, 283,1; найдено, 283,3.
45		С	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,83 (уш. с, 1H), 8,41 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,65 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,22 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,03 (с, 1H),	МС (ИЭР) расщ. для $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{FN}_4$ $[\text{M}+1]^+$, 283,1; найдено, 283,1.

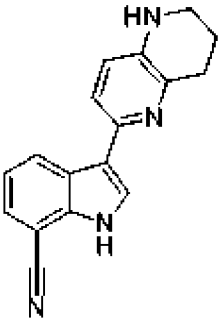
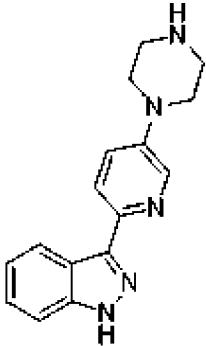
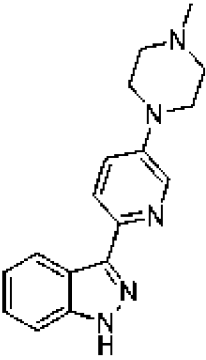
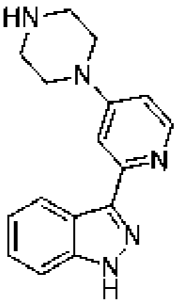
			3,31-3,24 (м, 2H), 2,94-2,91 (м, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,96-1,93 (м, 2H).	
46		D	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,12 (уш. с, 1H), 8,45-8,42 (м, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58-7,54 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,12 (с, 1H), 3,28-3,19 (м, 2H), 3,07-2,95 (м, 1H), 2,09-1,95 (м, 1H), 1,71- 1,64 (м, 1H), 1,41 (д, J=6,9 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,2.
47		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,40 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,52 (д, J=7,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,2.
48		D	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,40 (т, J=9,6 Гц, 1H), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,38-7,33 (м, 1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,34-3,30 (м, 2H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,13-2,08 (м, 1H), 1,84-1,76 (м, 1H), 1,52 (д, J=7,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,2.

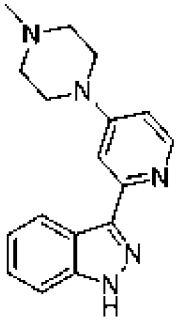
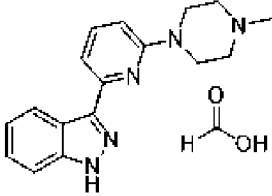
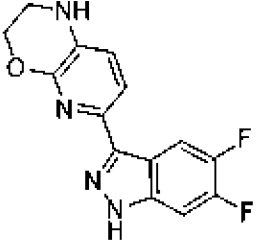
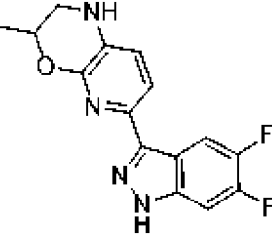
49		В	¹ Н ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,22-8,16 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,40-7,34 (м, 1H), 3,44-3,32 (м, 2H), 3,08-2,94 (м, 1H), 2,09-1,93 (м, 1H), 1,76-1,66 (м, 1H), 1,39 (д, J=7,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,1.
50		С	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,12 (уш. с, 1H), 8,43 (дд, J=10,8, 8,1 Гц, 1H), 7,66 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=10,8, 8,1 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,17 (уш. с, 1H), 3,26 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,79 (т, J=5,7 Гц, 2H), 1,38 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 315,1; найдено, 315,0.
51		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,90 (уш. с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,50-8,45 (м, 1H), 8,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77-7,26 (м, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 1,53 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₅ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 301,0; найдено, 301,0.
52		С	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,79 (уш. с, 1H), 8,90 (с, 1H), 8,49-8,43 (м, 1H), 8,24 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,78-7,74 (м, 1H), 1,57 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 315,0; найдено, 315,0.
53		В	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,13 (уш. с, 1H), 8,48-8,42 (м, 1H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 1H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,28	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₃ H ₁₀ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 261,1; найдено,

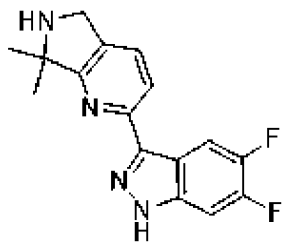
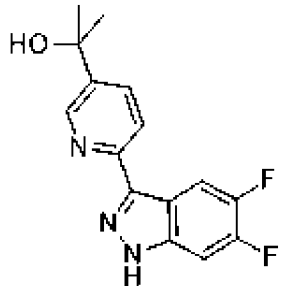
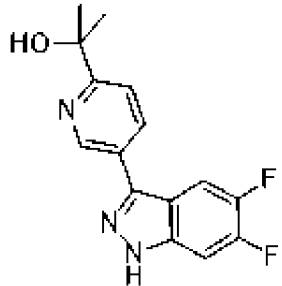
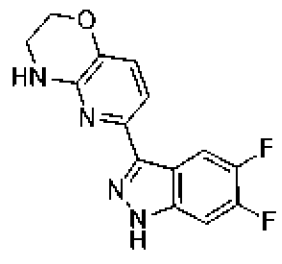
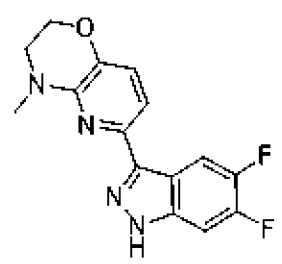
			(с, 2H), 2,41 (с, 3H).	261,2.
54		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,14 (уш. с, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 7,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,59-7,56 (м, 1H), 7,02 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,76-2,67 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,36 (т, J=7,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₂ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 275,2; найдено, 275,2.
55		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,35 (уш. с, 1H), 8,37-8,30 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 6,34 (с, 1H), 3,31-3,26 (м, 2 H), 2,91-2,86 (м, 2H), 1,98-1,92 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₁ F ₂ N ₅ [M+1] ⁺ , 288,1; найдено, 288,1.
56		B	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,13 (уш. с, 1H), 8,37-8,31 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59-7,53 (м, 1H), 6,19 (с, 1H), 3,28-3,21 (м, 2H), 2,74 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,84-1,80 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 287,1; найдено, 287,1.
57		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,22 (уш. с, 1H), 8,25 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,42-7,38 (м, 2H), 7,22-7,18 (м, 1H), 6,02 (с, 1H), 3,25-3,21 (м, 2H), 2,83 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,96-1,92 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 251,1; найдено, 251,1.

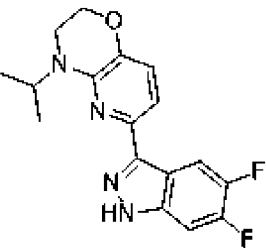
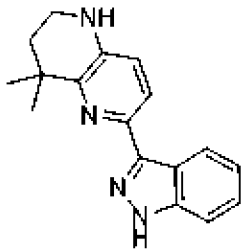
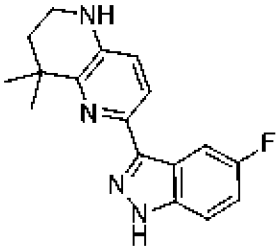
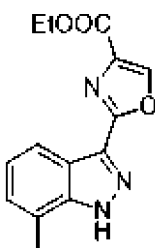
58		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,49 (уш. с, 1H), 8,55-8,48 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 7,24 (с, 1H), 3,35-3,30 (м, 2H), 2,83 (т, J=6,0 Гц, 2H), 1,95-1,91 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₁ F ₂ N ₅ [M+1] ⁺ , 288,1; найдено, 288,2.
59		C	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,44-8,37 (м, 1H), 7,62-7,49 (м, 2H), 3,32-3,28 (м, 2H), 2,96-2,89 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,96-1,93 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,2.
60		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,12 (уш. с, 1H), 8,36-8,30 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,56 (дд, J=10,5, 6,9 Гц, 1H), 6,31-3,27 (м, 1H), 1,67-1,63 (м, 2H), 1,28 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 315,1; найдено, 315,1.
118		C	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,76 (уш. с, 1H), 8,92 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,50-8,47 (м, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,11-8,06 (м, 2H), 7,49-7,46 (м, 1H), 7,24-7,13 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₉ F ₃ N ₂ [M+1] ⁺ , 263,1; найдено, 263,1.
119		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,52 (уш. с, 1H), 8,57 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,08 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,93-7,89 (м, 1H), 7,73-7,67 (м, 1H), 7,46-7,43 (м, 1H), 7,19-7,09 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₃ H ₉ FN ₂ [M+1] ⁺ , 213,0; найдено, 213,0.

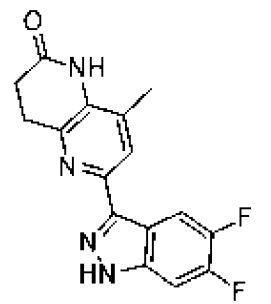
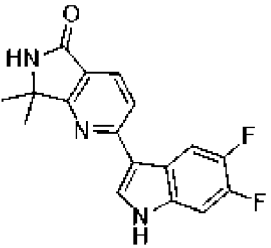
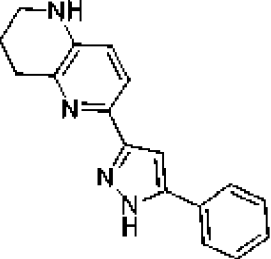
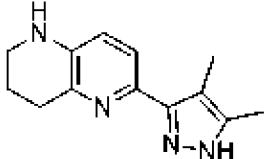
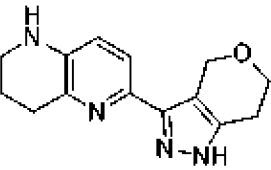
120		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,58 (уш. с, 1H), 9,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,13 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,01-7,98 (м, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,77-7,72 (м, 1H), 7,50-7,34 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₀ FN ₃ [M+1] ⁺ , 288,1; найдено, 288,1.
61		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,66 (уш. с, 1H), 9,10 (с, 1H), 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,30-8,26 (м, 1H), 7,65 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45 (т, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,2 Гц, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₃ H ₈ F ₃ N ₃ [M+1] ⁺ , 264,1; найдено, 264,0.
62		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,38 (уш. с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,25-8,22 (м, 1H), 7,86-7,81 (м, 1H), 7,60 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,44-7,40 (м, 1H), 7,25-7,21 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₂ H ₈ FN ₃ [M+1] ⁺ , 214,1; найдено, 214,0.
63		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,50 (уш. с, 1H), 9,24 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,53 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 8,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,00-7,95 (м, 1H), 7,60-7,55 (м, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₉ FN ₄ [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.

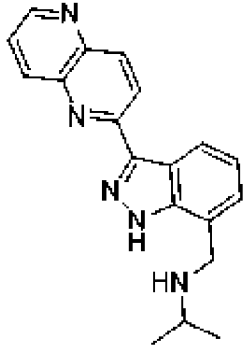
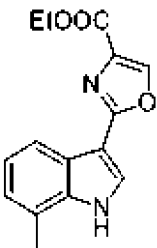
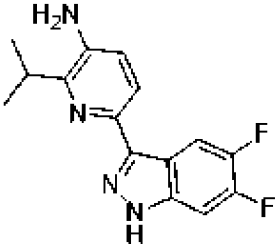
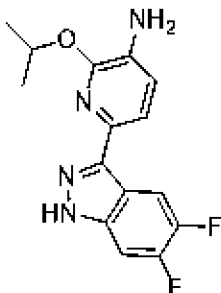
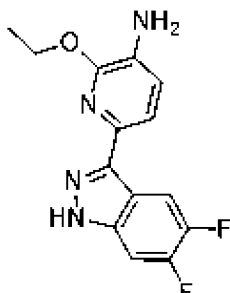
121		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,04 (уш. с, 1H), 8,81 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,90 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,24-7,19 (м, 1H), 6,83 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 3,25-3,18 (м, 2H), 2,88 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,97-1,92 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₇ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 275,1; найдено, 275,1.
64		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,10 (уш. с, 1H), 8,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,40 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,54 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,39-7,35 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 3,20-3,17 (м, 4H), 2,89-2,86 (м, 4H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₆ H ₁₇ N ₅ [M+1] ⁺ , 280,1; найдено, 280,2.
65		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,45-8,43 (м, 2H), 8,04-8,03 (м, 1H), 7,58-7,53 (м, 2H), 7,45-7,41 (м, 1H), 7,222 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,59-3,52 (м, 4H), 3,34-3,19 (м, 4H), 2,78 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₇ H ₁₉ N ₅ [M+1] ⁺ , 294,1; найдено, 294,1.
66		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,23 (уш. с, 1H), 8,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,31 (д, J=6,0 Гц, 1H), 7,57-7,54 (м, 2H), 7,40-7,35 (м, 1H), 7,19-7,15 (м, 1H), 6,85-6,82 (м, 1H), 3,33 (м, 1H), 3,31-3,27 (м, 4H), 2,85-2,81 (м, 4H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₆ H ₁₇ N ₅ [M+1] ⁺ , 280,0; найдено, 280,2.

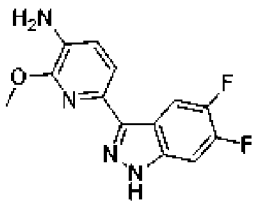
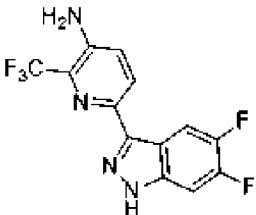
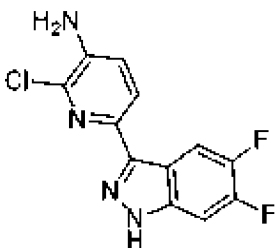
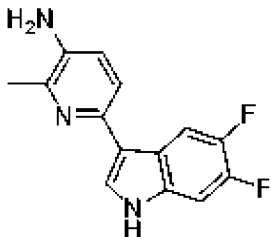
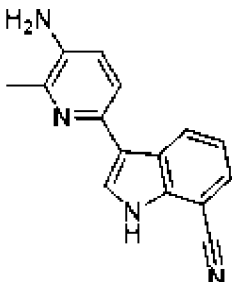
67		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,24 (уш. с, 1H), 8,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,33 (д, J=6,4 Гц, 1H), 7,60-7,55 (м, 2H), 7,40-7,36 (м, 1H), 7,20-7,16 (м, 1H), 6,87-6,85 (м, 1H), 3,40-3,34 (м, 4H), 2,53-2,46 (м, 4H), 2,24 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₉ N ₅ [M+1] ⁺ , 294,2; найдено, 294,3.
68		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,27 (уш. с, 1H), 8,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,57 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41-7,37 (м, 1H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,85 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,70 (м, 4H), 2,76 (м, 4H), 2,44 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для [C ₁₇ H ₁₉ N ₅] ⁺ [M+1] ⁺ , 294,1; найдено, 294,1.
69		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,19 (уш. с, 1H), 8,35 (м, 1H), 7,85-7,29 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,66-4,33 (м, 2H), 3,32-3,30 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.
70		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,19 (уш. с, 1H), 8,38-8,33 (м, 1H), 7,60-7,54 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,29 (с, 1H), 4,37-4,33 (м, 1H), 3,40-3,37 (м, 1H), 3,03-2,98 (м, 1H), 1,39 (д, J=6,4 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 303,1; найдено, 303,0.

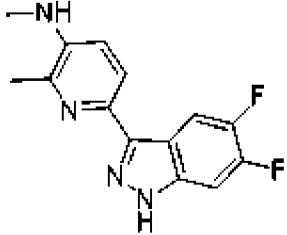
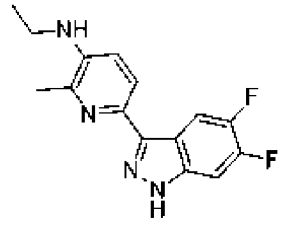
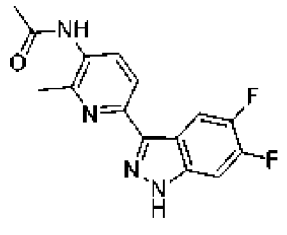
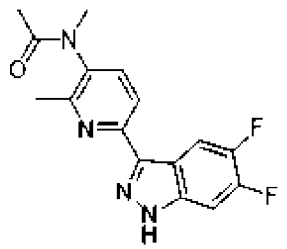
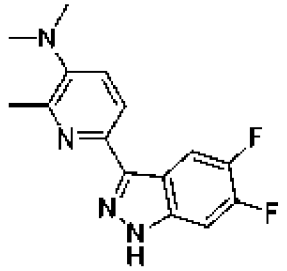
71		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,50-8,45 (м, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 4,21 (с, 2H), 1,57 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,0.
72		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,58 (уш. с, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,45-8,41 (м, 1H), 8,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,02-7,99 (м, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 1,52 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₅ H ₁₃ F ₂ N ₃ O [M+1] ⁺ , 290,1; найдено, 290,1.
73		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,56 (уш. с, 1H), 9,08 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,34-8,32 (м, 1H), 8,20-8,26 (м, 1H), 7,79 (м, J=8,0 Гц, 1H), 7,71-7,67 (м, 1H), 5,31 (с, 1H), 1,50 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₅ H ₁₃ F ₂ N ₃ O [M+1] ⁺ , 290,1; найдено, 290,1.
74		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,24 (уш. с, 1H), 8,63-8,58 (м, 1H), 7,61-7,57 (м, 1H), 7,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-7,03 (м, 2H), 4,18 (т, J=4,4 Гц, 2H), 3,49-3,48 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₄ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.
75		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,29 (уш. с, 1H), 8,42-8,33 (м, 1H), 7,67-7,58 (м, 1H), 7,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,32-4,25 (м, 2H), 3,56-3,49 (м, 2H), 3,21 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 303,1; найдено, 303,1.

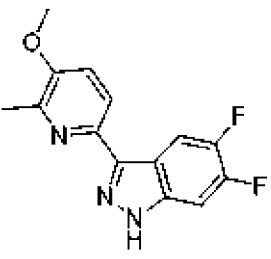
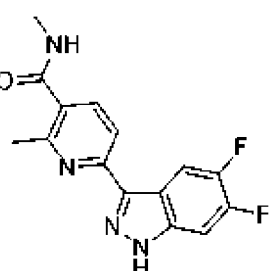
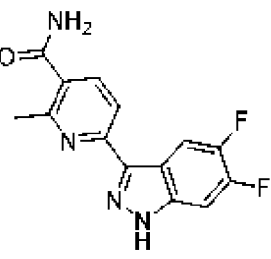
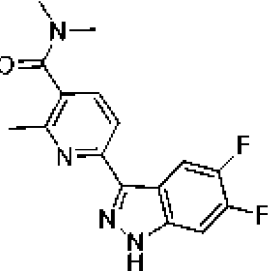
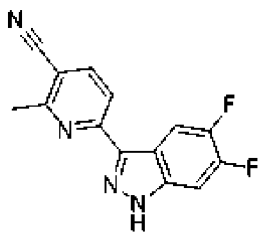
76		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,29 (уш. с, 1Н), 8,30-8,21 (м, 1Н), 7,67-7,58 (м, 1Н), 7,29 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,06 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 5,13-5,02 (м, 1Н), 4,26-4,19 (м, 2Н), 3,48-3,42 (м, 2Н), 1,26 (д, J=6,8 Гц, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 331,1; найдено, 331,1.
77		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 12,89 (уш. с, 1Н), 8,61 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,68 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,35 (м, 1Н), 7,26-7,14 (м, 1Н), 6,89 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,09 (с, 1Н), 3,25-3,24 (м, 2Н), 1,80 (т, J=5,6 Гц, 2Н), 1,40 (с, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₈ N ₄ [M+1] ⁺ , 279,1; найдено, 279,2.
78		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,03 (уш. с, 1Н), 8,27-8,24 (м, 1Н), 7,67 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,61-7,55 (м, 1Н), 7,29-7,23 (м, 1Н), 6,90 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,12 (с, 1Н), 3,32-3,26 (м, 2Н), 1,93-1,79 (м, 2Н), 1,39 (с, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₇ FN ₄ [M+1] ⁺ , 297,1; найдено, 297,1.
79		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆) δ 13,95 (уш. с, 1Н), 8,98 (с, 1Н), 8,05-8,03 (м, 1Н), 7,26-7,22 (м, 2Н), 4,35 (к, J=7,2 Гц, 2Н), 2,58 (м, 3Н), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₃ N ₃ O ₃ [M+1] ⁺ , 272,1; найдено, 272,1.

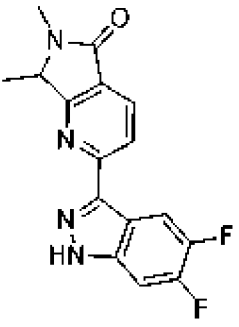
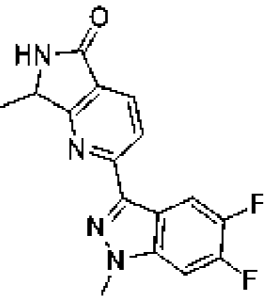
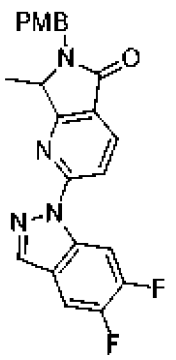
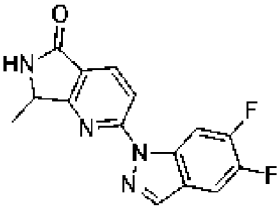
80		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,44 (уш. с, 1H), 9,81 (с, 1H), 8,48-8,46 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,67-7,61 (м, 1H), 3,18 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,70-2,61 (т, J=7,6 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 315,1; найдено, 315,1.
122		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,88 (уш. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 8,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,52-7,48 (м, 1H), 1,55 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ O [M+1] ⁺ , 314,1; найдено, 314,0.
81		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,00 (уш. с, 1H), 7,84-7,80 (м, 2H), 7,45-7,40 (м, 3H), 7,31 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,09 (с, 1H), 3,22-3,16 (м, 2H), 2,85 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,95-1,89 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₆ N ₄ [M+1] ⁺ , 277,1; найдено, 277,1.
82		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,23 (уш. с, 1H), 7,37-7,20 (уш., 1H), 6,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,99-5,80 (уш. с, 1H), 3,22-3,19 (м, 2H), 2,82-2,53 (м, 2H), 2,16 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,93-1,87 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₃ H ₁₆ N ₄ [M+1] ⁺ , 229,1; найдено, 229,1.
83		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,73 (уш. с, 1H), 7,33 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,88 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,16-6,09 (уш., 1H), 4,81 (с, 2H), 3,84-3,37 (м, 2H), 3,36-3,17 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O [M+1] ⁺ , 257,1; найдено, 257,1.

