

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **039719**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.03.03

(21) Номер заявки
201891703

(22) Дата подачи заявки
2017.02.01

(51) Int. Cl. **C07K 16/28** (2006.01)
A61K 39/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

(54) СОЕДИНЕНИЯ БЕНЗОПИРАЗОЛА И ИХ АНАЛОГИ(31) **62/289,653**(32) **2016.02.01**(33) **US**(43) **2019.01.31**(86) **PCT/US2017/015953**(87) **WO 2017/136395 2017.08.10**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

**БАЙОКРИСТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ,
ИНК. (US)**

(72) Изобретатель:

**Котиан Правин Л., Бабу Ярлагадда С.,
Чжан Вэйхэ, Вогети Лакшминараяна,
У Миньвань, Чинтаредди Венкат Р.,
Раман Кришнан (US)**

(74) Представитель:

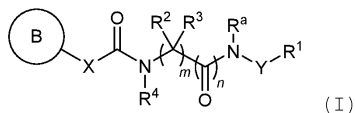
Медведев В.Н. (RU)

(56) **US-A1-20140275080****US-A1-20150105367**

**PUBCHEM: Substance Record for SID
115755424. 28 March 2011. [retrieved on
27.04.2017]. Retrieved from the Internet.
<URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/115755424#section=Top>>. entire document**

WO-A1-2016205010

(57) В изобретении описаны соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли. Соединения являются ингибиторами системы комплемента. Также предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение формулы (I), и способы, включающие применение соединений и композиций для лечения и профилактики заболеваний и патологических состояний, характеризующихся aberrantной активностью системы комплемента.

**B1****039719****039719****B1**

Родственные заявки

Заявка на данный патент испрашивает приоритет согласно предварительной заявке на патент США № 62/289653, поданной 1 февраля 2016 г., содержание которой включено в данный документ посредством ссылки.

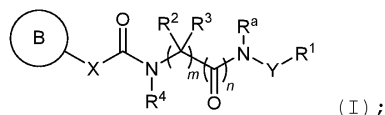
Уровень техники

Система комплемента представляет собой подразделение иммунной системы организма, которая усиливает способность антител и фагоцитарных клеток разрушать и удалять посторонние частицы (например, патогены) из организма. Система комплемента включает набор белков плазмы, которые действуют вместе, чтобы атаковать внеклеточные формы возбудителей и вызывать ряд воспалительных реакций, чтобы помочь бороться с инфекцией. Активация комплемента возможна несколькими путями. Например, активация комплемента может происходить спонтанно в ответ на определенные патогены или путем связывания антитела с патогеном. Когда активируются белки системы комплемента, запускается каскад, посредством которого один белок системы комплемента вызывает активацию следующего белка в последовательности. Активация небольшого количества белков системы комплемента в начале пути значительно усиливается каждой последовательной ферментативной реакцией, приводя к быстрой генерации непропорционально большого ответа системы комплемента. (Marrides, S. Pharmacological Reviews 1998, том 50, с. 59-88). В здоровых организмах существуют регуляторные механизмы для предотвращения неконтролируемой активации системы комплемента.

При активации белки системы комплемента могут связываться с патогеном, опсонизируя их для поглощения с помощью фагоцитов, несущих рецепторы для системы комплемента. Затем небольшие фрагменты некоторых белков системы комплемента действуют как хемоаттрактанты для набора большого количества фагоцитов в сайте активации системы комплемента, а также для активации данных фагоцитов. Далее, белки системы комплемента создают дыры или поры во вторгшихся организмах, что приводит к их разрушению. Хотя система комплемента играет важную роль в защите организма от чужеродных организмов, она также может разрушать здоровые клетки и ткани. Неправильная активация системы комплемента связана с длинным списком патологических заболеваний (Morgan, B. Eur J Clin Invest 1994, Том 24, с. 219-228), влияющих на иммунную, почечную, сердечно-сосудистую и неврологическую системы.