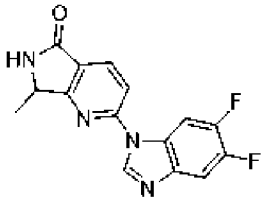
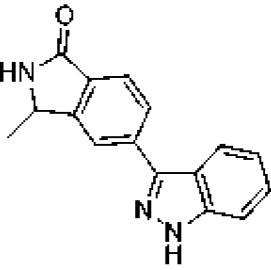
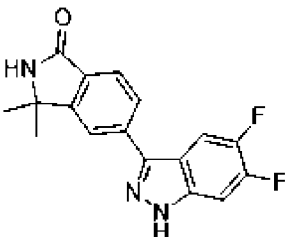
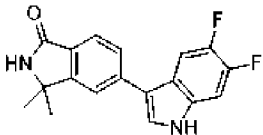
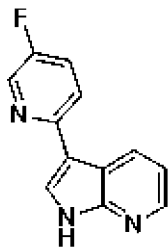
87		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,99-8,98-8,97 (м, 1H), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,64-8,56 (м, 2H), 8,49 (м, J=8,0 Гц, 1H), 7,85-7,81 (м, 1H), 7,44 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 4,12 (с, 2H), 2,81-2,76 (м, 1H), 1,06 (д, J=6,0 Гц, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ [M+1] ⁺ , 318,1; найдено, 318,1.
123		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,53 (с, 1H), 8,05-8,03 (м, 2H), 7,14 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,06 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,43 (к, J=7,2 Гц, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,19 (т, J=7,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O ₃ [M+1] ⁺ , 271,1; найдено, 271,0.
88		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,56-8,52 (м, 1H), 7,75 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 1H), 7,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,31-3,13 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.
89		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,16 (уш. с, 1H), 8,40-8,22 (м, 1H), 7,64-7,54 (м, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,44-5,34 (м, 1H), 5,07 (с, 2H), 1,45 (д, J=6,4 Гц, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 305,1; найдено, 305,1.
90		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,16 (уш. с, 1H), 8,36-8,31 (м, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,53 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,00 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,12 (с, 2H), 4,57-4,47 (к, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 291,2; найдено, 291,2.

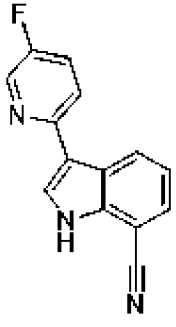
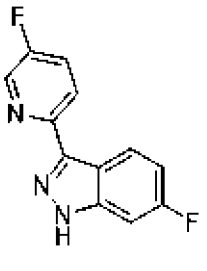
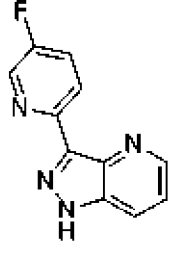
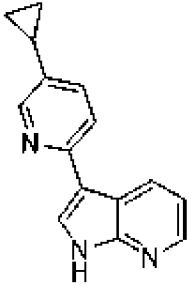
			J=7,2 Гц, 2H), 1,47 (т, J=7,2 Гц, 3H).	
91		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,17 (уш. с, 1H), 8,42-8,39 (м, 1H), 7,72-7,42 (м, 2H), 6,99 (д, J=7,6 Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 4,07 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₃ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 277,1; найдено, 277,1.
92		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,38 (уш. с, 1H), 8,35-8,250 (м, 1H), 8,08 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,7-7,6 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,05 (с, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₃ H ₇ F ₅ N ₄ [M+1] ⁺ , 315,1; найдено, 315,1.
93		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,34 (уш. с, 1H), 8,28-8,23 (м, 1H), 7,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,65-8,61 (м, 1H), 7,26 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₂ H ₇ ClF ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 281,1; найдено, 281,1.
124		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,31 (уш. с, 1H), 8,40-8,36 (м, 1H), 7,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,43-7,32 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₁ F ₂ N ₃ [M+1] ⁺ , 260,1; найдено, 260,1.
125		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,05 (уш. с, 1H), 8,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,99 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 249,1; найдено, 249,1.

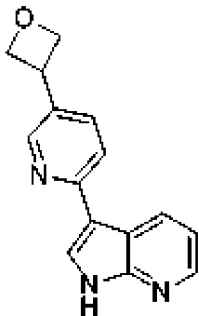
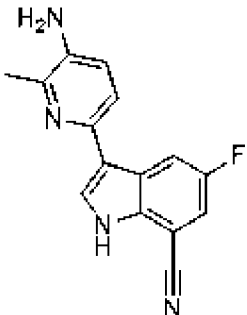
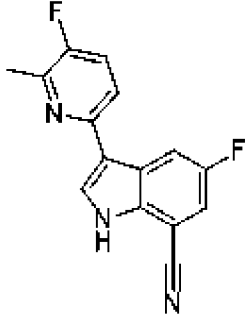
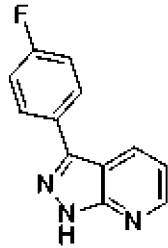
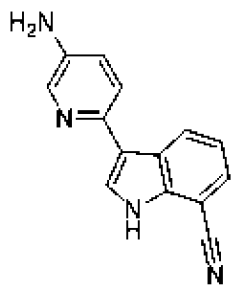
94		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,13 (уш. с, 1Н), 8,47-8,45 (м, 1Н), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,59-8,55 (м, 1Н), 6,92 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,55 (с, 1Н), 2,79 (д, J=4,8 Гц, 3Н), 2,44 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₂ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 275,1; найдено, 275,1.
95		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,13 (уш. с, 1Н), 8,48-8,44 (м, 1Н), 7,81 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,59-7,55 (м, 1Н), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,31 (с, 1Н), 3,28-3,06 (м, 2Н), 2,46 (с, 3Н), 1,23 (т, J=7,2 Гц, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.
96		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 13,51 (уш. с, 1Н), 9,55 (с, 1Н), 8,49-8,45 (м, 1Н), 8,10-7,88 (м, 2Н), 7,69-7,65 (м, 1Н), 2,51 (с, 3Н), 2,13 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 303,1; найдено, 303,0.
97		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 11,11 (уш. с, 1Н), 8,53-8,43 (м, 1Н), 8,09-7,99 (м, 1Н), 7,83 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,77-7,59 (м, 1Н), 3,12 (с, 3Н), 2,55 (с, 3Н), 1,74 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 317,1; найдено, 317,1.
98		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ 8,48-8,44 (м, 1Н), 7,92 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,71-7,62 (м, 1Н), 7,50 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 2,73 (с, 6Н), 2,61 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₄ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.

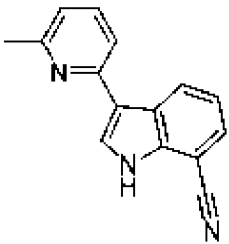
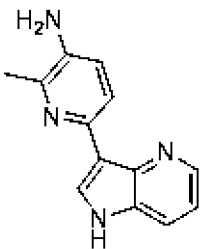
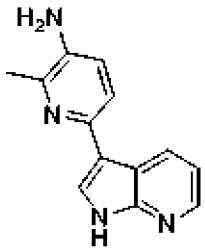
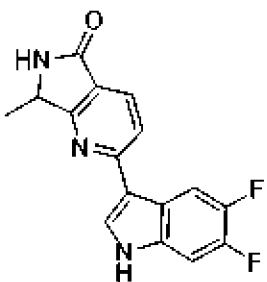
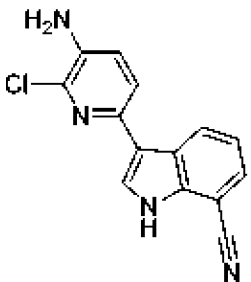
99		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,44-8,34 (м, 1H), 7,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,45-7,37 (м, 2H), 3,94 (с, 3H), 2,57 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₄ H ₁₁ F ₂ N ₃ O [M+1] ⁺ , 276,1; найдено, 276,1.
100		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,65 (уш. с, 1H), 8,51-8,46 (м, 1H), 8,40 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 2,81 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,68 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₅ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 303,1; найдено, 303,1.
101		A	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52-8,46 (м, 1H), 8,01-7,99 (м, 2H), 7,95 (с, 1H), 7,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,58 (с, 1H), 2,72 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₄ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.
102		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,64 (уш. с, 1H), 8,52-8,47 (м, 1H), 8,02 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73-7,69 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,85 (с, 3H), 2,54 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₆ H ₁₄ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 317,1; найдено, 317,1.
103		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,90 (уш. с, 1H), 8,49-8,47 (м, 1H), 8,29 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,77-7,73 (м, 1H), 2,83 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₄ H ₈ F ₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 271,1; найдено, 271,1.

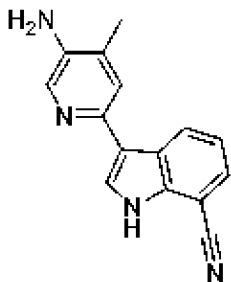
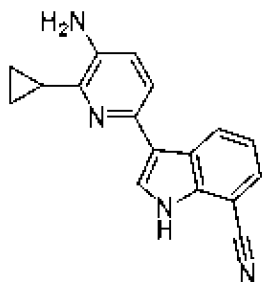
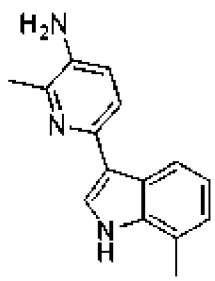
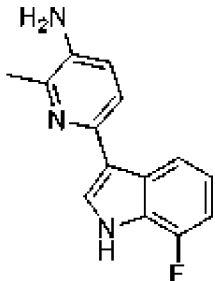
104		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,80 (с, 1H), 8,47 (дд, J=10,4, 8,0 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,74 (дд, J=10,4, 6,8 Гц, 1H), 4,72 (к, J=6,8 Гц, 1H), 3,09 (с, 3H), 1,59 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 315,1; найдено, 315,1.
105		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,50-8,45 (м, 1H), 8,20 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,13 (м, J=8,0 Гц, 1H), 8,02-7,98 (м, 1H), 4,78 (к, J=6,8 Гц, 1H), 4,18 (с, 3H), 1,53 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₂ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 315,1; найдено, 315,1.
106		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,81-8,71 (м, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,30 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,12 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,07-7,98 (м, 1H), 7,30 (д, J=8,4 Гц, 2H), 6,93 (д, J=8,8 Гц, 2H), 5,07-4,99 (м, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,46-4,38 (м, 1H), 3,74 (с, 3H), 1,54 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₃ H ₁₈ F ₂ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 421,1; найдено, 421,2.
107		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,88 (с, 1H), 8,81-8,72 (м, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,25 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,14-8,08 (м, 1H), 8,07-8,00 (м, 1H), 4,80 (к, J=6,8 Гц, 1H), 1,53 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,0.

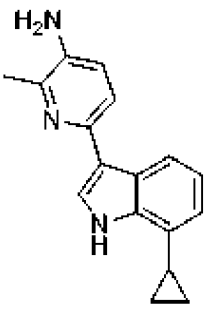
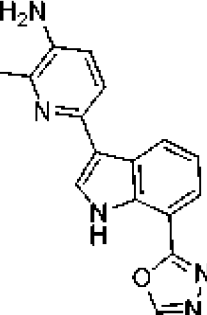
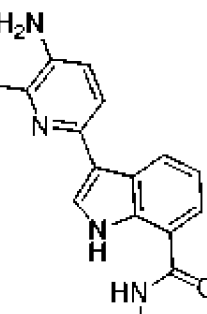
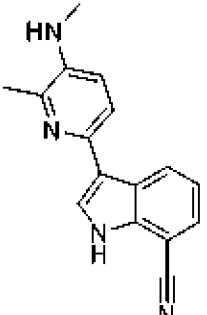
108		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,21 (с, 1H), 8,95 (с, 1H), 8,47-8,42 (м, 1H), 8,31 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,94-7,89 (м, 1H), 4,81 (к, J=6,8 Гц, 1H), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,0.
109		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,40 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,17-8,10 (м, 3H), 7,77 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,46-7,42 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 4,74 (к, J=6,8 Гц, 1H), 1,47 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O [M+1] ⁺ , 264,1; найдено, 264,1.
110		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,61 (уш. с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,24-8,16 (м, 2H), 8,07 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,73-7,68 (м, 2H), 1,55 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₃ F ₂ N ₃ O [M+1] ⁺ , 314,1; найдено, 314,1
143		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,69 (уш. с, 1H), 8,55 (с, 1H), 7,93-7,84 (м, 3H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,46 (м, 1H), 1,52 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₄ F ₂ N ₂ O [M+1] ⁺ , 313,1; найдено, 313,1
126		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,77-8,70 (м, 1H), 8,50 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,30-8,24 (м, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,89-7,81 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₂ H ₈ FN ₃ [M+1] ⁺ , 214,1; найдено, 214,1.

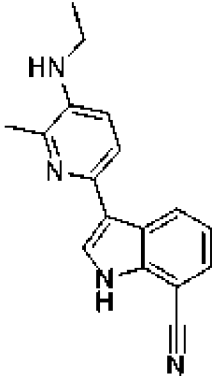
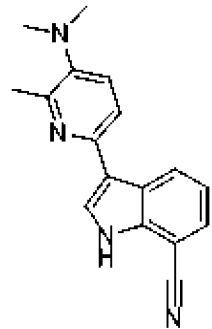
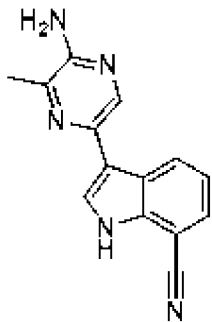
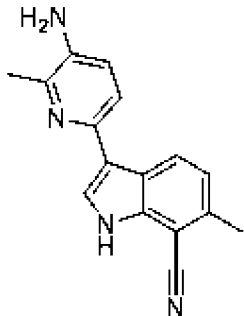
127		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,36 (уш. с, 1H), 8,81-8,79 (м, 1H), 8,61 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,80-7,68 (м, 2H), 7,29 (т, J=8,0 Гц, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₈ FN ₃ [M+1] ⁺ , 238,1; найдено, 238,1.
111		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,44 (уш. с, 1H), 8,71 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,5-8,50 (м, 1H), 8,24-8,20 (м, 1H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,40-7,39 (м, 1H), 7,15-7,10 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₂ H ₇ F ₂ N ₃ [M+1] ⁺ , 232,1; найдено, 232,0.
112		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,59 (уш. с, 1H), 8,73-8,72 (м, 2H), 8,67-8,66 (м, 1H), 8,11 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,96-7,87 (м, 1H), 7,50-7,42 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₁ H ₇ FN ₄ [M+1] ⁺ , 215,1; найдено, 215,1.
128		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,95 (уш. с, 1H), 8,74 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 8,43 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,27 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,41 (дд, J=8,4, 2,4 Гц, 1H), 7,16 (дд, J=8,0, 4,8 Гц, 1H), 2,02-1,91 (м, 1H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,80-0,72 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₃ N ₃ [M+1] ⁺ , 236,1; найдено, 236,1.

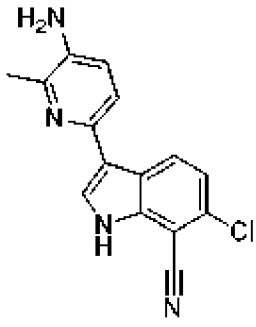
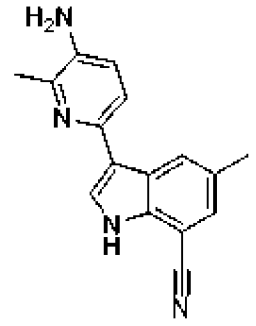
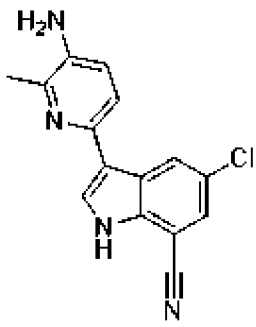
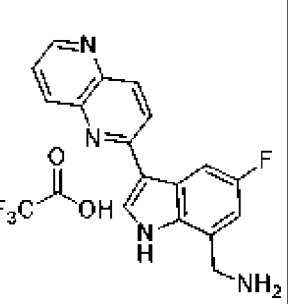
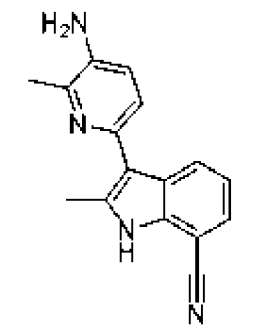
129		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,02 (уш. с, 1Н), 8,81-8,74 (м, 1Н), 8,58 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,31-8,24 (м, 2Н), 7,94-7,89 (м, 2Н), 7,22-7,14 (м, 1Н), 5,02-4,94 (м, 2Н), 4,72-4,65 (м, 2Н), 4,34-4,27 (м, 1Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₃ N ₃ O [M+1] ⁺ , 252,1; найдено, 252,1.
130		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,18 (уш. с, 1Н), 8,66-8,59 (м, 1Н), 8,03 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 7,67-7,59 (м, 1Н), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,01 (с, 2Н), 2,38 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₁ FN ₄ [M+1] ⁺ , 267,1; найдено, 267,1.
131		D	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,50 (уш. с, 1Н), 8,67-8,59 (м, 1Н), 8,35 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 7,87-7,80 (м, 1Н), 7,75-7,60 (м, 2Н), 2,55 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₉ F ₂ N ₃ [M+1] ⁺ , 270,1; найдено, 270,1.
113		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,83 (уш. с, 1Н), 8,61-8,53 (м, 2Н), 8,13-8,03 (м, 2Н), 7,42-7,32 (м, 2Н), 7,30-7,27 (м, 1Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₂ H ₈ FN ₃ [M+1] ⁺ , 214,1; найдено, 214,1.
132		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,07 (уш. с, 1Н), 8,74 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 8,02 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 7,93 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,63-7,56 (м, 2Н), 7,21 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,00-6,97 (м, 1Н), 5,24 (с, 2Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₀ N ₄ [M+1] ⁺ , 235,1; найдено, 235,2.

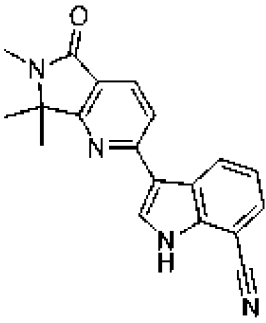
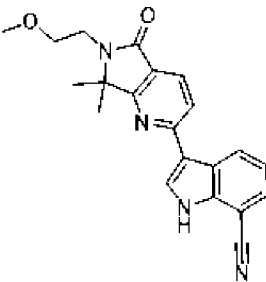
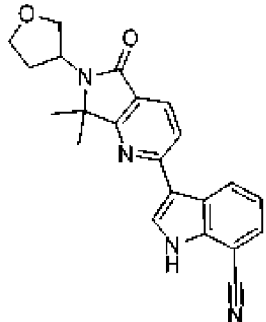
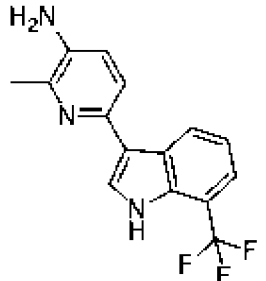
133		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,35 (уш. с, 1H), 8,93 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,24 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,73-7,65 (м, 3H), 7,32-7,27 (м, 1H), 7,04 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,55 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₅ H ₁₁ N ₃ [M+1] ⁺ , 234,1; найдено, 234,1.
134		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,38 (уш. с, 1H), 8,44-8,35 (м, 2H), 8,05 (т, J=1,6 Гц, 1H), 7,78 (дд, J=8,0, 1,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J=8,0, 4,4 Гц, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,88 (с, 2H), 2,33 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₃ H ₁₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 225,1; найдено, 225,1.
135		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,66 (уш. с, 1H), 8,76-8,74 (м, 1H), 8,22-8,21 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,13-7,09 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₃ H ₁₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 225,1; найдено, 225,1.
136		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,89 (уш. с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,52-8,47 (м, 1H), 8,39 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98-7,93 (м, 2H), 7,52-7,47 (м, 1H), 4,72-4,67 (к, J=6,8 Гц, 1H), 1,50 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₆ H ₁₁ F ₂ N ₃ O [M+1] ⁺ , 300,1; найдено, 300,1.
137		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,20 (уш. с, 1H), 8,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68-7,64 (м, 2H), 7,29-7,25 (м, 1H), 7,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,48 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₄ H ₉ ClN ₄ [M+1] ⁺ , 269,1; найдено, 269,1.

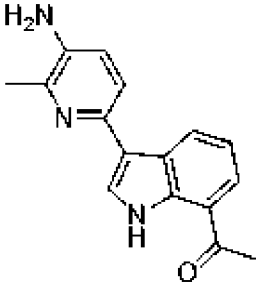
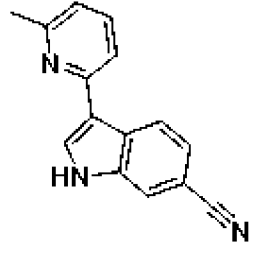
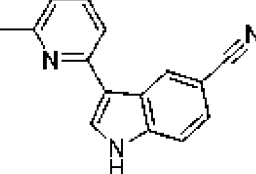
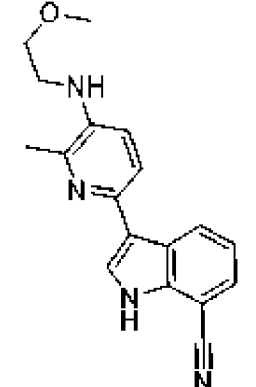
			2H).	
138		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,05 (уш. с, 1H), 8,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,92 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,63-7,60 (м, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,21-7,19 (м, 1H), 5,01 (с, 2H), 2,14 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₂ N ₄ [M+1] ⁺ , 249,1; найдено, 249,2.
139		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,04 (уш. с, 1H), 8,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,62-7,60 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,23 (т, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,21-2,08 (м, 1H), 1,07-0,97 (м, 2H), 0,96-0,91 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 275,1; найдено, 275,2.
140		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,12 (уш. с, 1H), 8,20 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,75-7,69 (м, 1H), 7,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98-6,89 (м, 3H), 4,88 (уш. с, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,35 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₅ N ₃ [M+1] ⁺ , 238,1; найдено, 238,1
141		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,64 (уш. с, 1H), 8,24 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,81 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,05-6,91 (м, 3H), 4,93 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₂ FN ₃ [M+1] ⁺ , 242,1; найдено, 242,1.

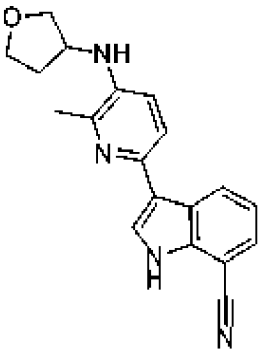
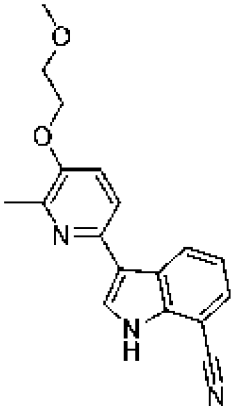
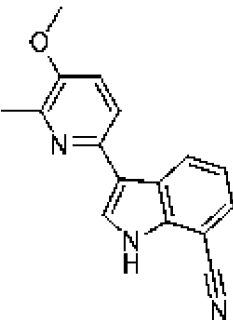
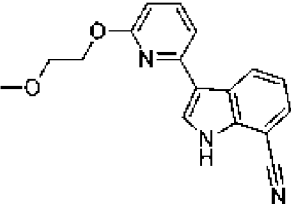
142		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,22 (уш. с, 1H), 8,19 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,97-6,92 (м, 2H), 6,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,89 (с, 2H), 2,35 (с, 3H), 2,30-2,19 (м, 1H), 1,02-0,92 (м, 2H), 0,75-0,70 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₇ N ₃ [M+1] ⁺ , 264,1; найдено, 264,1.
144		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,32 (уш. с, 1H), 9,42 (с, 1H), 8,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85-7,78 (м, 2H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,02-6,95 (м, 1H), 4,98 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O [M+1] ⁺ , 292,1; найдено, 292,1.
145		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,19 (уш. с, 1H), 8,60 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,51 (д, J=4,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,64-7,61 (м, 1H), 7,40 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,11 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,92 (с, 2H), 2,86 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,36 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₆ N ₄ O [M+1] ⁺ , 281,1; найдено, 281,2.
146		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,05 (уш. с, 1H), 8,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,65-7,54 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 1H), 6,86 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,28-5,27 (м, 1H), 2,76 (д, J=4,8 Гц, 3H), 2,40 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 263,1; найдено, 263,1.

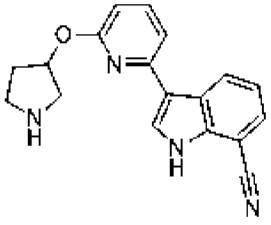
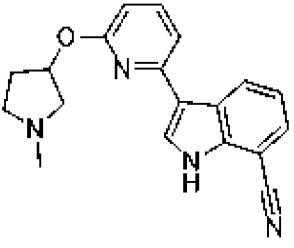
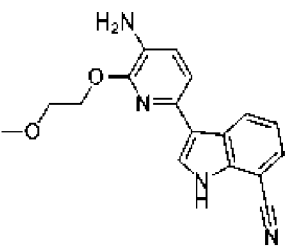
147		С	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,05 (уш. с, 1H), 8,83 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,93 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,66-7,51 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 1H), 6,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,03 (т, J=5,4 Гц, 1H), 3,22-3,07 (м, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,21 (т, J=6,9 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₇ H ₁₆ N ₄ [M+1] ⁺ , 277,1; найдено, 277,1.
148		D	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,24 (с, 1H), 8,87 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,73-7,62 (м, 2H), 7,42 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 2,68 (с, 6H), 2,55 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₇ H ₁₆ N ₄ [M+1] ⁺ , 277,1; найдено, 277,1.
149		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,16 (уш. с, 1H), 8,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,01 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68-7,61 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 6,07 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₄ H ₁₁ N ₅ [M+1] ⁺ , 250,1; найдено, 250,1.
150		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,24-11,60 (уш. с, 1H), 8,67 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,44 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,95 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₆ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 263,1; найдено, 263,2.

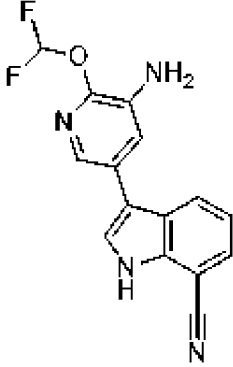
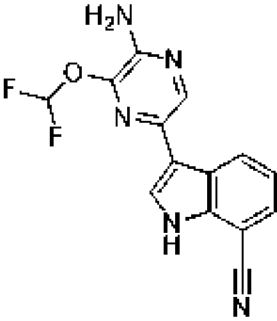
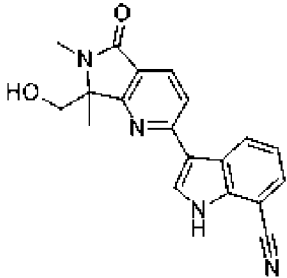
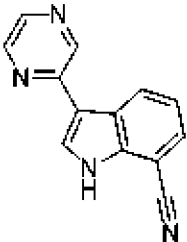
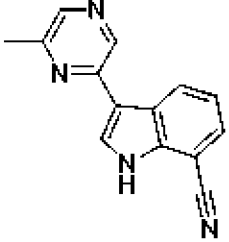
151		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,21 (уш. с, 1H), 8,84 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,35 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ [M+1] ⁺ , 283,1; найдено, 283,1.
152		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,90 (уш. с, 1H), 8,61 (с, 1H), 7,85 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,44-7,43 (м, 2H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,38 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 263,1; найдено, 263,1.
153		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,28 (уш. с, 1H), 8,89 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,03 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,75 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,03 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₁ ClN ₄ [M+1] ⁺ , 283,1; найдено, 283,0.
154		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,14 (уш. с, 1H), 8,89-8,87 (м, 1H), 8,68-8,65 (м, 2H), 8,49 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,34-8,32 (м, 5H), 7,74-7,74 (м, 1H), 7,28-7,25 (м, 1H), 4,42 (с, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₃ FN ₄ [M+1] ⁺ , 293,1; найдено, 293,1.
155		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,85 (уш. с, 1H), 8,23 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,51 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 2H), 7,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,01 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 2,34 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 263,1; найдено, 263,1.

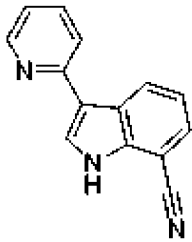
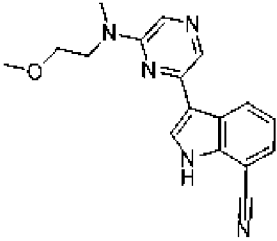
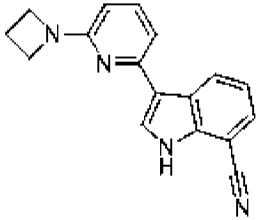
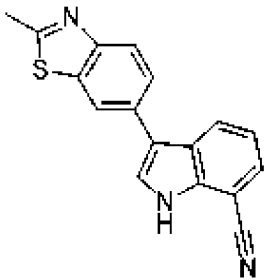
156		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,56 (уш. с, 1H), 8,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,04-7,99 (м, 2H), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,37 (т, J=8,0 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,54 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O [M+1] ⁺ , 317,1; найдено, 317,1.
157		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,61 (уш. с, 1H), 9,00 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,04-7,98 (м, 2H), 7,74-7,72 (м, 1H), 7,39-7,34 (м, 1H), 3,65-3,55 (м, 4H), 3,30 (с, 3H), 1,57 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 361,2; найдено, 361,2.
158		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,60 (уш. с, 1H), 8,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,03 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,41-7,32 (м, 1H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,12-4,02 (м, 1H), 3,94-3,82 (м, 3H), 2,50-2,39 (м, 1H), 2,16-2,04 (м, 1H), 1,59 (с, 3H), 1,54 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 373,2; найдено, 373,2.
159		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,51 (уш. с, 1H), 8,79 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,85 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,0 Гц, 2H), 7,24-7,20 (м, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,97 (с, 2H), 2,38 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₂ F ₃ N ₃ [M+1] ⁺ , 292,0; найдено, 292,0.

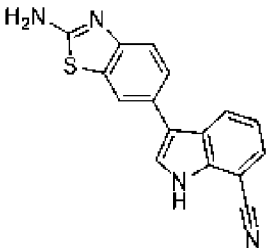
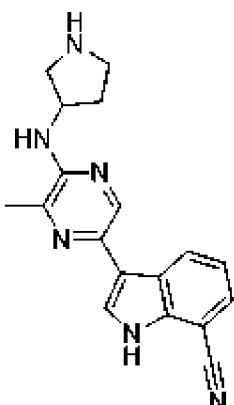
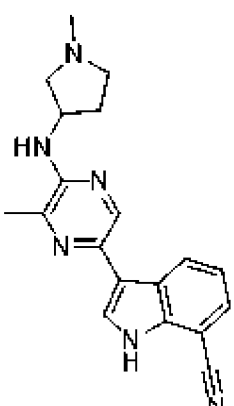
160		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,43 (уш. с, 1H), 8,80 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,90 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,96 (с, 2H), 2,69 (с, 3H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O [M+1] ⁺ , 266,1; найдено, 266,1.
161		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,04 (уш. с, 1H), 8,71 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,38 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,99-7,89 (м, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,10-7,01 (м, 1H), 2,55 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₁ N ₃ [M+1] ⁺ , 233,1; найдено, 234,1.
162		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,03 (уш. с, 1H), 8,99 (с, 1H), 8,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,70-7,59 (м, 3H), 7,51 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (д, J=7,2 Гц, 1H), 2,57 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₁ N ₃ [M+1] ⁺ , 234,1; найдено, 234,1.
163		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,73-8,66 (м, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 6,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,56-3,49 (м, 2H), 3,31-3,24 (м, 5H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O [M+1] ⁺ , 307,1; найдено, 307,2.

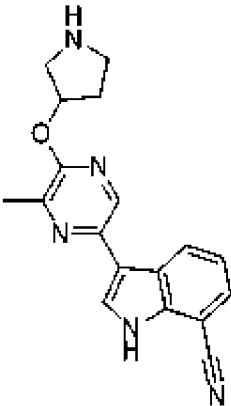
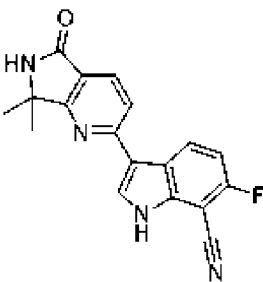
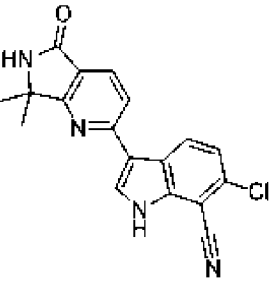
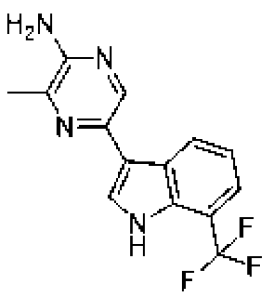
164		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- d ₆) δ 12,07 (уш. с, 1H), 8,83 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,95 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,02 (д, J=6,0 Гц, 1H), 4,07-4,06 (м, 1H), 4,00-3,92 (м, 1H), 3,92-3,82 (м, 1H), 3,80-3,70 (м, 1H), 3,66-3,59 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,33-2,17 (м, 1H), 1,93- 1,85 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O [M+1] ⁺ , 319,1; найдено, 319,2.
165		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,62-7,55 (м, 2H), 7,41 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,0, 7,2 Гц, 1H), 4,26-4,19 (м, 2H), 3,87-3,80 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 2,55 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O ₂ [M+1] ⁺ , 308,1; найдено, 308,1.
166		D	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,63-7,55 (м, 2H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 2,52 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O [M+1] ⁺ , 264,1; найдено, 264,1.
167		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,79 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,04-7,99 (м, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,41 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 6,64 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,62	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₂ [M+1] ⁺ , 294,1; найдено, 294,1.

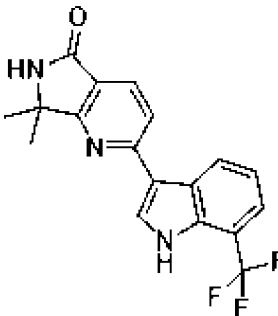
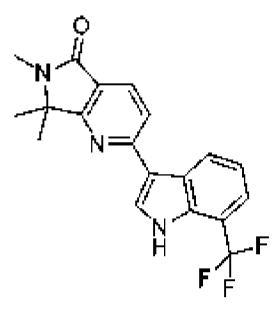
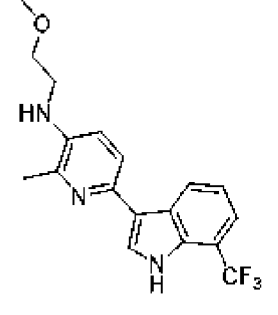
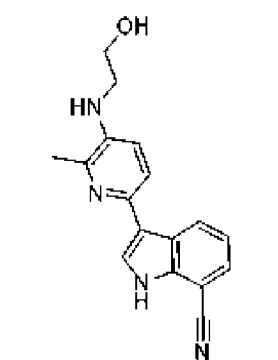
			(т, J=4,8 Гц, 2H), 3,85 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,47 (с, 3H).	
168		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,85-8,74 (м, 1H), 8,26 (с, 1H), 7,76-7,65 (м, 2H), 7,58-7,49 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 6,67-6,55 (м, 1H), 5,60-5,58 (м, 1H), 3,24-3,16 (м, 1H), 3,08-2,90 (м, 3H), 2,23-2,12 (м, 1H), 1,97-1,86 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O [M+1] ⁺ , 305,1; найдено, 305,1.
189		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,38 (уш. с, 1H), 8,79 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,73-7,65 (м, 2H), 7,50 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,28 (м, 1H), 6,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,57-5,56 (м, 1H), 2,93-2,84 (м, 1H), 2,75-2,64 (м, 2H), 2,46-2,33 (м, 2H), 2,28 (с, 3H), 1,93-1,90 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O [M+1] ⁺ , 319,1; найдено, 319,2.
170		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,10 (уш. с, 1H), 8,75-8,68 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,66-7,60 (м, 1H), 7,31-7,20 (м, 2H), 6,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,83 (с, 2H), 4,59-4,52 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,82-3,75 (т, J=4,8 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 309,1; найдено, 309,1.

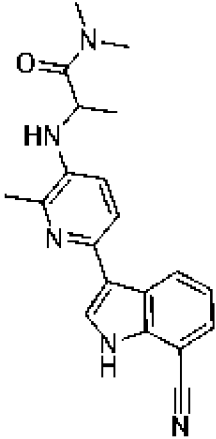
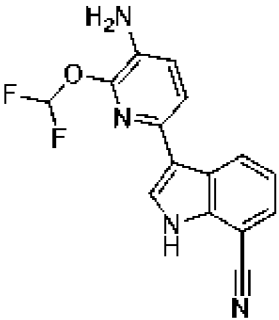
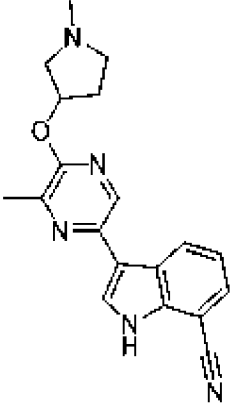
171		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,31 (уш. с, 1H), 7,80 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,72-7,70 (м, 2H), 7,68 (т, J=73,6 Гц, 1H), 7,44 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,29-7,25 (м, 1H), 5,34 (с, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₅ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,1.
172		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,28 (уш. с, 1H), 8,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,09 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,87 (т, J=72,4 Гц, 1H), 7,70-7,55 (м, 1H), 7,28-7,24 (м, 1H), 6,51 (с, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₄ H ₉ F ₂ N ₅ O [M+1] ⁺ , 302,0; найдено, 302,1.
173		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,57 (уш. с, 1H), 8,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,04-7,93 (м, 2H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,40-7,33 (м, 1H), 4,88 (уш., 1H), 3,96-3,82 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 1,45 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 333,1; найдено, 333,2.
174		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,61 (уш. с, 1H), 9,26 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,85-8,78 (м, 1H), 8,67-8,62 (м, 1H), 8,50 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,77-7,70 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₃ H ₈ N ₄ [M+1] ⁺ , 221,1; найдено, 221,1.
175		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,57 (уш. с, 1H), 9,04 (с, 1H), 8,86 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,76-7,69 (м,	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₄ H ₁₀ N ₄ [M+1] ⁺ , 235,1; найдено,

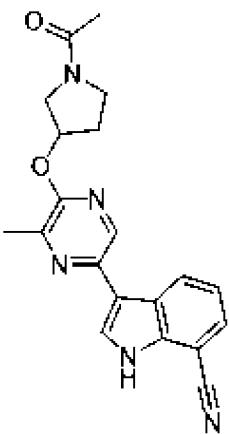
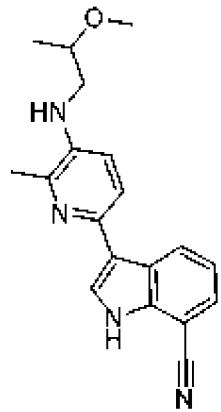
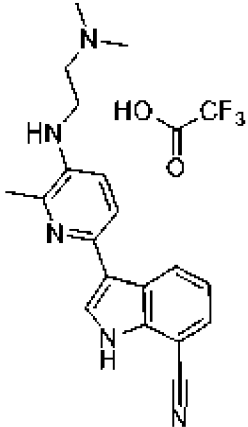
			1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 2,58 (с, 3H).	235,1.
176		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,39 (уш. с, 1H), 8,91-8,84 (м, 1H), 8,66-8,59 (м, 1H), 8,28 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,97-7,90 (м, 1H), 7,83-7,75 (м, 1H), 7,72-7,66 (м, 1H), 7,34-7,25 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₉ N ₃ [M+1] ⁺ , 220,1; найдено, 220,1.
177		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,46 (уш. с, 1H), 8,75 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,31 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 3,86-3,78 (м, 2H), 3,64-3,57 (м, 2H), 3,24 (с, 3H), 3,17 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O [M+1] ⁺ , 308,1; найдено, 308,1.
178		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,27 (уш. с, 1H), 8,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,53-7,48 (м, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H), 7,18 (д, J=7,2 Гц, 1H), 6,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,03 (т, J=7,2 Гц, 4H), 2,39-2,34 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₄ N ₄ [M+1] ⁺ , 275,1; найдено, 275,1.
179		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,33 (уш. с, 1H), 8,37 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,03-7,86 (м, 2H), 7,86-7,76 (м, 1H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31-7,26 (м, 1H), 2,81 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₁ N ₃ S [M+1] ⁺ , 290,1; найдено, 290,0.

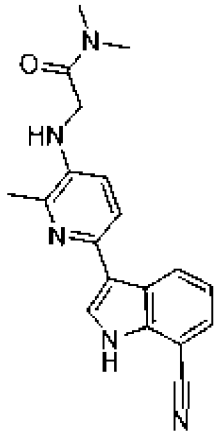
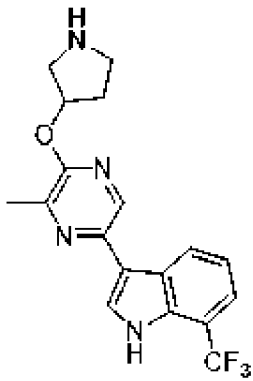
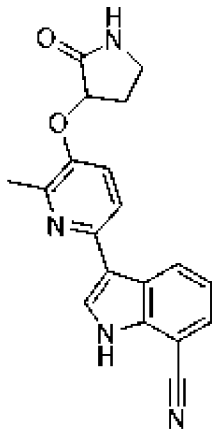
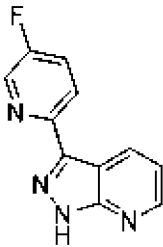
180		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,18 (уш. с, 1H), 8,22 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,98 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,77 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,58-7,48 (м, 1H), 7,46 (с, 2H), 7,40 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,22 (м, 1H),	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₀ N ₄ S [M+1] ⁺ , 291,1; найдено, 291,0.
181		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,55-11,85 (уш. с, 1H), 8,78 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,46-8,43 (м, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,36-6,18 (м, 1H), 4,50-4,30 (м, 1H), 3,73-3,40 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 1H), 3,16-2,94 (м, 1H), 2,93-2,67 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,25-1,88 (м, 1H), 1,84-1,70 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₈ N ₆ [M+1] ⁺ , 319,2; найдено, 319,2.
182		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,17 (уш. с, 1H), 8,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,22 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,60-4,28 (м, 1H), 2,83-2,79 (м, 1H), 2,67-2,60 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 5H), 2,28 (с, 3H), 2,27-2,17 (м, 1H), 1,88-1,72 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₂₀ N ₆ [M+1] ⁺ , 333,2; найдено, 333,1.