Сущность изобретения

В определенных аспектах в данном изобретении предложены соединения формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли



где независимо для каждого случая

R^1 представляет собой (C_6-C_{10})арил или гетероарил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_{10})алкокси, (C_1-C_{10})галогеналкокси, (C_1-C_{10})алкила, (C_2-C_{10})алкенила, ди((C_1-C_{10})алкил)амино и гетероциклоалкила;

R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H, F, (C_1-C_{10})алкил, (C_1-C_{10})алкокси(C_1-C_{10})алкил, (C_1-C_{10})галогеналкил, (C_1-C_{10})гидроксиалкил, ((C_1-C_{10})алкилтио)(C_1-C_{10})алкил, (C_3-C_7)циклоалкил или ((C_3-C_7)циклоалкил)(C_1-C_{10})алкил;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют (C_3-C_7)циклоалкильное кольцо;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный (C_1-C_{10})алкил, (C_3-C_7)циклоалкил, ((C_3-C_7)циклоалкил)(C_1-C_{10})алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)(C_1-C_{10})алкил, (C_6-C_{10})арил(C_1-C_{10})алкил, гетероарил(C_1-C_{10})алкил, (C_1-C_{10})гидроксиалкил или (C_1-C_{10})галогеналкил, где необязательные заместители в R^4 выбирают из группы, состоящей из гидроксигруппы, $-NH_2$, галогена, $-CN$, (C_1-C_{10})алкила, $-C(O)NH_2$, $-CO_2((C_1-C_{10})алкила)$, $-SO_2((C_1-C_{10})алкила)$, $NHCO_2((C_1-C_{10})алкила)$, (C_1-C_{10})алкокси и (C_1-C_{10})гидроксиалкила;

X представляет собой NH или CH_2 ;

Y отсутствует или представляет собой $CR^{15}R^{16}$ или (C_6-C_{10})арилен, необязательно замещенный галогеном;

R^a представляет собой H;

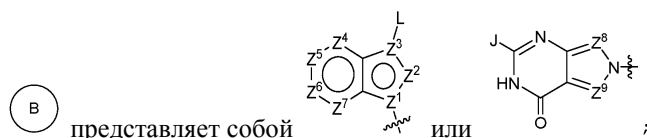
m равно 1 или 2;

n равно 1;

R^{15} представляет собой H;

R^{16} выбирают из группы, состоящей из H, (C_1-C_{10})алкила и (C_1-C_{10})гидроксиалкила, где (C_1-C_{10})алкил необязательно замещен $NR^{17}R^{18}$;

R^{17} и R^{18} , каждый независимо, представляют собой (C_1-C_{10})алкил;



Z^1 и Z^3 , каждый независимо, представляют собой С или N;

Z^2 представляет собой N, CH или CF;

Z^4 представляет собой N или CR^8 ;

Z^5 представляет собой N или CR^5 ;

Z^6 представляет собой N или CR^6 ;

Z^7 представляет собой N или CR^9 ;

Z^8 и Z^9 , каждый независимо, представляют собой N или CR^{19} ;

R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный одним или более заместителями (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_{10}) алкенил, (C_2-C_{10}) алкинил, (C_1-C_{10}) галогеналкил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_7) циклоалкил, $((C_3-C_7)$ циклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, где

необязательные заместители в R^5 и R^6 выбирают из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, силила, гетероарила, (C_1-C_{10}) алкила, (C_6-C_{10}) арила, $C(O)((C_1-C_{10})$ алкила), ди $((C_1-C_{10})$ алкил)амино и гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C_1-C_{10}) алкилом;

L представляет собой $-H$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-CH(OH)R^7$ или $-S(O)_p((C_1-C_{10})$ алкил);

R^7 , независимо для каждого случая, представляет собой NH_2 , CH_3 или CF_3 ;

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$;

R^{13} и R^{14} , независимо для каждого случая, представляют собой H или необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_{10}) алкенил, (C_2-C_{10}) алкинил, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил, гетероарил (C_1-C_{10}) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, $((C_3-C_7)$ циклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, где необязательные заместители в R^{13} и R^{14} выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_{10}) алкила, $-NH_2$, $-CN$, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_1-C_{10}) галогеналкила, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкила, $-NHCO_2((C_1-C_{10})$ алкила) и ди $((C_1-C_{10})$ алкил)амино;