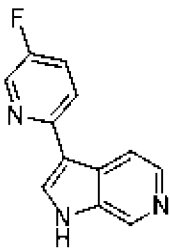
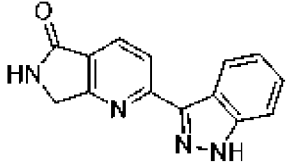
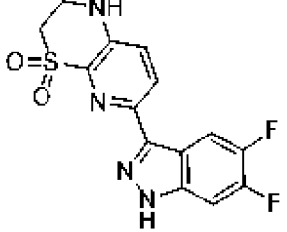
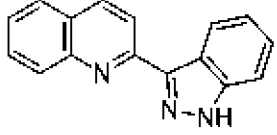
183		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,85-11,66 (уш. с, 1Н), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,57 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,30-7,25 (м, 1Н), 5,51-5,33 (м, 1Н), 3,73-3,37 (м, 1Н), 3,16-3,06 (м, 1Н), 2,97-2,64 (м, 2Н), 2,47 (с, 3Н), 2,1-2,0 (м, 1Н), 1,85-1,82 (м, 1Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O [M+1] ⁺ , 320,4; найдено, 320,1
184		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,73 (уш. с, 1Н), 9,00-8,97 (м, 1Н), 8,77 (с, 1Н), 8,49 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,03-7,97 (м, 2Н), 7,35-7,30 (м, 1Н), 1,54 (с, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₃ FN ₄ O [M+1] ⁺ , 321,1; найдено, 321,0.
185		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,94 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,07 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,42 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 1,66 (с, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₃ ClN ₄ O [M+1] ⁺ , 337,1; найдено, 337,1.
186		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,63 (с, 1Н), 8,64 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,36 (с, 1Н), 7,95 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,06 (с, 2Н), 2,40 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₄ H ₁₁ F ₃ N ₄ [M+1] ⁺ , 293,1. найдено, 293,1.

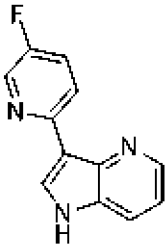
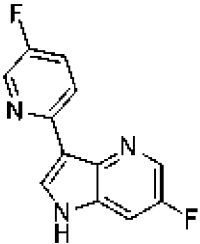
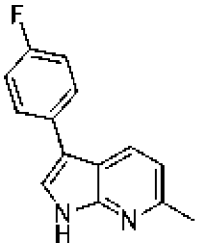
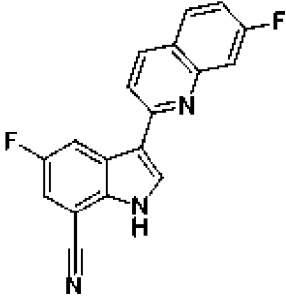
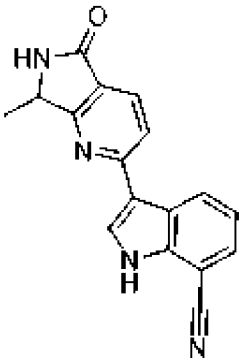
187		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,05 (уш. с, 1H), 8,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,40 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,04 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,2 Гц, 1H), 1,55 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₃ O [M+1] ⁺ , 346,1. найдено, 346,1.
188		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,06 (уш. с, 1H), 8,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,06 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,57 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,00 (с, 3H), 1,55 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₆ F ₃ N ₃ O [M+1] ⁺ , 360,1; найдено, 360,1.
189		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,42-8,32 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,53-7,43 (м, 2H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,68 (т, J=5,6 Гц, 2H), 3,43-3,36 (м, 5H), 2,48 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₈ F ₃ N ₃ O [M+1] ⁺ , 350,2; найдено, 350,2.
190		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,06 (уш. с, 1H), 8,87-8,80 (м, 1H), 7,94 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,56 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,01-4,94 (м, 1H), 4,82-4,74 (м, 1H), 3,66-3,57 (м, 2H), 3,24-3,15 (м, 2H), 2,42 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O [M+1] ⁺ , 293,1; найдено, 293,1.

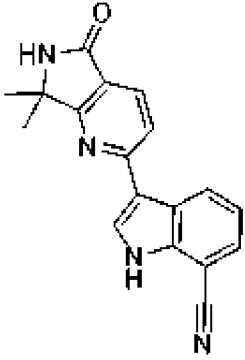
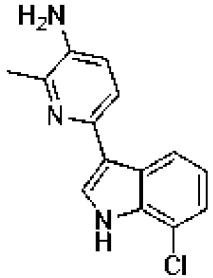
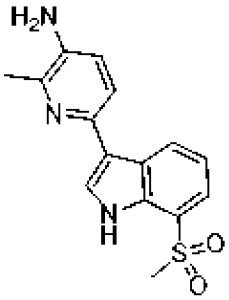
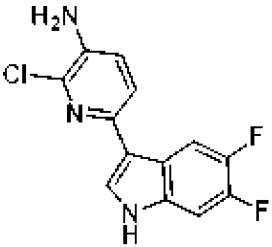
191		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,10 (уш. с, 1H), 8,84 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,95 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,63-4,55 (м, 1H), 3,10 (с, 3H), 2,87 (с, 3H), 2,45 (с, 3H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O [M+1] ⁺ , 348,0; найдено, 348,0.
192		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,18 (уш. с, 1H), 8,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,65 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,28-7,23 (м, 1H), 7,15 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₀ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 301,1; найдено, 301,1.
193		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,64-8,61 (м, 1H), 8,46-8,39 (м, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,63-7,58 (м, 1H), 7,32-7,27 (м, 1H), 5,77-5,73 (м, 1H), 3,91-3,49 (м, 4H), 3,06 (с, 3H), 2,75-2,30 (м, 5H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 334,1; найдено, 334,1.

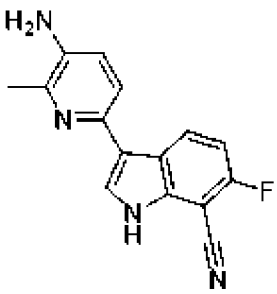
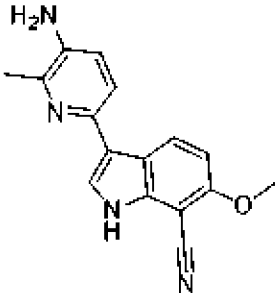
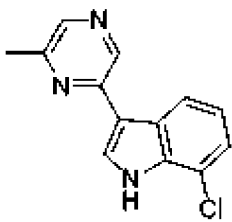
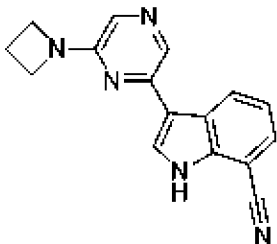
194		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 11,88 (уш. с, 1Н), 8,61-8,58 (м, 1Н), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,30-7,26 (м, 1Н), 5,71-5,64 (м, 1Н), 4,00-3,61 (м, 4Н), 2,53 (с, 3Н), 2,40-2,36 (м, 1Н), 2,32-2,39 (м, 1Н), 2,14 и 2,19 (с, 3Н).	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 362,1; найдено, 362,1.
195		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,87-8,51 (м, 2Н), 7,70 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,57 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 7,43 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,34-7,21 (м, 1Н), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,02 (уш. с, 1Н), 3,74-3,64 (м, 1Н), 3,44 (с, 3Н), 3,36-3,29 (м, 1Н), 3,17-3,07 (м, 1Н), 2,54 (с, 3Н), 1,30 (д, J=6,0 Гц, 3Н).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O [M+1] ⁺ , 321,1; найдено, 321,2
196		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,18-8,16 (м, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,94 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,73-7,69 (м, 1Н), 7,41-7,37 (м, 1Н), 3,81 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,51 (т, J=6,0 Гц, 2Н), 3,02 (с, 6Н), 2,70 (с, 3Н).	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₁ H ₂₂ F ₃ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 320,2; найдено, 320,2.

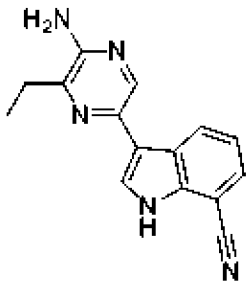
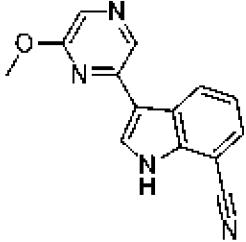
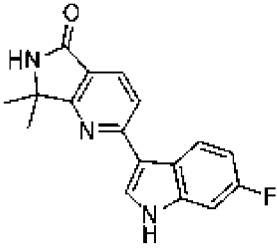
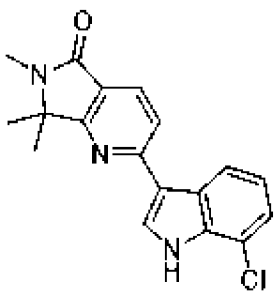
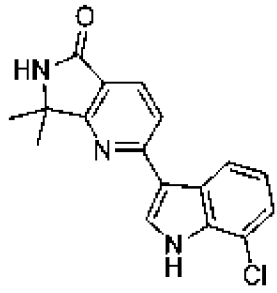
197		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,08 (уш. с, 1H), 8,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,97 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 1H), 6,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,14-5,11 (м, 1H), 3,99 (д, J=4,8 Гц, 2H), 3,05 (с, 3H), 2,90 (с, 3H), 2,45 (с, 3H)	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 334,2; найдено, 334,2.
198		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,52 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,82-5,72 (м, 1H), 3,66-3,61 (м, 2H), 3,58-3,51 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,5-2,4 (м, 2H)	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₈ H ₁₇ F ₃ N ₄ O [M+1] ⁺ , 363,1; найдено, 363,2
199		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,33-8,31 (м, 1H), 8,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73- 7,71 (м, 1H), 7,41- 7,37 (м, 1H), 5,30 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,60-3,43 (м, 2H), 2,86-2,74 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,43-2,29 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 333,1; найдено, 333,1.
116		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,96 (уш. с, 1H), 8,84-8,81 (м, 1H), 8,73 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,60-8,58 (м, 1H), 8,26-8,23 (м, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,34-7,30 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₁ H ₇ FN ₄ [M+1] ⁺ , 215,1; найдено, 215,1

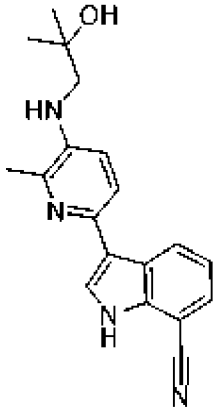
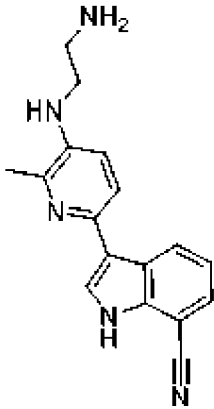
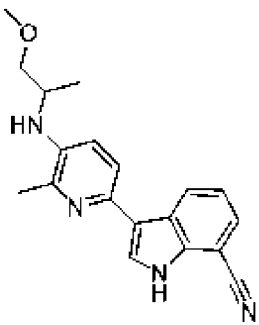
200		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,00 (уш. с, 1H), 8,81 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,60 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,32 (т, J=1,2 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,21 (д, J=5,6 Гц, 1H), 7,96 (дд, J=8,8, 4,4 Гц, 1H), 7,75 (тд, J=8,8, 3,2 Гц, 1H)	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₂ H ₈ FN ₃ [M+1] ⁺ , 214,1; найдено, 214,0.
114		B	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,58 (уш. с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,63 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,14 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,42 (м, 1H), 7,30-7,25 (м, 1H), 4,57 (с, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O [M+1] ⁺ , 251,1; найдено, 251,2.
115		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,45 (уш. с, 1H), 8,39 (дд, J=10,6, 8,0 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=10,6, 6,8 Гц, 1H), 7,43-7,33 (м, 2H), 3,79-3,77 (м, 2H), 3,63-3,56 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₄ H ₁₀ F ₂ N ₄ O ₂ S [M+1] ⁺ , 337,0; найдено, 373,0.
117		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 13,53 (уш. с, 1H), 8,90 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,44 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,84-7,79 (м, 1H), 7,66-7,50 (м, 2H), 7,50-7,45 (м, 1H), 7,35-7,31 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₆ H ₁₁ N ₃ [M+1] ⁺ , 246,1; найдено, 246,0

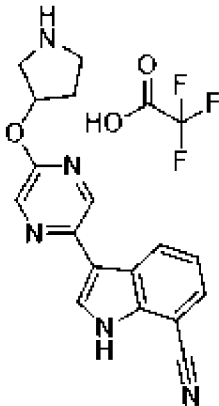
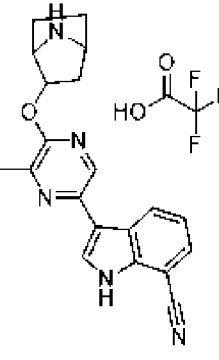
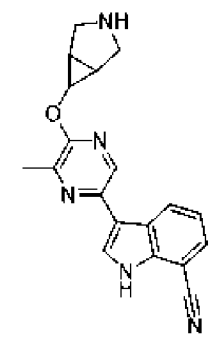
201		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,74 (уш. с, 1Н), 8,92-8,86 (м, 1Н), 8,54-8,48 (м, 2Н), 8,29 (с, 1Н), 7,89-786 (м, 1Н), 7,80-7,75 (м, 1Н), 7,24-7,20 (м, 1Н).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₂ H ₈ FN ₃ [M+1] ⁺ , 214,1; найдено, 214,0.
202		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,82 (уш. с, 1Н), 8,80 (дд, J=8,8, 4,8 Гц, 1Н), 8,61-8,48 (м, 2Н), 8,30 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,81-7,75 (м, 2Н).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₂ H ₇ F ₂ N ₃ [M+1] ⁺ , 232,0; найдено, 232,0.
203		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,70 (уш. с, 1Н), 8,14 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,75-7,71 (м, 3Н), 7,25 (т, J=8,8 Гц, 2Н), 7,03 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 2,54 (с, 3Н).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₄ H ₁₁ FN ₂ [M+1] ⁺ , 227,1; найдено, 227,1.
204		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,71 (уш. с, 1Н), 9,01 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 8,66 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,36 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,13 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 8,05-7,97 (м, 1Н), 7,89 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,50-7,41 (м, 1Н).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₈ H ₉ F ₂ N ₃ [M+1] ⁺ , 306,1; найдено, 306,1.
205		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,58 (уш. с, 1Н), 8,99-8,96 (м, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,47 (с, 1Н), 8,05-7,98 (м, 2Н), 7,74-7,71 (м, 1Н), 7,38-7,33 (м, 1Н), 4,72-4,68 (м, 1Н), 1,51 (д, J=6,8 Гц, 3Н).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 289,1; найдено, 289,1.

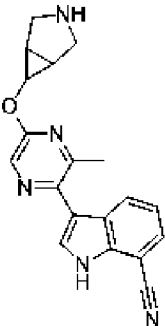
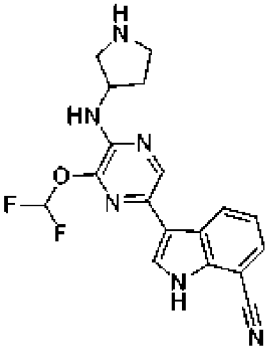
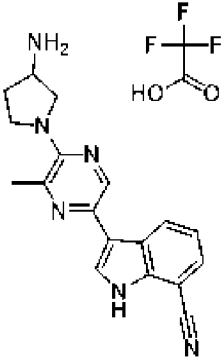
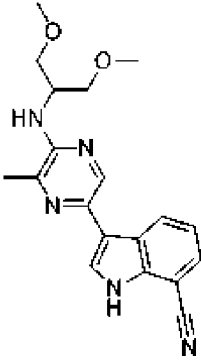
206		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,56 (уш. с, 1Н), 8,99-8,96 (м, 1Н), 8,73 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н), 8,02 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,97 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,74-7,71 (м, 1Н), 7,39-7,34 (м, 1Н), 1,55 (с, 6Н).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O [M+1] ⁺ , 303,1; найдено, 303,1.
207		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,50 (уш. с, 1Н), 8,43 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,83 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,19 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1Н), 7,06 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,94 (с, 2Н), 2,37 (с, 3Н).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₄ H ₁₂ ClN ₃ [M+1] ⁺ , 258,0; найдено, 258,0.
208		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,36 (уш. с, 1Н), 8,86 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,86 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,47 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,00 (с, 2Н), 3,30 (с, 3Н), 2,38 (с, 3Н).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₂ S [M+1] ⁺ , 302,1; найдено, 302,0.
209		С	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,47 (уш. с, 1Н), 8,26-8,19 (м, 1Н), 7,95 (с, 1Н), 7,59 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,43-7,37 (м, 1Н), 7,18 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 5,40 (с, 2Н).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₃ H ₈ ClF ₂ N ₃ [M+1] ⁺ , 280,1; найдено, 280,0.

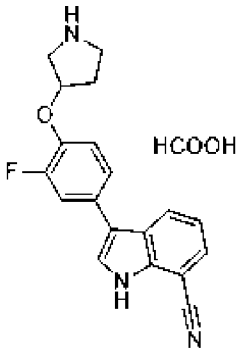
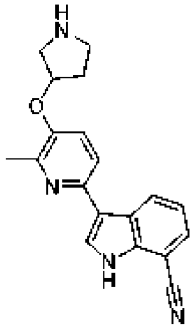
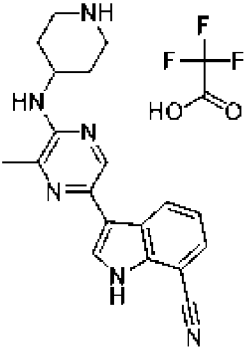
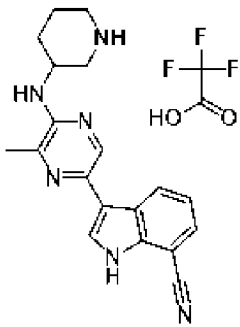
210		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,19 (уш. с, 1H), 8,89-8,85 (м, 1H), 7,92 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,46 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,20-7,15 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,02 (с, 2H), 2,37 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₅ H ₁₁ FN ₄ [M+1] ⁺ , 267,1; найдено, 267,1.
211		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,36 (уш. с, 1H), 7,76 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,95-6,91 (м, 2H), 6,86 (д, J=1,6 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 2,36 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O [M+1] ⁺ , 279,1; найдено, 279,2.
212		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,05 (уш. с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,29 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,17 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,56 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ [M+1] ⁺ , 244,0; найдено, 244,0.
213		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,47 (уш. с, 1H), 8,81 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 7,69 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,14 (т, J=7,6 Гц, 4H), 2,47-2,39 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₃ N ₅ [M+1] ⁺ , 276,1; найдено, 276,1.

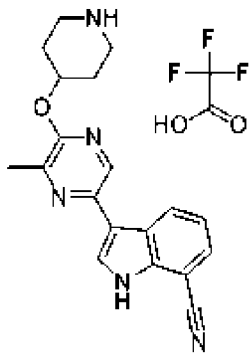
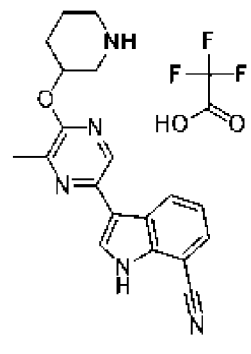
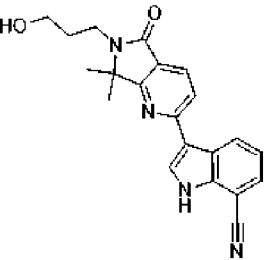
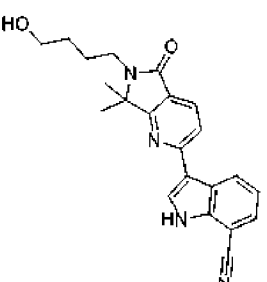
214		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,16 (уш. с, 1H), 8,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,04 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=7,2, 1,2 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,08 (с, 2H), 2,72 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,34 (т, J=7,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₅ H ₁₃ N ₅ [M+1] ⁺ , 264,1; найдено, 264,1.
215		D	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,84 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,16 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O [M+1] ⁺ , 251,1; найдено, 251,0.
216		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,78 (уш. с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,60 (дд, J=8,8, 5,6 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,92 (с, 2H), 7,26-7,23 (м, 1H), 7,06-7,04 (м, 1H), 1,54 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O [M+1] ⁺ , 296,1; найдено, 296,3.
217		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,09 (уш. с, 1H), 8,61 (д, J=7,6 Гц, 1H), 8,39 (д, J=3,2 Гц, 1H), 8,03-7,97 (м, 2H), 7,30 (д, J=6,8 Гц, 1H), 7,21 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,99 (с, 3H), 1,54 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₈ H ₁₆ ClN ₃ O [M+1] ⁺ , 326,1; найдено, 326,1.
218		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,54 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,19 (т, J=7,6 Гц, 1H), 1,66 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₄ ClN ₃ O [M+1] ⁺ , 312,1; найдено, 312,1.

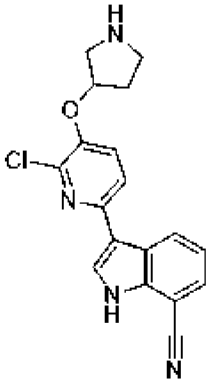
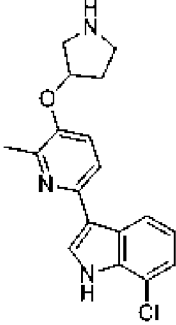
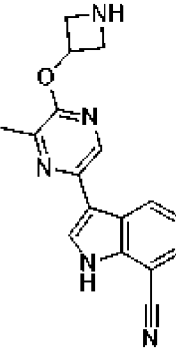
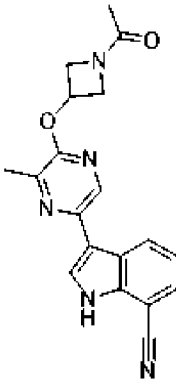
219		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,06 (дс, 1Н), 8,84 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,66-7,59 (м, 1Н), 7,55 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,27-7,19 (м, 1Н), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,67-4,57 (м, 2Н), 3,05 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 2,45 (с, 3Н), 1,20 (с, 6Н).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O [M+1] ⁺ , 321,2; найдено, 321,2.
220		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,47 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1Н), 7,74 (с, 1Н), 7,57 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,26-7,22 (м, 1Н), 7,13 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 3,39 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 3,03 (т, J=6,4 Гц, 2Н), 2,50 (с, 3Н).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₇ N ₅ [M+1] ⁺ , 292,1; найдено, 292,1.
221		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,07 (уш. с, 1Н), 8,83 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,94 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,63-7,61 (м, 1Н), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,24-7,21 (м, 1Н), 7,01 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 4,58 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 3,74-3,68 (м, 1Н), 3,46-3,43 (м, 1Н), 3,32-3,31 (м, 1Н), 3,30 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 1,23 (д, J=8,4 Гц, 3Н).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O [M+1] ⁺ , 321,2; найдено, 321,1.

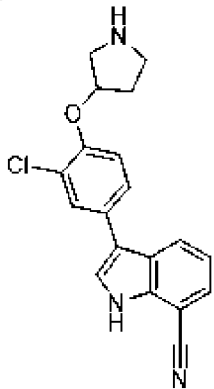
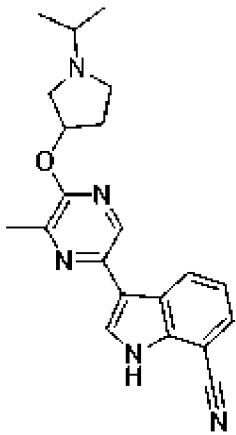
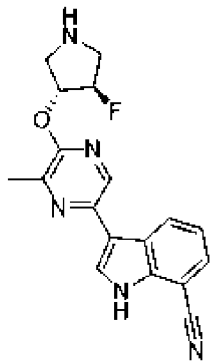
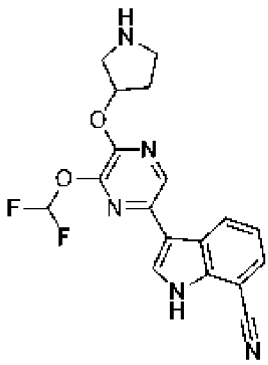
222		В	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,46 (уш. с, 1H), 9,11 (уш. с, 1H), 8,95 (уш., 1H), 8,82 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J=1,4 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,75-7,68 (м, 1H), 7,30 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,67-5,60 (м, 1H), 3,54-3,49 (м, 2H), 3,39-3,35 (м, 2H), 2,32-2,21 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O [M+1] ⁺ , 306,1; найдено, 306,1.
223		В	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,40 (с, 1H), 9,09-8,70 (м, 3H), 8,60 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,70 (д, J =7,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,17-5,16 (м, 1H), 4,3-4,28 (м, 2H), 2,56 (с, 3H), 2,39-2,34 (м, 1H), 2,01-1,61 (м, 5H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 346,2; найдено, 346,1.
224		В	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,38 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 4,10 (с, 1H), 3,16-3,08 (м, 2H), 2,86-2,83 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,78 (с, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O [M+1] ⁺ , 332,1; найдено, 332,2.

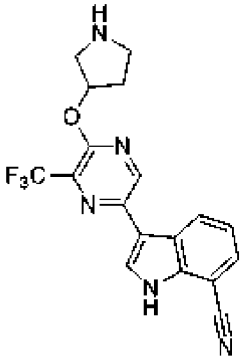
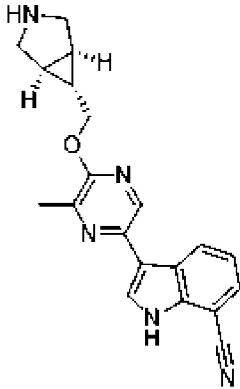
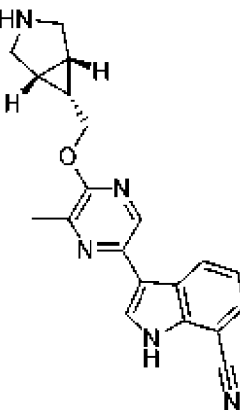
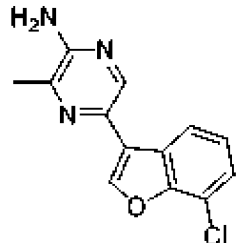
225		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,40 (с, 1H), 8,38-8,28 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,24 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 4,06 (с, 1H), 3,16 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,85 (д, J=10,8 Гц, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,81-1,80 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O [M+1] ⁺ , 332,1; найдено, 332,2.
226		C	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,03 (с, 1H), 8,45-8,35 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,75-7,58 (м, 3H), 7,54-7,38 (м, 2H), 5,09 (д, J=6,8 Гц, 1H), 4,59-4,49 (м, 1H), 3,36-3,25 (м, 1H), 3,20 (м, 1H), 3,10-2,92 (м, 2H), 2,35-2,23 (м, 1H), 1,84-1,74 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₆ F ₂ N ₆ O [M+1] ⁺ , 371,1; найдено, 371,1.
227		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,4 (с, 1H), 8,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,25-7,89 (м, 4H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 3,99-3,55 (м, 5H), 2,66 (с, 3H), 2,34-2,25 (м, 1H), 2,07-1,97 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₈ N ₆ [M+1] ⁺ , 391,2; найдено, 391,0.
228		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,58 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,25 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 4,55-4,50 (м, 1H), 3,69-3,55 (м, 4H), 3,41 (с, 6H), 2,47 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₂₁ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 352,2; найдено, 352,3.

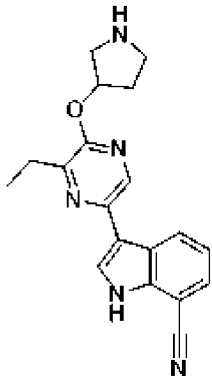
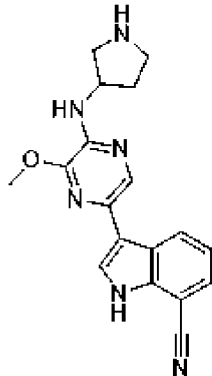
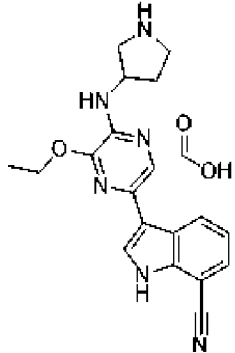
229		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,30 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,58-7,47 (м, 2H), 7,28-7,24 (м, 2H), 5,08 (с, 1H), 3,30-3,11 (м, 4H), 2,11-2,02 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O [M+1] ⁺ , 368,1; найдено, 368,1.
230		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,66-7,56 (м, 2H), 7,45 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,29 (с, 1H), 3,70-3,51 (м, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,46-2,31 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O [M+1] ⁺ , 319,2; найдено, 319,2.
231		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,49-8,47 (м, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 4,30-4,18 (м, 1H), 3,57-3,47 (м, 2H), 3,26-3,14 (м, 2H), 2,52 (с, 3H), 2,38-2,29 (м, 2H), 1,97-1,82 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₂₀ N ₆ [M+1] ⁺ , 332,2; найдено, 332,2.
232		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 4,40-4,35 (м 1H), 3,68-3,63 (м 1H), 3,42-3,34 (м, 1H), 3,09-2,94 (м, 2H), 2,51 (с, 3H), 2,25-2,08 (м, 2H),	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₂₀ N ₆ [M+1] ⁺ , 333,2; найдено, 333,2.

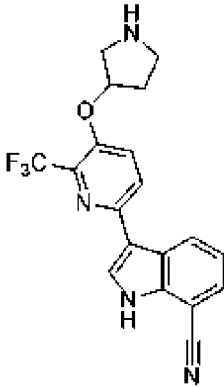
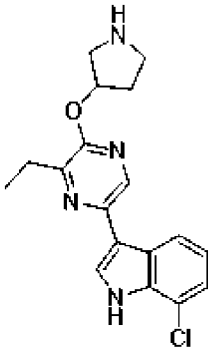
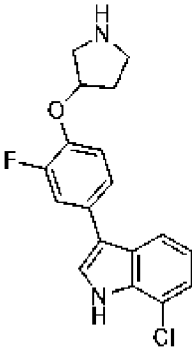
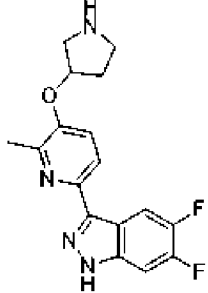
			1,99-1,75 (м, 2H).	
233		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,46-5,42 (м, 1H), 3,48-3,27 (м, 4H), 2,60 (с, 3H), 2,31-2,11 (м, 4H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 334,2; найдено, 334,2.
234		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,63 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,63 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,50-5,48 (м, 1H), 3,63-3,61 (м, 1H), 3,52-3,48 (м, 1H), 3,38-3,20 (м, 2H), 2,64 (с, 3H), 2,27-1,90 (м, 4H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 334,2; найдено, 334,2.
235		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,59 (с, 1H), 8,99 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,03-7,98 (м, 2H), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 4,57 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,56-3,47 (м, 4H), 1,89-1,78 (м, 2H), 1,58 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 362,1; найдено, 361,1.
236		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,57 (с, 1H), 9,01 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,05-7,95 (м, 2H), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,38 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 4,44 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,51-3,41 (м, 4H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,58	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₂ H ₂₂ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 375,2; найдено, 375,1.

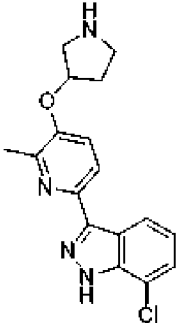
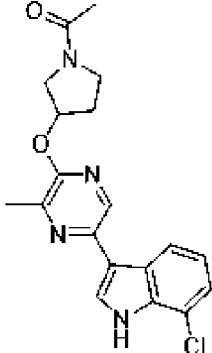
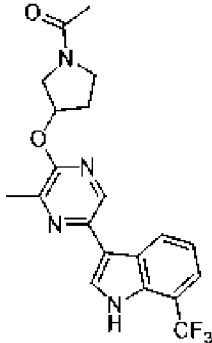
			(с, 6H), 1,56-1,45 (м, 2H).	
237		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,75 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,61-7,55 (м, 2H), 7,34-7,25 (м, 1H), 5,11-5,08 (м, 1H), 3,29-3,18 (м, 3H), 3,07-3,04 (м, 1H), 2,26-2,12 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₈ H ₁₅ ClN ₄ O [M+1] ⁺ , 339,1; найдено, 319,1.
238		B	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,51 (с, 1H), 8,24 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,74 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,3-7,11 (м, 3H), 4,90-4,87 (м, 1H), 3,31-3,21 (м, 2H), 3,17-3,07 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,19-2,09 (м, 1H), 2,09-1,99 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₈ H ₁₈ ClN ₃ O [M+1] ⁺ , 328,1; найдено, 328,1.
239		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,38 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,40-5,35 (м, 1H), 4,28-3,74 (м, 3H), 3,62-3,54 (м, 2H), 2,50 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₇ H ₁₅ N ₅ O [M+1] ⁺ , 306,1; найдено, 306,1.
240		C	¹ H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,02 (с, 1H), 8,57 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,34-7,28 (м, 1H), 5,48-5,38 (м, 1H), 4,65-4,56 (м, 1H), 4,53-4,44 (м, 1H), 4,27-4,19 (м,	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 348,1; найдено, 348,1.

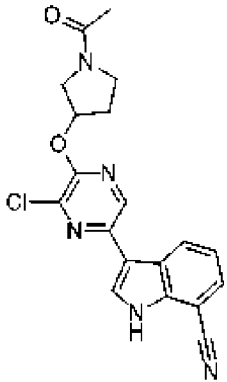
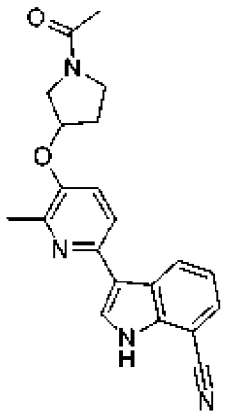
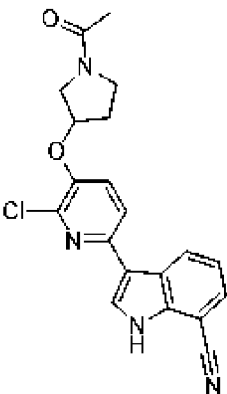
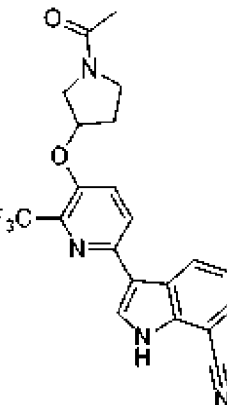
			1H), 4,18-4,15 (м, 1H), 2,64-2,61 (м, 3H), 1,96 (с, 3H).	
241		В	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,12 (д, J=8,0, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 3H), 7,26-7,20 (м, 2H), 5,10-5,07 (м, 1H), 3,28-3,16 (м, 3H), 3,07-3,01 (м, 1H), 2,24-2,08 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₆ ClN ₃ O [M+1] ⁺ , 338,1; найдено, 338,1.
242			¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,18 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,42-5,32 (м, 1H), 2,99-2,23 (м, 9H), 1,89-1,85 (м, 1H), 1,04 (д, J=6,0 Гц, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O [M+1] ⁺ , 362,2; найдено, 362,4.
243		С	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,64 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (д, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,60-5,33 (м, 2H), 3,53-3,04 (м, 4H), 2,55 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₆ FN ₅ O [M+1] ⁺ , 338,1; найдено, 338,1.
244		А	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,48 (с, 1H), 8,60 (д, J=8,0 Гц, 2H), 8,29 (с, 1H), 8,16-7,68 (м, 2H), 7,31 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,51-5,43 (м, 1H), 3,23-2,83 (м, 4H), 2,17-2,05 (м, 1H), 1,97-1,87 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 372,1; найдено, 372,1.

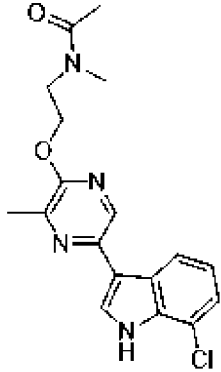
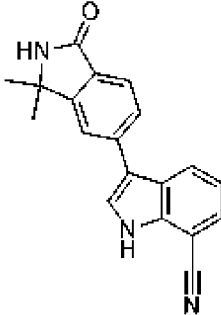
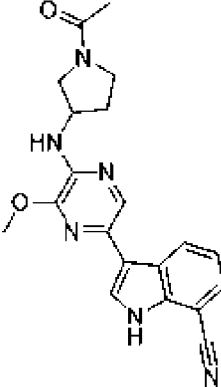
245		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 9,16 (с, 1H), 8,69 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,74 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (дд, J=8,0 Гц, 7,6 Гц, 1H), 5,57-5,55 (м, 1H), 3,27-3,16 (м, 1H), 2,93-2,81 (м, 3H), 2,18-2,00 (м, 1H), 1,98-1,82 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₈ H ₁₄ F ₃ N ₅ O [M+1] ⁺ , 374,1; найдено, 374,1.
246		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,36 (с, 1H), 8,72 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,19-7,17 (м, 1H), 7,69 (дд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,7, 6,8 Гц, 1H), 4,50 (д, J=7,8 Гц, 2H), 3,50-3,44 (м, 2H), 3,13 (д, J=11,4 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,94-1,85 (м, 2H), 1,57-1,41 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 346,2; найдено, 346,1.
247		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,36 (с, 1H), 8,72 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,8 Гц, 1H), 4,25 (д, J=7,0 Гц, 2H), 3,01 (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,86 (д, J=11,2 Гц, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,60-1,58 (м, 2H), 1,36-1,21 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 346,2; найдено, 346,1.
248		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,27 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,6 Гц, 1H), 6,40 (с, 2H), 2,40 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₃ H ₁₀ ClN ₃ O [M+1] ⁺ , 260,1; найдено, 260,0.

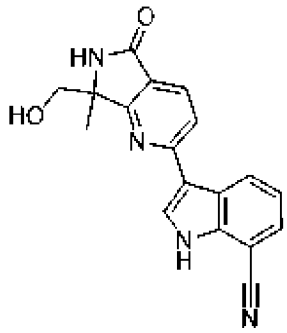
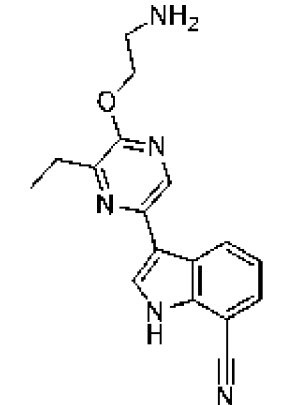
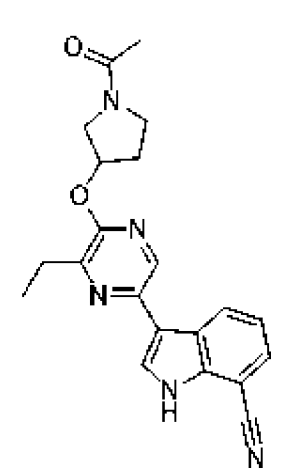
249		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,38 (уш., 1H), 8,75 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 7,69 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (т, J=8,0 Гц, 1H), 5,42-5,40 (м, 1H), 3,52-3,41 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,96-2,81 (м, 4H), 2,07-2,02 (м, 1H), 1,86-1,84 (м, 1H), 1,32 (т, J=7,6 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 334,2; найдено, 334,2.
250		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₆) δ 8,61-8,59 (м, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,58 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,59-4,56 (м, 1H), 4,15 (с, 3H), 3,48-3,40 (м, 2H), 3,28-3,21 (м, 2H), 2,38-2,35 (м, 1H), 2,12-2,08 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₈ H ₁₈ N ₆ O [M+1] ⁺ , 335,2; найдено, 335,2.
251		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,60-8,53 (м, 2H), 8,04 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,27-7,25 (м, 1H), 4,67-4,57 (м, 3H), 3,60-3,51 (м, 2H), 3,42-3,38 (м, 2H), 2,44-2,40 (м, 1H), 2,26-2,18 (м, 1H), 1,53 (т, J=7,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₂₀ N ₆ O [M+1] ⁺ , 349,2; найдено, 349,2.

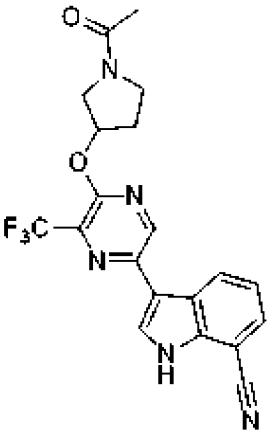
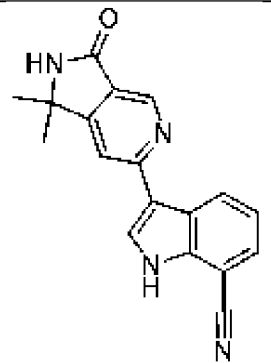
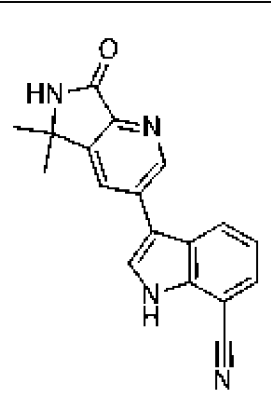
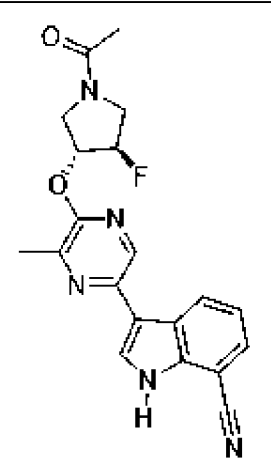
252		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,89 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,03-8,02 (м, 2H), 7,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,62-7,59 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 5,20-5,16 (м, 1H), 3,30-3,25 (м, 1H), 3,20-3,16 (м, 2H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,24-2,03 (м, 2H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₅ F ₃ N ₄ O [M+1] ⁺ , 373,1; найдено, 373,1.
253		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,82 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 8,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,25 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,43-5,39 (м, 1H), 3,14-3,09 (м, 1H), 2,98-2,79 (м, 5H), 2,16-1,98 (м, 1H), 1,92-1,79 (м, 1H), 1,32 (т, J=7,6 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O [M+1] ⁺ , 343,2; найдено, 343,2.
254		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,77 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,24-7,14 (м, 2H), 7,10 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,06-5,04 (м, 1H), 3,30-3,14 (м, 3H), 3,05-3,00 (м, 1H), 2,17-2,12 (м, 2H), 1,32-1,29 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₆ ClFN ₂ O [M+1] ⁺ , 331,1; найдено, 331,1.
255		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,39 (дд, J=10,8, 8,0 Гц, 1H), 7,97-7,90 (м, 1H), 7,47-7,37 (м, 2H), 5,11-5,08 (м, 1H), 3,32-3,17 (м, 3H), 3,09-3,05 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,25-2,18	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₆ F ₂ N ₄ O [M+1] ⁺ , 331,1; найдено, 331,1.

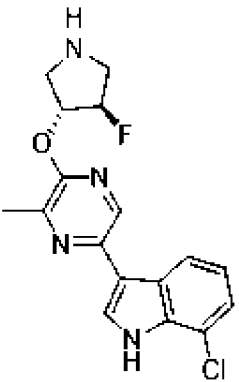
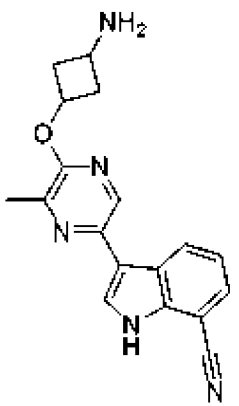
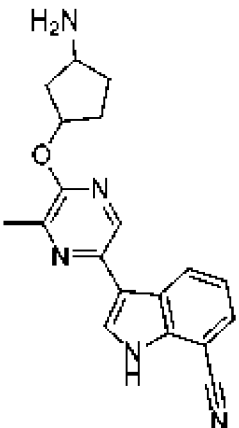
			(м, 1H), 2,14-2,09 (м, 1H).	
256		В	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,48 (дд, J=8,4, 0,8 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,47-7,33 (м, 2H), 7,20 (дд, J=8,4, 7,6 Гц, 1H), 5,11-5,08 (м, 1H), 3,32-3,16 (м, 3H), 3,09-3,04 (м, 1H), 2,57 (с, 3H), 2,25-2,20 (м, 1H), 2,14-2,11 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O [M+1] ⁺ , 329,1; найдено, 329,1.
257		С	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,85 (с, 1H), 8,60-8,55 (м, 1H), 8,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,14-7,10 (м, 1H), 5,63-5,57 (м, 1H), 3,87-3,38 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 2,34-2,21 (м, 2H), 2,00 и 1,94(с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 371,1; найдено, 371,1.
258		С	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,55-8,53 (м, 1H), 8,45-8,43 (м, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,54-7,47 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 5,72-5,65 (м, 1H), 4,08-3,73 (м, 4H), 2,56 (с, 3H), 2,41-2,38 (м, 1H), 2,31-2,28 (м, 1H), 2,14 и 2,09 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₁₉ F ₃ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 405,1; найдено, 405,1.