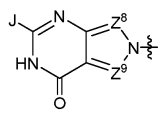
или, когда R^{13} и R^{14} присоединены к одному и тому же атому,

R^{13} и R^{14} , взятые вместе с данным атомом, могут образовывать гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_{10}) алкила, $-NH_2$, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_1-C_{10}) галогеналкила, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкила, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкила, необязательно замещенного галогеном, и $-NHCO_2((C_1-C_{10})$ алкила);

R^{19} представляет собой H;

J представляет собой H или NH_2 ; и

p равно 0, 1 или 2;

причем, если Z^1 представляет собой N или если  представляет собой , тогда X представляет собой CH_2 .

В определенных аспектах в данном изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение по данному изобретению, или его фармацевтически приемлемая соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

В определенных аспектах в данном изобретении предложен способ лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента. Способ включает стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению, или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым леча или предотвращая заболевание или патологическое состояние, характеризующееся отсутствием aberrантной активности системы комплемента. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое расстройство. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся aberrантной активностью системы комплемента, представляет собой почечную недостаточность. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или па-

тологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание. В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглобинурии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, отторжения трансплантата органов, миастении, оптикомиелита, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни Холодовых агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

Подробное описание сущности изобретения

Сообщалось об ингибиторах системы комплемента и о том, что они пригодны в терапевтических методах и композициях, пригодных для применения при лечении или предотвращении различных иммунологических расстройств, нервно-дегенеративных заболеваний и заболеваний центральной нервной системы. В данном документе представлены соединения формулы (I), которые являются пригодными для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Определения.

Единственное число в данном документе относится к одному или более чем один (т.е. к по меньшей мере одному) грамматическому объекту предмета. В качестве примера "элемент" означает один элемент или более одного элемента.

Термин "гетероатом" является признанным в данной области техники и относится к атому любого элемента, отличному от углерода или водорода. Иллюстративные примеры гетероатомов включают бор, азот, кислород, фосфор, серу и селен, а также кислород, азот или серу.

Термин "алкил" в контексте данного документа представляет собой термин из данной области техники и относится к насыщенным алифатическим группам, включая алкильные группы с прямой цепью, алкильные группы с разветвленной цепью, циклоалкильные (алициклические) группы, алкилзамещенные циклоалкильные группы и циклоалкилзамещенные алкильные группы. В некоторых вариантах реализации изобретения алкил с прямой цепью или разветвленной цепью имеет около 30 или менее атомов углерода в его основной цепи (например, C₁-C₃₀ для прямой цепи, C₃-C₃₀ для разветвленной цепи) и альтернативно, около 20 или менее либо 10 или менее. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "алкил" относится к C₁-C₁₀ алкильной группе. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "алкил" относится к C₁-C₆ алкильной группе, например, C₁-C₆ алкильной группе с прямой цепью. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "алкил" относится к C₃-C₁₂ алкильной группе с разветвленной цепью. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "алкил" относится к C₃-C₈ алкильной группе с разветвленной цепью. Типовые примеры алкила включают, но не ограничиваются ими, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил и н-гексил.