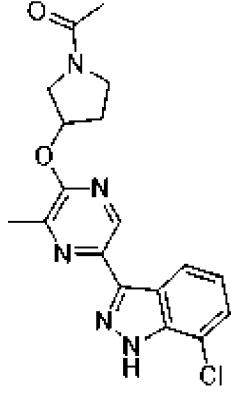
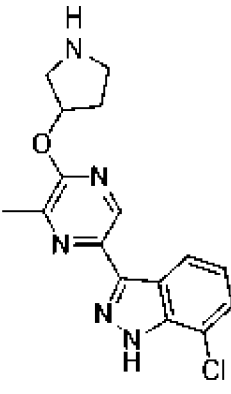
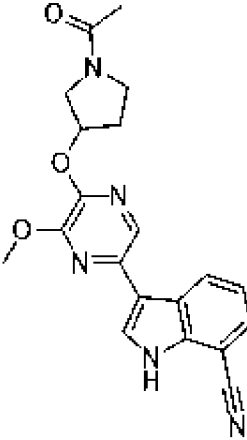
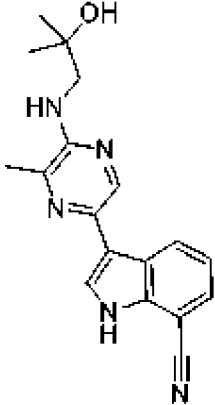
259		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,53 (с, 1H), 8,82 (с, 1H), 8,64-8,61 (м, 1H), 8,35 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,38-7,29 (м, 1H), 5,65-5,57 (м, 1H), 3,88-3,35 (м, 4H), 2,33-2,14 (м, 2H), 2,00 и 1,94 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₆ ClN ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 382,1; найдено, 382,1.
260		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,24 (с, 1H), 8,87-8,84 (м, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,73 (дд, J=8,4, 3,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,46 (т, J=8,4 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 5,16-5,09 (м, 1H), 3,81-3,47 (м, 4H), 2,43 (с, 3H), 2,29-2,05 (м, 2H), 2,00 и 1,95 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₁ H ₂₀ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 361,2; найдено, 361,2.
261		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,40 (с, 1H), 8,76-8,73 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,96-7,93 (м, 1H), 7,77-7,53 (м, 2H), 7,35-7,30 (м, 1H), 5,30-5,19 (м, 1H), 3,88-3,52 (м, 4H), 2,27-2,03 (м, 2H), 2,01 и 1,95 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₁₇ ClN ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 381,1; найдено, 381,1.
262		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,88-8,86 (м, 1H), 8,05-8,01 (м, 2H), 7,78-7,75 (м, 1H), 7,60 (м, 1H), 7,31-7,28 (м, 1H), 5,38-5,26 (м, 1H), 3,90-3,67 (м, 4H), 2,39-2,36 (м, 1H), 2,28-2,25 (м, 1H), 2,12 и 2,08 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₁ H ₁₇ F ₃ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 415,1; найдено, 415,1.

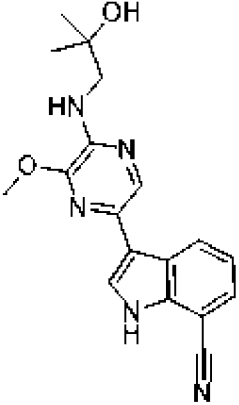
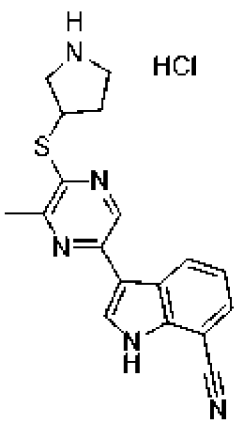
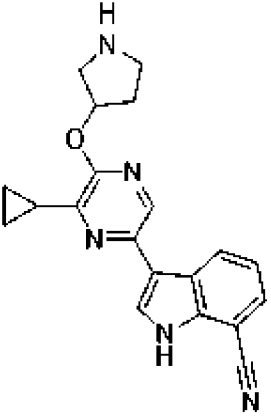
263		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,85 (уш., 1H), 8,56 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,37-8,31 (м, 1H), 8,12 (дд, J=7,6, 2,8 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,13 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,48 (т, J=5,2 Гц, 1H), 4,42 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,76 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,69 (т, J=5,2 Гц, 1H), 3,08 и 2,88 (с, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,08 и 1,99 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₉ ClN ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 359,1; найдено, 359,1.
264		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,42 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,28 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,01 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,85-7,75 (м, 1H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,66 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36-7,26 (м, 1H), 1,52 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O [M+1] ⁺ , 302,1; найдено, 302,1.
265		D	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,61-8,59 (м, 1H), 8,03 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,84 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,58-7,56 (м, 1H), 7,26-7,24 (м, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 3,97-3,95 (м, 1H), 3,89-3,42 (м, 3H), 2,45-2,24 (м, 1H), 2,23-2,03 (м, 4H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₂ [M+1] ⁺ , 377,2; найдено, 377,2.

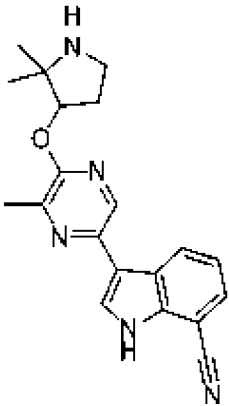
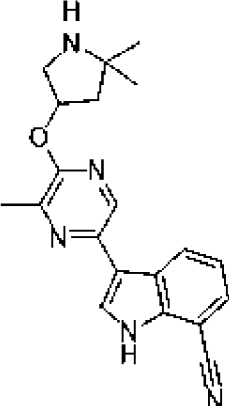
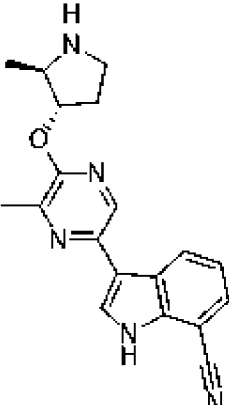
266		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,56 (с, 1H), 8,97 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,51 (с, 1H), 8,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 8,00 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,94 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,73 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,36 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,94 (т, J=5,6 Гц, 1H), 3,82-3,69 (м, 2H), 1,48 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 319,1; найдено, 319,1.
267		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,51 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (с, 2H), 7,59 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,26 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,17 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,12 (т, J=6,4 Гц, 2H), 2,94 (к, J=7,2 Гц, 2H), 1,38 (т, J=7,6 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O [M+1] ⁺ , 308,1; найдено, 308,2.
268		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,38 (с, 1H), 8,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,24 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 5,62-5,54 (м, 1H), 3,86-3,59 (м, 4H), 2,87-2,81 (м, 2H), 2,27-2,11 (м, 2H), 2,00 и 1,95 (с, 3H), 1,34-1,30 (м, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 376,2; найдено, 376,1.

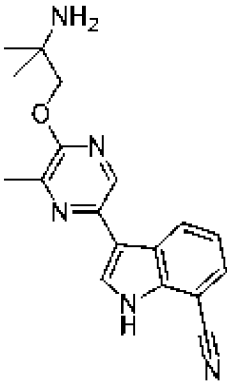
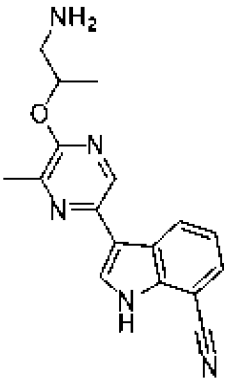
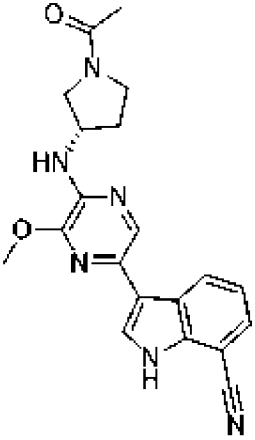
269		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,58 (с, 1Н), 9,17 (с, 1Н), 8,70-8,68 (м, 1Н), 8,47 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 7,73 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,39-7,30 (м, 1Н), 5,79-5,64 (м, 1Н), 3,92-3,42 (м, 4Н), 2,33-2,12 (м, 2Н), 1,99 и 1,94 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₁₆ F ₃ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 416,1; найдено, 416,1.
270		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,57 (с, 1Н), 8,94 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,85 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,46 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 8,28 (с, 1Н), 7,72 (д, J=7,6 Гц, 1Н), 7,33 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 1,52 (с, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O [M+1] ⁺ , 303,1; найдено, 303,1.
271		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,57 (с, 1Н), 9,06 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 9,01 (с, 1Н), 8,44 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 8,34 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,17 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,75 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,34 (т, J=7,6 Гц, 1Н), 1,55 (с, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₄ N ₄ O [M+1] ⁺ , 303,1; найдено, 303,0.
272		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,40 (с, 1Н), 8,74 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,26-8,24 (м, 1Н), 7,71-7,69 (м, 1Н), 7,30-7,28 (м, 1Н), 5,64-5,60 (м, 1Н), 5,57-5,47 (м, 1Н), 4,06-3,66 (м, 4Н), 2,48 (с, 3Н), 2,03 и 2,01 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 380,1; найдено, 380,2.

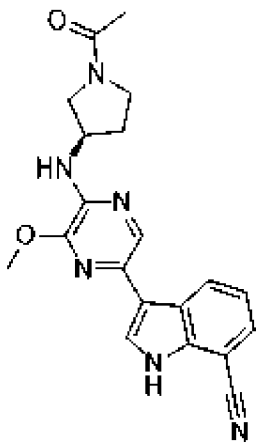
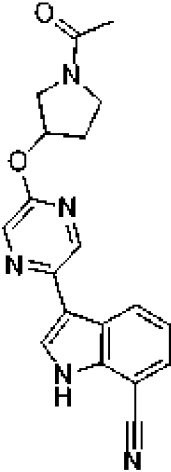
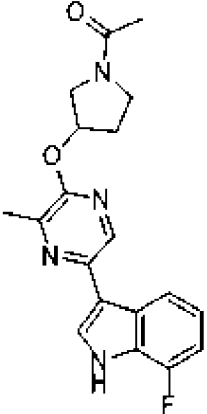
273		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,85 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,12 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,26 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,14-7,12 (м, 1H), 5,38-5,36 (м, 1H), 5,22-5,14 (м, 1H), 3,45-3,39 (м, 2H), 3,21-2,98 (м, 2H), 2,88-2,84 (м, 1H), 2,48 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₆ ClFN ₄ O [M+1] ⁺ , 347,1; найдено, 347,1.
274		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,59 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,28-7,26 (м, 1H), 5,44-4,93 (м, 1H), 3,81-3,23 (м, 1H), 2,94-2,92 (м, 1H), 2,63-2,48 (м, 4H), 2,42-2,40 (м, 1H), 2,03-2,01 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₇ N ₅ O [M+1] ⁺ , 320,1; найдено, 320,2.
275		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,59 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,39 (с, J=0,8 Гц, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,60 (дд, J=7,4, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,2, 7,4 Гц, 1H), 5,58-5,54 (м, 1H), 3,67-3,60 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,40-2,31 (м, 1H), 2,26-2,12 (м, 2H), 1,93-1,77 (м, 2H), 1,57-1,48 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 334,2; найдено, 334,2.

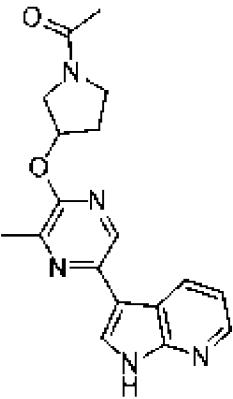
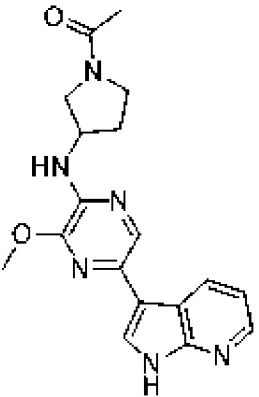
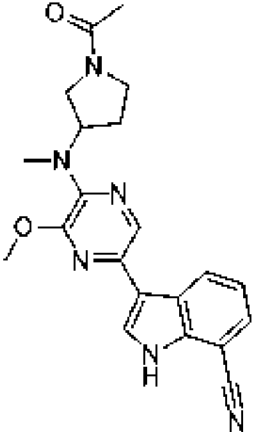
276		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,77 (с, 1H), 8,47-8,44 (м, 1H), 7,46-7,44 (м, 1H), 7,23-7,19 (м, 1H), 5,76-5,70 (м, 1H), 3,85-3,72 (м, 4H), 2,59 (с, 3H), 2,47-2,36 (м, 1H), 2,34-2,29 (м, 1H), 2,14 и 2,09 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₈ ClN ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 372,1; найдено, 372,1.
277		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,75 (с, 1H), 8,46 (дд, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=8,4, 7,6 Гц, 1H), 5,68-5,61 (м, 1H), 3,36-3,20 (м, 3H), 3,15-3,07 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,29-2,23 (м, 1H), 2,19-2,17 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₆ H ₁₆ ClN ₅ O [M+1] ⁺ , 330,1; найдено, 330,1.
278		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,39 (с, 1H), 8,73-8,66 (м, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,20 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (т, J=8,4 Гц, 1H), 5,62-5,53 (м, 1H), 4,07 (с, 3H), 3,87-3,56 (м, 4H), 2,33-2,15 (м, 2H), 1,99 и 1,95 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O ₃ [M+1] ⁺ , 378,1; найдено, 378,2.
279		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,17 (с, 1H), 8,68 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,00 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,65 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,24 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,99 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,74 (с, 1H), 3,40 (д, J=5,6 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,14 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 322,1; найдено, 322,2.

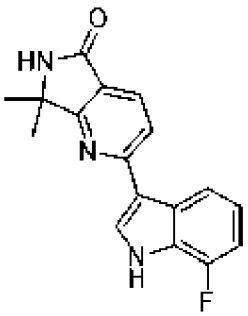
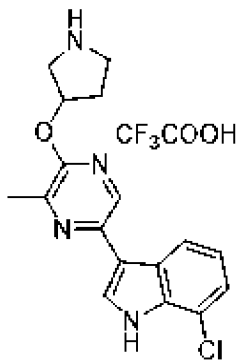
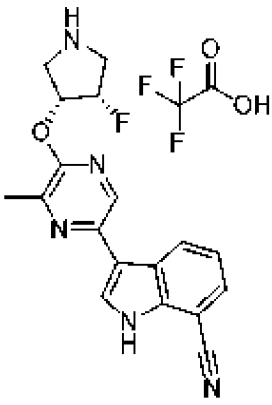
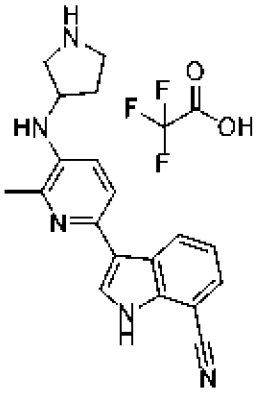
280		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,19 (с, 1H), 8,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,99 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 6,05 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,77 (с, 1H), 4,09 (с, 3H), 3,38-3,36 (м, 2H), 1,14 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 339,1; найдено, 339,1.
281		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,56 (с, 1H), 9,63-9,52 (м, 2H), 8,98 (с, 1H), 8,81 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,41-4,36 (м, 1H), 3,83-3,75 (м, 1H), 3,41-3,30 (м, 2H), 3,20-3,15 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 2,50-2,43 (м, 1H), 2,08-2,00 (м, 1H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₈ H ₁₇ N ₅ S [M+1] ⁺ , 336,1; найдено, 336,1.
282		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,42 (уш., 1H), 8,58 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,43-5,38 (м, 1H), 3,48-3,33 (м, 1H), 3,03-2,95 (м, 2H), 2,89-2,83 (м, 1H), 2,46-2,38 (м, 2H), 2,17-2,03 (м, 1H), 1,94-1,86 (м, 1H), 1,12-1,09 (м, 4H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₂₀ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 346,1; найдено, 346,1.

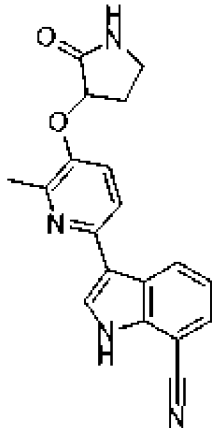
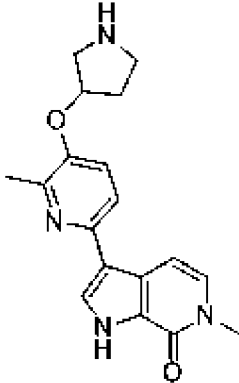
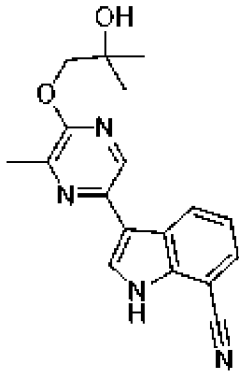
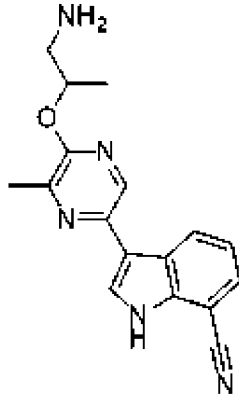
283		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,61 (дд, J=8,4, 1,2 Гц, 1H), 8,41 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,60 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 5,25-5,22 (м, 1H), 3,23-3,17 (м, 1H), 3,09-3,02 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 2,56-2,45 (м, 1H), 2,08-1,92 (м, 1H), 1,32 (с, 3H), 1,27 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O [M+1] ⁺ , 348,2; найдено, 348,2.
284		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,60 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,40 (д, J=0,8 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,60 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=8,0, 7,6 Гц, 1H), 5,60-5,55 (м, 1H), 3,50-3,33 (м, 1H), 3,19-3,15 (м, 1H), 2,55 (с, 3H), 2,19-2,14 (м, 1H), 1,98-1,94 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,29 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₂₁ N ₅ O [M+1] ⁺ , 348,2; найдено, 348,2.
285		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,63-8,56 (м, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,94 (дт, J=6,8, 3,2 Гц, 1H), 3,18-3,13 (м, 1H), 3,02-2,88 (м, 2H), 2,48 (с, 3H), 2,24-2,06 (м, 1H), 1,80-1,74 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 334,2; найдено, 334,2.

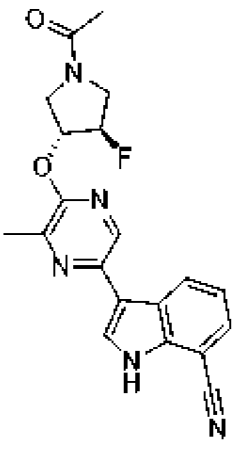
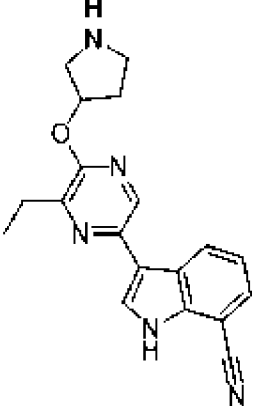
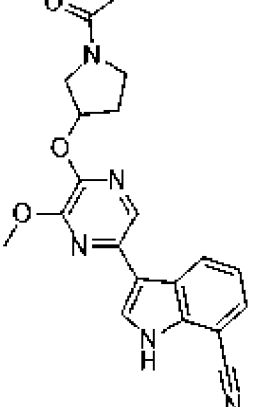
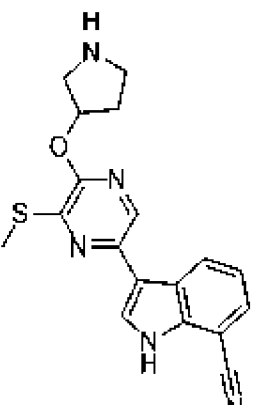
286		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,36 (с, 1H), 8,73 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,69 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,29 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,04 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 2,00 (с, 1H), 1,15 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O [M+1] ⁺ , 322,2; найдено, 322,2.
287		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,60 (дд, J=8,0, 1,2 Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,6 Гц, 1H), 5,31-5,24 (м, 1H), 3,03-2,90 (м, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,40 (д, J=6,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O [M+1] ⁺ , 308,1; найдено, 308,1.
288		D	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,22-12,09 (м, 1H), 8,68-8,62 (м, 1H), 8,16 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,02-7,99 (м, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 6,73-6,71 (м, 1H), 4,49-4,47 (м, 1H), 4,07 и 4,06 (с, 3H), 3,82-3,39 (м, 3H), 3,31 (с, 1H), 2,27-1,97 (м, 2H), 1,94 и 1,92 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₂ [M+1] ⁺ , 377,2; найдено, 377,3.

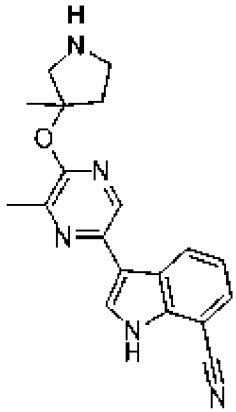
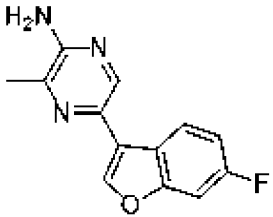
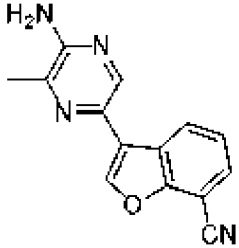
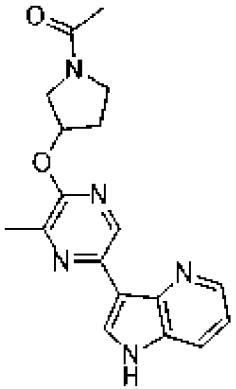
289		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,21 (с, 1H), 8,66-8,64 (м, 1H), 8,16 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 6,77 (д, J=6,4 Гц, 1H), 4,49-4,47 (м, 1H), 4,07 и 4,06 (с, 3H), 3,55-3,35 (м, 3H), 3,30 (м, 1H), 2,17-2,04 (м, 2H), 1,94 и 1,92 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₂₀ H ₂₀ N ₆ O ₂ [M+1] ⁺ , 377,2; найдено, 377,3.
290		B	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,44 (с, 1H), 8,81 (т, J=1,2 Гц, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,37 (дд, J=5,6, 1,2 Гц, 1H), 8,27 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,74-7,67 (м, 1H), 7,33-7,25 (м, 1H), 5,64-5,55 (м, 1H), 3,90-3,37 (м, 4H), 2,38-2,12 (м, 2H), 2,00-1,95 (м, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂ [M+1] ⁺ , 348,1; найдено, 348,1.
291		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,00 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,16 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,10 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,13-6,96 (м, 2H), 5,52 (дк, J=4,8, 2,4 Гц, 1H), 3,88 (дд, J=11,6, 4,8 Гц, 1H), 3,72-3,62 (м, 3H), 2,47 и 2,46 (с, 3H), 2,22 (м, 2H), 2,00 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для C ₁₉ H ₁₉ FN ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 355,1; найдено, 355,1.

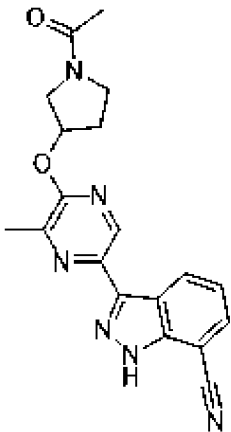
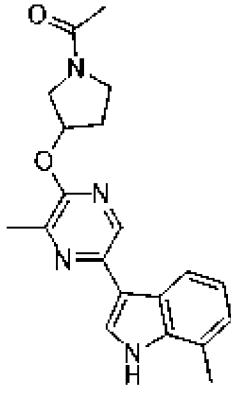
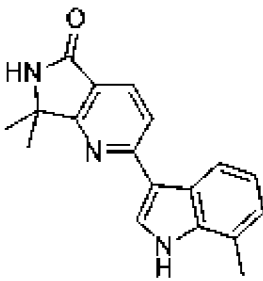
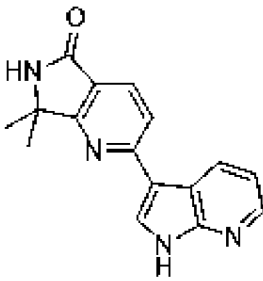
292		A	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,02 (с, 1H), 8,71-8,64 (м, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,32-8,25 (м, 1H), 8,18 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,22-7,14 (м, 1H), 5,70-5,44 (м, 1H), 3,94-3,44 (м, 4H), 2,47 и 2,46 (с, 3H), 2,34-2,09 (м, 2H), 2,02 -1,94 (м, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$ [M+1] $^{+}$, 338,2; найдено, 338,1.
293		A	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,84 (с, 1H), 8,64-8,58 (м, 1H), 8,26 (дд, J=4,8, 1,6 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,8 Гц, 1H), 7,98 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,14 (дд, J=8,0, 4,4 Гц, 1H), 6,71-6,65 (м, 1H), 4,53-4,39 (м, 1H), 4,07 и 4,06 (с, 3H), 3,79-3,41 (м, 4H), 2,51-2,02 (м, 2H), 1,94 и 1,92 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ [M+1] $^{+}$, 353,1; найдено, 353,1.
294		C	^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,33 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,71 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,15 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,74-4,61 (м, 1H), 4,08 (д, J=3,6 Гц, 3H), 3,80-3,52 (м, 2H), 3,52-3,38 (м, 1H), 3,28-3,15 (м, 1H), 2,91 и 2,89 (с, 3H), 2,19-2,01 (м, 2H), 1,96 и 1,95 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_2$ [M+1] $^{+}$, 391,1; найдено, 391,1.

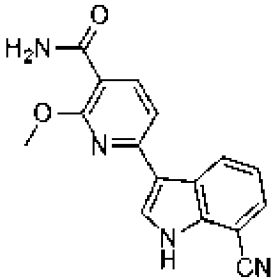
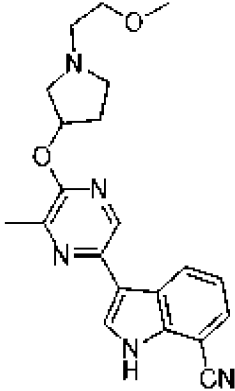
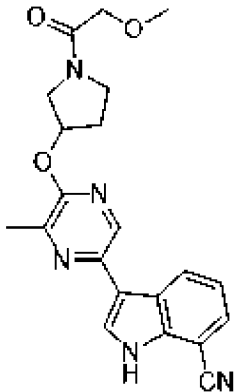
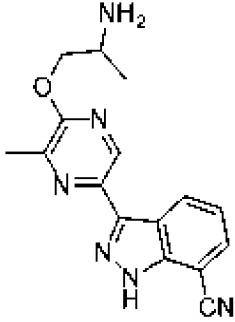
295		C	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,21 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,42 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,01-7,91 (м, 2H), 7,17-7,15 (м, 1H), 7,09-7,00 (м, 1H), 1,51 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₇ H ₁₄ FN ₃ O [M+1] ⁺ , 296,1; найдено, 296,2.
296		D	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,87 (с, 1H), 9,13 (уш., 1H), 8,99 (уш., 1H), 8,58 (с, 1H), 8,34 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,27 (дд, J=7,6, 0,8 Гц, 1H), 7,16-7,11 (м, 1H), 5,65-5,61 (м, 1H), 3,48-3,39 (с, 4 H), 2,49 (с, 3H), 2,38-2,19 (м, 2H).	МС (ИЭР) calced for C ₁₇ H ₁₇ ClN ₄ O [M+1] ⁺ , 329,1; найдено, 329,1.
297		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,66 (дд, J=8,2, 1,2 Гц, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,62 (дд, J=7,6, 1,2 Гц, 1H), 7,30 (дд, J=8,4, 7,6 Гц, 1H), 5,77-5,56 (м, 2H), 4,01-3,98 (м, 1H), 3,89-3,56 (м, 3H), 2,62 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₈ H ₁₆ FN ₅ O [M+1] ⁺ , 338,1; найдено, 338,1.
298		B	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,20 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,03 (д, J=3,2 Гц, 1H), 7,95 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,6 Гц, 1H), 4,51-4,50 (м, 1H), 3,73-3,42 (м, 4H), 2,71 (с, 3H), 2,55-2,46 (м, 1H),	МС (ИЭР) рассчит. для C ₁₉ H ₁₉ N ₅ [M+1] ⁺ , 318,2; найдено, 318,2.

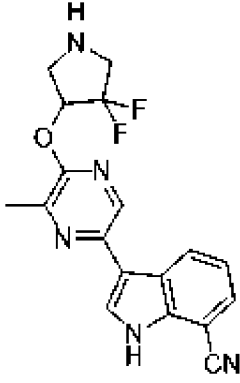
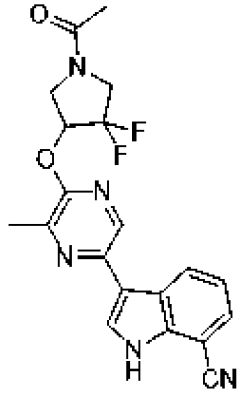
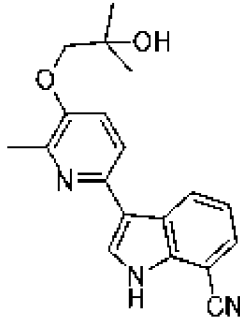
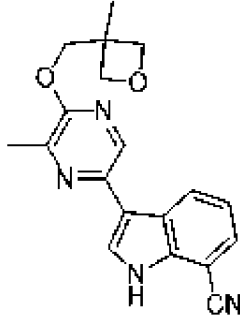
			2,31-2,19 (м, 1H).	
299		В	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,33-8,31 (м, 1H), 8,25 (д, J=8,8 Гц, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,73- 7,71 (м, 1H), 7,41- 7,37 (м, 1H), 5,30 (т, J=7,6 Гц, 1H), 3,60-3,43 (м, 2H), 2,86-2,74 (м, 1H), 2,72 (с, 3H), 2,43-2,29 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₉ H ₁₆ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 333,1; найдено, 333,1.
300		А	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 7,76 (д, J=1,6 Гц, 1H), 7,54-7,46 (м, 1H), 7,37 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,32-7,20 (м, 2H), 5,03-5,01 (м, 1H), 3,68 (с, 3H), 3,26-3,12 (м, 3H), 3,08-2,97 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,25-2,12 (м, 1H), 2,12-2,025 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₂₀ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 325,2; найдено, 325,2.
301		Д	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,69-7,67 (м, 1H), 7,28 (т, J=8,0 Гц, 1H), 4,70 (уш., 1H), 4,10 (с, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,24 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂ [M+1] ⁺ , 323,1; найдено, 323,0.
303		С		

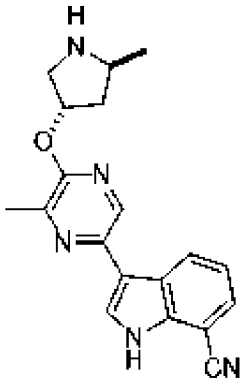
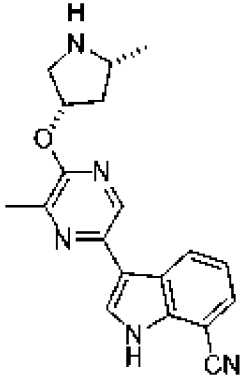
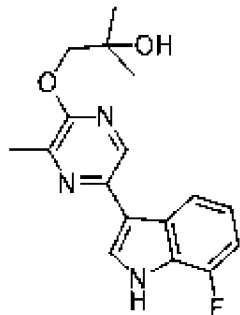
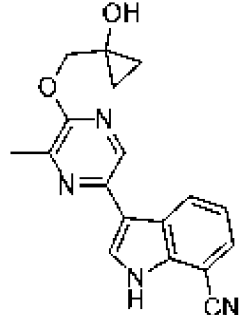
304		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,25 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 5,62-5,30 (м, 2H), 4,06-3,60 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,03 (д, J=7,6 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₂) [M+1] ⁺ , 380,1; найдено, 380,1.
305		А		
306		В		
307		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,46 (с, 1H), 8,70 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,72 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,32-7,29 (м, 1H), 5,59 (с, 1H), 3,66-3,48 (м, 2H), 3,24 (с, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,32-2,19 (м, 1H), 2,18-2,05 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₈ H ₁₇ N ₅ OS) [M+1] ⁺ , 352,1; найдено, 352,1.

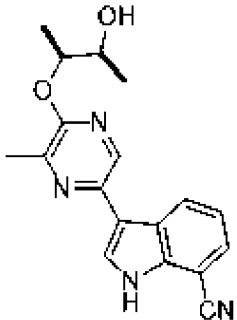
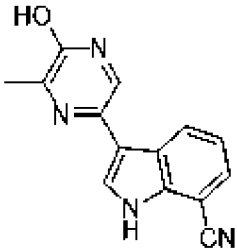
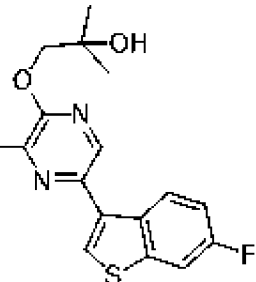
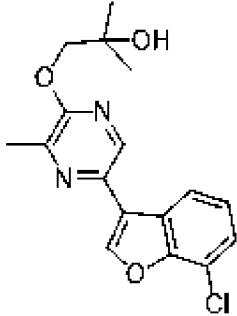
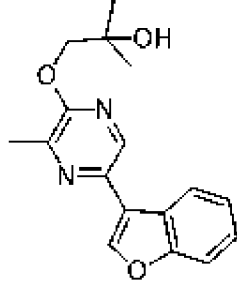
308		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,65-8,55 (м, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,33-7,29 (м, 1H), 4,26-4,21 (м, 1H), 3,65-3,51 (м, 2H), 3,44-3,37 (м, 1H), 2,93-2,83 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,34-2,24 (м, 1H), 1,90 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O) [M+1] ⁺ , 334,1; найдено, 334,1.
309		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,52 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,32-8,25 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 6,36 (с, 2H), 2,40 (с, 3H)	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₃ H ₁₀ FN ₃ O) [M+1] ⁺ , 244,1; найдено 244,1.
310		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,71 (с, 1H), 8,68-8,66 (м, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,92-7,90 (м, 1H), 7,55-7,51 (м, 1H), 6,45 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O) [M+1] ⁺ , 251,1; найдено, 251,1.
311		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,73-11,70 (м, 1H), 9,33 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,51-8,45 (м, 1H), 8,21 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,90-7,84 (м, 1H), 7,25-7,20 (м, 1H), 5,70-5,47 (м, 1H), 3,94-3,37 (м, 4H), 2,44 (д, J=1,6 Гц, 3H), 2,35-2,07 (м, 2H), 2,03-1,90 (м, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂) [M+1] ⁺ , 338,2; найдено, 338,1.

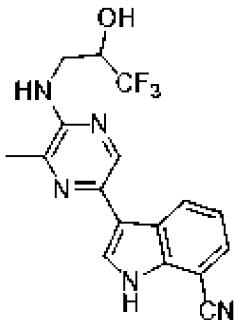
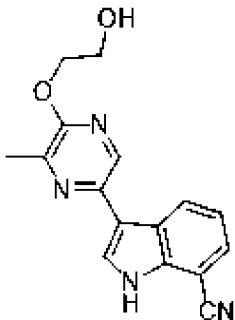
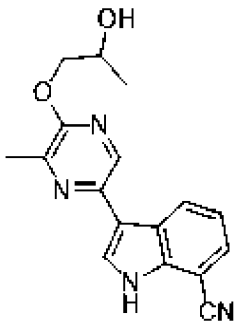
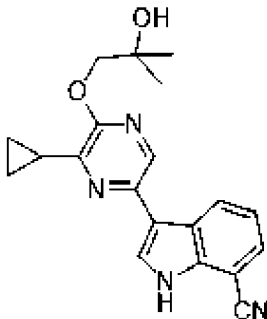
312		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 14,27 (с, 1Н), 9,09-8,43 (м, 2Н), 8,01 (д, J=7,2 Гц, 1Н), 7,40-7,42 (м, J=8,0 Гц, 1Н), 5,78-5,26 (м, 1Н), 3,98-3,35 (м, 4Н), 2,54 (с, 3Н), 2,35-2,03 (м, 2Н), 2,01-1,90 (м, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₉ H ₁₈ N ₆ O ₂) [M+1] ⁺ , 363,1; найдено, 363,1.
313		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 11,45 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,53 (с, 1Н), 8,15 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,07-7,97 (м, 1Н), 7,04-6,95 (м, 2Н), 5,64-5,54 (м, 1Н), 3,71-3,52 (м, 4Н), 2,54-2,44 (м, 3Н), 2,27-2,17 (м, 3Н), 2,00 (с, 2Н), 1,95 (с, 3Н).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 351,2; найдено, 351,2.
314		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,37 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 8,07 (с, 1Н), 8,01 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 7,88 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,13-7,11 (м, 1Н), 7,06-7,01 (м, 1Н), 2,56 (с, 3Н), 1,65-1,63 (м, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₈ H ₁₇ N ₃ O) [M+1] ⁺ , 292,1; найдено, 292,2.
315		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,24 (с, 1Н), 8,91-8,90 (м, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,45 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 8,33-8,30 (м, 1Н), 8,00-7,87 (м, 2Н), 7,26-7,24 (м, 1Н), 1,56-1,54 (м, 6Н).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O) [M+1] ⁺ , 279,1; найдено, 279,2.

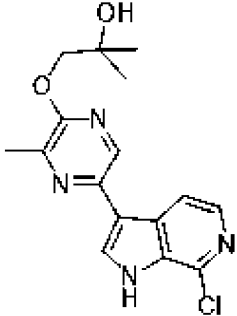
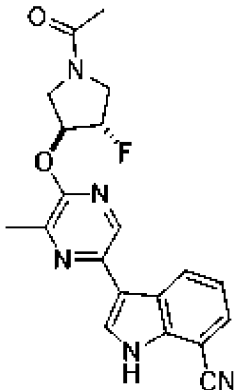
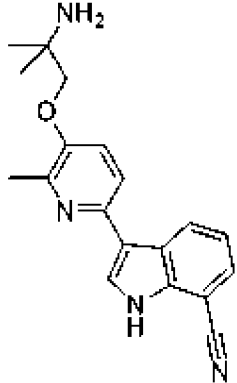
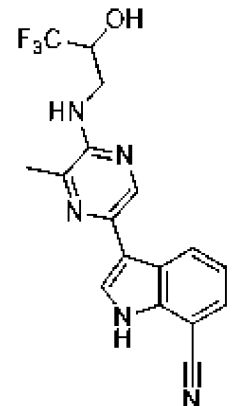
316		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,58 (с, 1H), 8,91-8,88 (м, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,23-8,21 (м, 1H), 7,75-7,67 (м, 3H), 7,64 (с, 1H), 7,37-7,33 (м, 1H), 4,18 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 293,1, найдено 293,0.
317		B	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,58 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,25-7,27 (м, 1H), 5,45-5,47 (м, 1H), 3,55-3,57 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,11-3,04 (м, 1H), 2,99-2,84 (м, 2H), 2,79-2,68 (м, 2H), 2,68-2,60 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 2,45-2,38 (м, 1H), 2,10-1,90 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₂₁ H ₂₃ N ₅ O ₂) [M+1] ⁺ , 378,1; найдено, 378,1.
318		C	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,65-8,58 (м, 1H), 8,44 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 5,78-5,61 (м, 1H), 4,19 (с, 1H), 4,11 (с, 1H), 3,98-3,58 (м, 4H), 3,48-3,39 (м, 3H), 2,54 (с, 3H), 2,41-2,36 (м, 1H), 2,33-2,26 (м, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₃) [M+1] ⁺ , 392,2; найдено, 392,2.
321		B	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD) δ 8,87-8,80 (м, 1H), 8,77-8,72 (м, 1H), 7,89-7,82 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 1H), 5,40-5,28 (м, 1H), 3,06-2,92 (м, 2H), 2,65-2,53 (м, 3H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₆ H ₁₆ N ₆ O) [M+1] ⁺ , 309,1; найдено, 309,2.

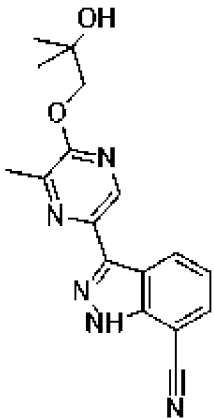
322		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,66-8,60 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 5,61-5,50 (м, 1H), 3,69-3,60 (м, 1H), 3,33-3,09 (м, 3H), 2,59 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₈ H ₁₅ F ₂ N ₅ O) [M+1] ⁺ , 356,1; найдено, 356,1.
323		С	¹ Н ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,70-8,61 (м, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,61 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,35-7,24 (м, 1H), 5,89-5,76 (м, 1H), 4,32-4,10 (м, 2H), 4,07-3,77 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,18-2,02 (м, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₂₀ H ₁₇ F ₂ N ₅ O ₂) [M+1] ⁺ , 398,1; найдено, 398,1.
324		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57-8,51 (м, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,61-7,54 (м, 2H), 7,41-7,34 (м, 1H), 7,30-7,22 (м, 1H), 3,88 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,40 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₂) [M+1] ⁺ , 322,1; найдено 322,2.
325		С	¹ Н ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,63-8,54 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,31-7,20 (м, 1H), 4,71 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,52-4,41 (м, 4H), 2,55 (с, 3H), 1,47 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₉ H ₁₈ N ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 335,1; найдено, 335,0

330		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,30 (с, 1H), 8,72 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,27 (м, 1H), 5,6-5,4 (м, 1H), 3,47-3,41 (м, 1H), 3,39-3,26 (м, 1H), 2,89-2,84 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,07-2,01 (м, 1H), 1,63-1,60 (м, 1H), 1,15 (д, J=6,4 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₂) [M+1] ⁺ , 334,0; найдено, 334,1.
331		A	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,35 (с, 1H), 8,73 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,57 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,29-7,26 (м, 1H), 5,41-5,38 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 3,12-3,09 (м, 2H), 2,49-2,43 (м, 3H), 2,42-2,37 (м, 1H), 1,48-1,45 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3H),	МС (ИЭР) рассч. для (C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₂) [M+1] ⁺ , 334,0; найдено, 334,1.
332		B	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,35 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,13-7,00 (м, 1H), 6,97-6,84 (м, 1H), 4,20 (с, 2H), 2,57 (с, 3H), 1,36 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₇ H ₁₈ FN ₃ O ₂) [M+1] ⁺ , 316,1; найдено 316,2.
333		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,57 (д, 1H), 8,35 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,59 (д, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 4,45 (с, 2H), 2,60 (с, 3H), 0,91-0,83 (м, 2H), 0,83-0,76 (м, 2H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₈ H ₁₆ N ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 321,1; найдено, 321,1

334		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,32 (с, 1H), 8,75-8,68 (м, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,71-7,65 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 5,12-5,02 (м, 1H), 4,81 (д, J=4,8 Гц, 1H), 3,89-3,79 (м, 1H), 2,49 (с, 1H), 1,25 (д, J=6,4 Гц, 3H), 1,12 (д, J=6,4 Гц, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₈ H ₁₈ N ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 323,1; найдено, 323,2.
335		В	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,18 (с, 2H), 8,52-8,50 (м, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 2,40 (с, 3H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₄ H ₁₀ N ₄ O) [M+1] ⁺ , 251,1; найдено, 251,1
336		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,59-8,50 (м, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,03-7,96 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 4,72 (с, 1H), 4,14 (с, 2H), 2,55 (с, 3H), 1,25 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₇ H ₁₇ FN ₂ O ₂ S) [M+1] ⁺ , 333,1; найдено, 333,1.
337		С	¹ Н ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,46-8,38 (м, 2H), 8,19 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 2,61 (с, 3H), 1,38 (с, 6H).	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N ₂ O ₃) [M+1] ⁺ , 333,1; найдено, 333,0.
338		А	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,60-8,55 (м, 1H), 8,35-8,28 (м, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,45-7,33 (м, 2H), 4,71 (с, 1H), 4,13 (с, 2H), 2,57-2,53 (м, 3H), 1,25	МС (ИЭР) рассч. для (C ₁₇ H ₁₈ N ₂ O ₃) [M+1] ⁺ , 299,1; найдено, 299,2.