Термин "циклоалкил" означает моно- или бициклические или мостиковые насыщенные карбоциклические кольца, каждое из которых имеет от 3 до 12 атомов углерода. Некоторые циклоалкилы имеют от 5-12 атомов углерода в их кольцевой структуре, и могут иметь 6-10 атомов углерода в кольцевой структуре. Предпочтительно циклоалкил представляет собой (C₃-C₇)циклоалкил, который представляет собой моноциклическое насыщенное карбоциклическое кольцо, имеющее от 3 до 7 атомов углерода. Примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил, циклогептил и циклооктил. Бициклические циклоалкильные кольцевые системы включают мостиковые моноциклические кольца и конденсированные бициклические кольца. Мостиковые моноциклические кольца содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, где два несмежных атома углерода моноциклического кольца связаны алкиленовым мостиком между одним и тремя дополнительными атомами углерода (т.е. мостиковой группой формы -(CH₂)_w-, где w равно 1, 2 или 3). Типовые примеры бициклических кольцевых систем включают, но не ограничиваются ими, бицикло[3.1.1]гептан, бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, бицикло[3.2.2]нонан, бицикло[3.3.1]нонан и бицикло[4.2.1]нонан. Конденсированные бициклические циклоалкильные кольцевые системы содержат моноциклическое циклоалкильное кольцо, конденсированное либо с фенилом, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом, либо с моноциклическим гетероариллом. Мостиковый или конденсированный бициклический циклоалкил присоединен к исходной молекулярной части через любой атом углерода, содержащийся в моноциклическом циклоалкильном кольце. Циклоалкильные группы являются необязательно замещенными. В некоторых вариантах реализации изобретения конденсированный бициклический циклоалкил представляет собой 5 или 6-членный моноциклическое циклоалкильное кольцо конденсировано как с фенильным кольцом, 5 или 6-членным моноциклическим циклоалкилом, 5-6-членным моноциклическим циклоалкенилом, 5-6-членным моноциклическим гетероциклом или 5-6-членным моноциклическим гетероариллом, причем конденсированный бициклический циклоалкил является необязательно замещенным.

Термин "(циклоалкил)алкил" в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной одной или более циклоалкильными группами. Примером циклоалкилалкила является циклогексилметильная группа.

Термин "гетероциклоалкил" в контексте данного документа относится к радикалу неароматической кольцевой системы, включая, но не ограничиваясь ими, моноциклические, бициклические и трициклические кольца, которые могут быть полностью насыщены или могут содержать одну или более единиц ненасыщенности, во избежание сомнений, степень ненасыщенности не приводит к ароматической кольцевой системе, и имеющей от 3 до 12 атомов, включая по меньшей мере один гетероатом, такой как азот, кислород или сера. В иллюстративных целях, которые не следует истолковывать как ограничивающие объем данного изобретения, ниже приведены примеры гетероциклических колец: азиридинил, азиридил, оксиранил, тиаранил, тириенил, диоксиранил, диазиридил, диазепанил, 1,3-диоксанил, 1,3-диоксоланил, 1,3-дитиоланил, 1,3-дитианил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, азетил, оксетанил, оксетил, тиетанил, тиетил, диазетидинил, диоксетанил, диоксетенил, дитиетанил, дитиетил, диоксаланил, оксазолил, тиазолил, триазинил, изотиазолил, изоксазолил, азепины, азетидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, оксазолидинил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, хинуклидинил, тиоморфолинил, тетрагидропиранил, тетрагидрофуранил, тетрагидротриенил, тиадиазолинил, тиадиазолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксодотиоморфолинил (тиоморфолинсульфон), тиопиранил и тритианил. Гетероциклоалкильная группа является необязательно замещенной одним или более заместителями, как описано ниже.

Термин "(гетероциклоалкил)алкил" в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной одной или более гетероциклоалкильными (т.е. гетероциклическими) группами.

Термин "алкенил" в контексте данного документа означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, образованную удалением двух атомов водорода. Типовые примеры алкенила включают, но не ограничиваются ими, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил, и 3-деценил. Ненасыщенная связь(и) алкенильной группы может быть расположена в любом месте фрагмента и может иметь либо (Z), либо (E) конфигурацию вокруг двойной связи(ей).

Термин "алкинил" в контексте данного документа означает углеводородный радикал с прямой или разветвленной цепью, содержащий от 2 до 10 атомов углерода и содержащий по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь. Типовые примеры алкинила включают, но не ограничиваются ими, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил.

Термин "амино" представляет собой термин из данной области техники и в контексте данного документа, который относится к $-NH_2$.

Термин "алкилтио" в контексте данного документа относится к алкил-S-. Термин "(алкилтио)алкил" относится к алкильной группе, замещенной алкилтио-группой.