			(с, 6H).	
339		C	¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ COCD) δ 8,84-8,75 (м, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,66 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,39-7,28 (м, 1H), 6,25-6,10 (м, 1H), 3,81 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,54 (с, 3H), 1,94 (с, 2H), 1,29 (д, J=6,6 Гц, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₅ O) [M+1] ⁺ , 362,1, найдено 362,3
340		A	¹ H ЯМР (300 МГц, метанол-d ₄) δ 8,63-8,54 (м, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,65-7,58 (м, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 4,52-4,42 (м, 2H), 3,99-3,90 (м, 2H), 2,58 (с, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₆ H ₁₄ N ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 295,3, найдено 295,3.
341		B	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,37 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,83 (д, J=9,6 Гц, 2H), 7,59 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,31-7,22 (м, 1H), 5,14-5,05 (м, 1H), 3,99-3,90 (м, 1H), 3,90-3,82 (м, 1H), 2,54 (с, 3H), 1,50 (д, J=7,2 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 309,1, найдено 309,1.
342		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,39-8,32 (м, 1H), 7,78-7,72 (д, J=3,2 Гц, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,29-7,21 (м, 1H), 4,16-4,11 (с, 2H), 2,78-2,67 (м, 1H), 1,32-1,24 (с, 6H), 1,22-1,07 (м, 4H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 349,2, найдено 349,1.

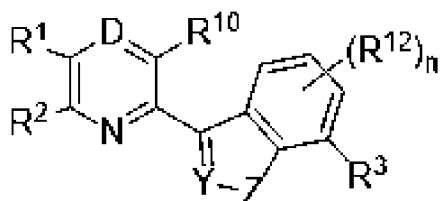
343		A	¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,62 (с, 1H), 7,92-7,86 (м, 1H), 7,58-7,52 (м, 1H), 7,13 (д, J=1,6 Гц, 1H), 4,27 (д, J=1,6 Гц, 2H), 2,61 (д, J=1,6 Гц, 3H), 1,38 (д, J=1,6 Гц, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₆ H ₁₇ ClN ₄ O ₂) [M+1] ⁺ , 333,1, найдено 333,1.
344			¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ 12,42 (д, J=2,8 Гц, 1H), 8,74 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,25 (т, J=2,4 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,2 Гц, 1H), 7,30-7,28 (м, 1H), 5,62-5,30 (м, 2H), 4,06-3,60 (м, 4H), 2,48 (с, 3H), 2,03 (д, J=7,6 Гц, 3H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₂₀ H ₁₈ FN ₅ O ₂) [M+1] ⁺ , 380,1; найдено, 380,1.
345			¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,38 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,94 (с, 2H), 7,67 (д, J=7,6 Гц, 1H), 7,42-7,33 (м, 1H), 4,25 (с, 2H), 2,74 (с, 3H), 1,57(s, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O) [M+1] ⁺ , 321,2, найдено 321,0.
346			¹ H ЯМР (300 МГц, CD ₃ COCD ₃) δ 11,23 (с, 1H), 8,80-8,71 (м, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 1H), 6,22-6,20 (м, 1H), 4,43-4,32 (м, 1H), 3,99-3,91 (м, 1H), 3,68-3,53 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 1,28 (с, 1H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₇ H ₁₄ F ₃ N ₅ O) [M+1] ⁺ , 362,1, найдено 362,1

347			¹ H ЯМР (400 МГц, метанол-d ₄) δ 8,83-8,81 (м, 1H), 8,72 (с, 1H), 7,85-7,83 (м, 1H), 7,36-7,32 (м, 1H), 4,27 (с, 2H), 2,63 (с, 3H), 1,39 (с, 6H).	МС (ИЭР) расщ. для (C ₁₇ H ₁₇ N ₅ O ₂) [M+1] ⁺ , 324,1; найдено, 324,2.
-----	---	--	--	---

Различные модификации изобретения, в дополнение к описанным в данном документе, станут очевидны для специалистов в данной области техники из вышеприведенного описания. Такие модификации также входят в объем прилагаемой формулы изобретения. Каждая ссылка, включая, без ограничения, все патенты, заявки на патенты и публикации, процитированные в настоящей заявке, полностью включена в данный документ посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы V:



(V)

или его фармацевтически приемлемая соль;

где:

D представляет собой CH или N;

Y представляет собой CH или N;

Z представляет собой O или NH;

R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, N(R⁵)₂, OR⁵, SR⁵, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO₂ и SO₂R⁵, причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁶;

R² выбран из группы, состоящей из H, галогена, N(R⁵)₂, OR⁵, SR⁵, C₁₋₆ алкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила, C₁₋₆ галогеналкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила, 5-10-членного гетероарила, CN, NO₂ и SO₂R⁵, причем алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁶;

в альтернативном варианте R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-10-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя, тремя или четырьмя R⁷;

R³ выбран из группы, состоящей из CN, NH₂, галогена, C₂₋₃ алкенила, C₂₋₃ алкинила и C₁₋₃ галогеналкила;

каждый R⁵ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкил-OH, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₁₋₃ галогеналкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила, причем алкил, циклоалкил, гетероциклоалкил, арил и гетероарил необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁶;

каждый R⁶ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, OH, NH₂, NO₂, COR⁸, CO₂R⁸, OSO₃H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкила, NH(C₁₋₃ алкил), N(C₁₋₃ алкил)₂, C₁₋₆ алкил-O-C₁₋₃ алкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁷ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкил-OH, C₁₋₃ галогеналкила, =O, галогена, OH, NH₂, NO₂ и COR⁹; каждый R⁹

независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, C(O)C₁₋₃ алкила и 5-10-членного гетероарила;

каждый R⁸ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, NH₂, NH(C₁₋₃ алкил), N(C₁₋₃ алкил)₂, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ алкил-ОН, C₁₋₃ алкил-О-C₁₋₃ алкила, C₃₋₁₀ циклоалкила, C₆₋₁₀ арила, C(O)C₁₋₃ алкила и 5-10-членного гетероарила;

R¹⁰ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃ алкила, C₁₋₆ алкил-ОН, C₁₋₃ галогеналкила, галогена, ОН, NH₂, NO₂, COR¹¹ и CO₂R¹¹;

R¹¹ выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₃ алкила, NH₂, NH(C₁₋₃ алкил) и N(C₁₋₃ алкил)₂;

каждый R¹² независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, ОН, NH₂, NO₂, COR⁹, CO₂R⁹, OSO₃H C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкила, NH(C₁₋₃ алкил), N(C₁₋₃ алкил)₂, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, C₆₋₁₀ арила и 5-10-членного гетероарила; и

n равно 0, 1 или 2.

2. Соединение по п. 1, где

D представляет собой СН или N;

Y представляет собой СН или N;

Z представляет собой О или NH;

R¹ выбран из группы, состоящей из галогена, N(R⁵)₂, OR⁵, C₃₋₁₀ циклоалкила, 3-10-членного гетероциклоалкила, причем циклоалкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁶;

R² выбран из группы, состоящей из H, OR⁵, C₁₋₆ алкила, C₁₋₆ галогеналкила, C₂₋₆ алкенила, C₂₋₆ алкинила и галогена, причем алкил, алкенил и алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁶;

в альтернативном варианте R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-10-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-10-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-10-членное кольцо необязательно замещено одним, двумя или тремя R⁷, при условии, что R¹ и R² вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил;

R³ выбран из группы, состоящей из CN, Cl и CF₃;

каждый R⁵ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C₁₋₆ алкила, 3-6-членного гетероциклоалкила, C₁₋₃ алкил-О-C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила и C₁₋₃ алкил-ОН, причем алкил и гетероциклоалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя R⁶;

каждый R⁶ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из галогена, ОН, NH₂, COR⁸, C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ алкокси, C₁₋₃ галогеналкила, N(R⁸)₂, C₁₋₆ алкил-О-C₁₋₃ алкила и 3-10-членного гетероциклоалкила;

каждый R⁷ независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C₁₋₃ алкила, C₁₋₃ галогеналкила, =O, C₁₋₆ алкил-ОН и галогена;

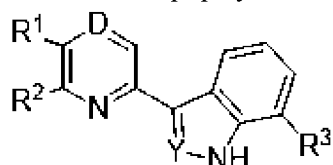
каждый R^8 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила, C_{3-10} циклоалкила, C_{6-10} арила, $C(O)C_{1-3}$ алкила и 5-10-членного гетероарила;

R^{10} выбран из группы, состоящей из H, C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, галогена, COR^8 и CO_2R^8 ;

каждый R^{12} независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из H, галогена, OH, NH_2 , NO_2 , CO_2R^8 , C_{1-3} алкила и C_{1-3} алкокси; и

n равно 1.

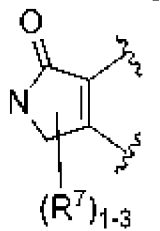
3. Соединение по п. 1 или п. 2, причем соединение по формуле V представляет собой соединение формулы Vb:



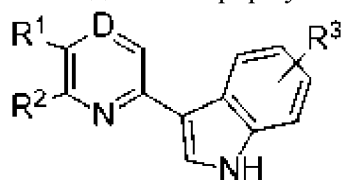
(Vb)

или его фармацевтически приемлемую соль.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^1 и R^2 , вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют кольцо формулы:



5. Соединение формулы X:



(X),

или его фармацевтически приемлемая соль;

где

D представляет собой CH или N;

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила и $NH(3-7\text{-членного гетероциклоалкила})$, каждый из которых необязательно независимо замещен OH или $C(O)C_{1-6}$ алкилом;

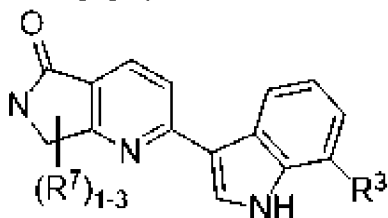
R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и OC_{1-6} алкила;

в альтернативном варианте R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, необязательно объединены с образованием 4-7-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-7-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-7-членное кольцо необязательно независимо

замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-6} алкил-ОН, =О и галогена, при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил; и

R^3 выбран из группы, состоящей из CN, галогена и C_{1-3} галогеналкила.

6. Соединение по п. 5, где соединение по формуле X представляет собой соединение формулы VII':



(VII')

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

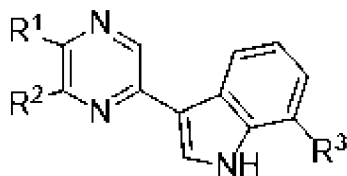
R^3 выбран из группы, состоящей из CN, галогена и C_{1-3} галогеналкила; и

каждый R^7 независимо в каждом случае выбран из группы, состоящей из C_{1-3} алкила, C_{1-3} галогеналкила, C_{1-6} алкил-ОН и галогена;

где когда атом азота в лактамном кольце не замещен R^7 , то он замещен H.

7. Соединение по п. 6, где каждый R^7 независимо представляет собой C_{1-3} алкил.

8. Соединение по п. 5, где соединение формулы X представляет собой соединение формулы VIII:



(VIII)

или его фармацевтически приемлемую соль;

где

R^1 выбран из группы, состоящей из C_{1-6} алкила, OC_{1-6} алкила и NH(3-7-членного гетероциклоалкила), каждый из которых необязательно независимо замещен ОН или $C(O)C_{1-6}$ алкилом;

R^2 выбран из группы, состоящей из H, C_{1-6} алкила и OC_{1-6} алкила; и

R^3 выбран из группы, состоящей из CN, галогена и C_{1-3} галогеналкила.

9. Соединение по п. 5, где D представляет собой N.

10. Соединение по п. 5, где D представляет собой СН.

11. Соединение по любому из пп. 1-3, 5, 9 и 10, где R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, объединены с образованием 4-7-членного кольца, которое конденсировано со смежным кольцом, причем 4-7-членное кольцо необязательно содержит один, два или три гетероатома и 4-7-членное кольцо необязательно независимо замещено одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-3} алкила, C_{1-3}

галогеналкила, C_{1-6} алкил-ОН, =O и галогена, при условии, что R^1 и R^2 вместе с атомами, к которым они присоединены, не представляют собой фенил или замещенный фенил.

12. Соединение по любому из пп. 1-3, 5 и 8-10, где R^1 представляет собой OC_{1-6} алкил или NH(3-7-членный гетероциклоалкил), причем алкил и гетероциклоалкил необязательно замещены ОН или $C(O)C_{1-6}$ алкилом.

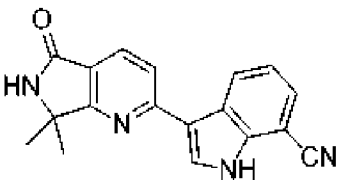
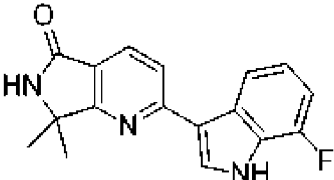
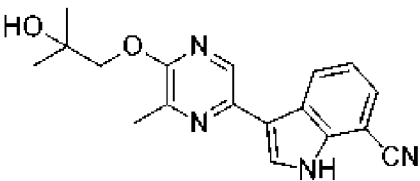
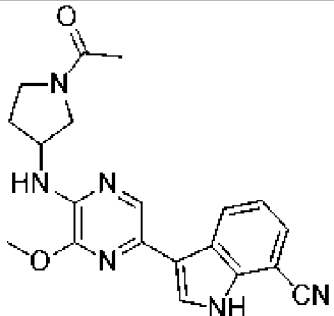
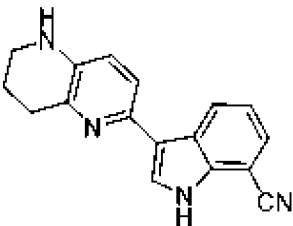
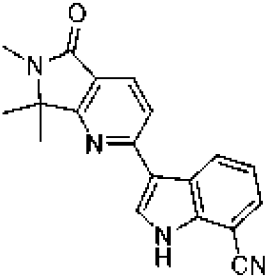
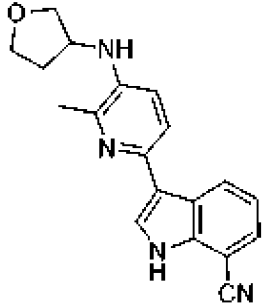
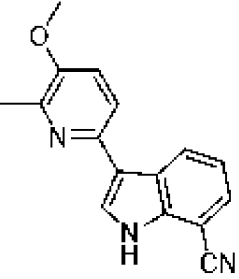
13. Соединение по любому из пп. 1-3, 5, 8-10 и 12, где R^1 представляет собой OC_{1-6} алкил, замещенный ОН.

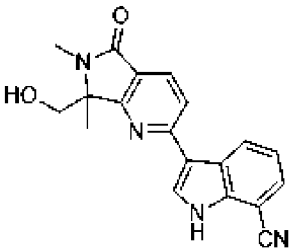
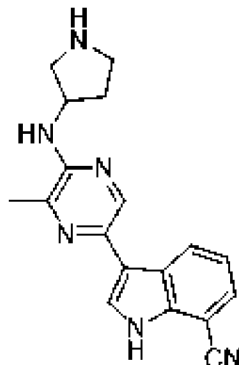
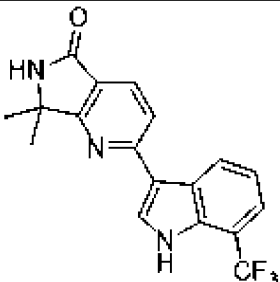
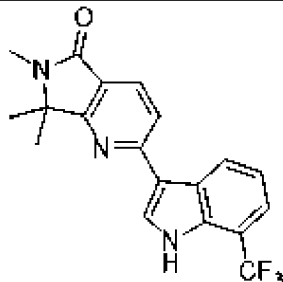
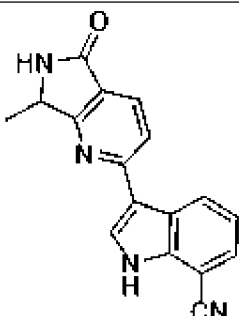
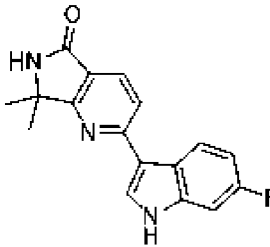
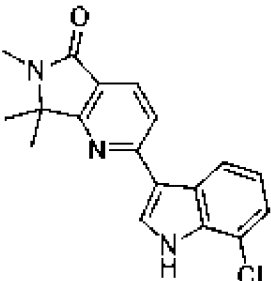
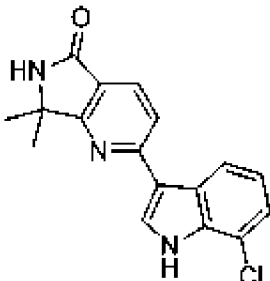
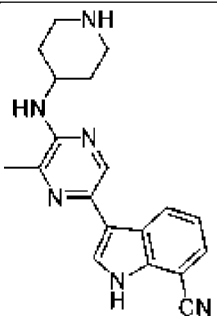
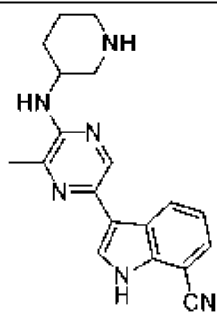
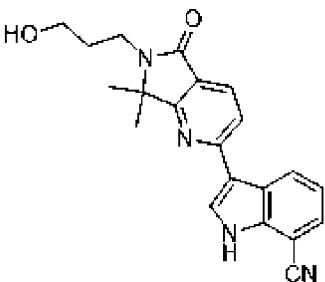
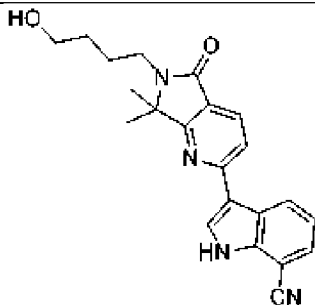
14. Соединение по любому из пп. 1-3, 5, 8-10 и 12, где R^1 представляет собой NH(4-6-членный гетероциклоалкил), замещенный $C(O)C_{1-6}$ алкилом.

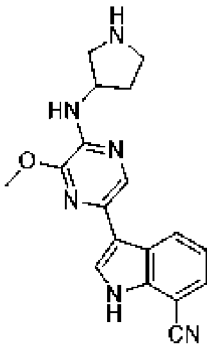
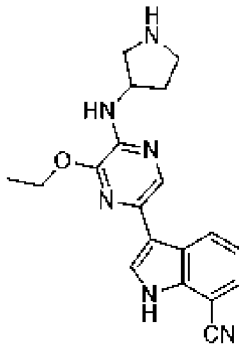
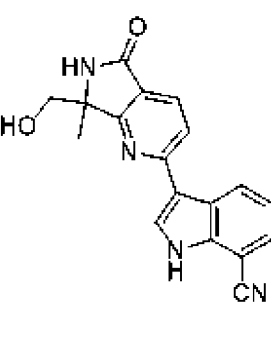
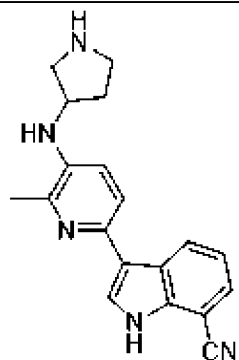
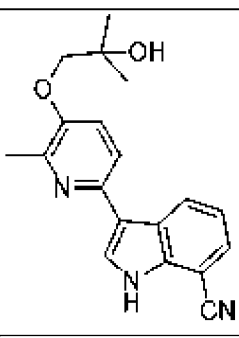
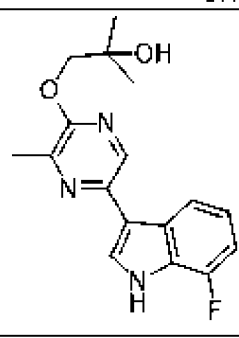
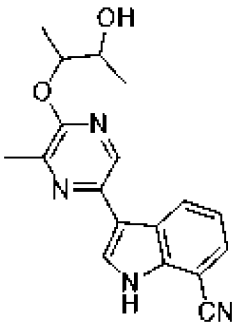
15. Соединение по любому из пп. 1-3, 5, 8-10 и 12-14, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или OC_{1-6} алкил.

16. Соединение по любому из пп. 1-15, где R^3 представляет собой CN или галоген.

17. Соединение по любому из пп. 1-16, где соединение по формуле X выбрано из группы, состоящей из:

 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C#N)N=C2CC(C)(C)O</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C#N)N=C2CC(C)(C)O</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C(F)(F)F)N=C2CC(C)(C)O</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C(F)(F)F)N=C2CC(C)(C)O</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C#N)N=C2CC(C)(C)O</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C#N)N=C2CC(C)(C)O</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)Cl)N=C2CC(C)(C)O</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)Cl)N=C2CC(C)(C)O</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C#N)N=C2CC(C)(C)O</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C#N)N=C2CC(C)(C)O</chem>
 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C#N)N=C2CC(C)(C)O</chem>	 <chem>CC1(C)C(=O)N1C2=CC=C(C=C2C3=CC=C4C(=CC=C3)C(=N4)C#N)N=C2CC(C)(C)O</chem>

или его фармацевтически приемлемая соль.

18. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-17 и фармацевтически приемлемый носитель.

19. Способ лечения нейродегенеративного нарушения у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

20. Способ по п. 19, где нейродегенеративное нарушение представляет собой х-сцепленное рецессивное нарушение.

21. Способ по п. 19 или п. 20, причем нейродегенеративное нарушение представляет собой спинобульбарную мышечную атрофию (СБМА).

22. Способ модуляции активности андрогенового рецептора (AR) у нуждающегося

в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

23. Способ по п. 22, в котором андрогеновый рецептор (AR) подвергается аллостерической модуляции.

24. Способ по п. 22 или п. 23, в котором модуляция активности андрогенового рецептора (AR) обеспечивает лечение спинобульбарной мышечной атрофии (СБМА) у субъекта.

25. Способ лечения рака у нуждающегося в этом субъекта, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп. 1-17 или фармацевтической композиции по п. 18.

По доверенности