Термин "арил" представляет собой термин из данной области техники и в контексте данного документа включает моноциклические, бициклические и полициклические ароматические углеводородные группы, например, бензол, нафталин, антрацен и пирен. Типично, арильная группа содержит 6-10 кольцевых атомов углерода (т.е. C_6-C_{10} арил). Ароматическое кольцо может быть замещено по одному или более положениям кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амина, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, простой эфир, алкилтио, сульфонил, сульфонамидо, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероцикл, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такой как трифторметил), циано или тому подобное. Термин "арил" также включает в себя полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец (кольца представляют собой "конденсированные кольца"), причем по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматический углеводород, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкилы, циклоалкены, циклоалкины, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы. В некоторых вариантах реализации изобретения термин "арил" относится к фенильной группе.

Термин "гетероарил" является термином из данной области техники и в контексте данного документа относится к моноциклической, бициклической и полициклической ароматической группе, имеющей в сумме от 3 до 12 атомов, включая один или более гетероатомов, таких как азот, кислород или сера в кольцевой структуре. Иллюстративные примеры гетероарильных групп включают азаиндолил, бензо(b)тиенил, бензимидазолил, бензофуранил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоксадиазолил, фуранил, имидазолил, имидазопиридинил, индолил, индолинил, индазолил, изоиндолинил, изоксазолил, изотиазолил, изохинолинил, оксадиазолил, оксазолил, пуринил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридинил, пиримидил, пирроло[2,3-d]пиримидинил, пиразоло[3,4-d]пиримидинил, хинолинил, хиназолинил, триазолил, тиазолил, тиофенил, тетрагидроиндолил, тетразолил, тиадиазолил, тиенил, тиоморфолинил, триазолил или тропанил и тому подобное. "Гетероарил" может быть замещен по одному или более положениям кольца одним или более заместителями, такими как галоген, азид, алкил, аралкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, гидроксил, алкоксил, амина, нитро, сульфгидрил, имино, амидо, фосфонат, фосфинат, карбонил, карбоксил, силлил, простой эфир, алкилтио, суль-

фонил, сульфонидами, кетон, альдегид, сложный эфир, гетероциклический, ароматические или гетероароматические фрагменты, фторалкил (такие как трифторметил), циано или тому подобное. Термин "гетероарил" также включает в себя полициклические кольцевые системы, имеющие два или более циклических кольца, в которых два или более атомов углерода являются общими для двух соседних колец (кольца являются "конденсированными кольцами"), причем по меньшей мере одно из колец представляет собой ароматическую группу, имеющую один или более гетероатомов в кольцевой структуре, например, другие циклические кольца могут представлять собой циклоалкил, циклоалкенилы, циклоалкинилы, арилы, гетероарилы и/или гетероциклилы.

Термин "аралкил" или "арилалкил" является термином из данной области техники и в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной арильной группой, причем фрагмент присоединен к исходной молекуле через алкильную группу.

Термин "гетероаралкил" или "гетероарилалкил" является термином из данной области техники и в контексте данного документа относится к алкильной группе, замещенной гетероарильной группой, присоединенной к исходной молекулярной части через алкильную группу.

Термин "алкокси" в контексте данного документа означает алкильную группу, в соответствии с определением в данном документе, присоединенную к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Типовые примеры алкокси включают, но не ограничиваются ими, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентилокси и гексилокси.

Термин "алкоксиалкил" относится к алкильной группе, замещенной алкоксигруппой.

Термин "арилокси" в контексте данного документа означает арильную группу, в соответствии с определением в данном документе, присоединенную к исходной молекулярной части через атом кислорода.

Термин "гетероарилокси" в контексте данного документа означает гетероарильную группу, в соответствии с определением в данном документе, присоединенную к исходной молекулярной части через атом кислорода.

Термин "циано" является термином из данной области техники в контексте данного документа относится к -CN.

Термин "галоген" является термином из данной области техники в контексте данного документа относится к -F, -Cl, -Br или -I.

Термин "галогеналкил" в контексте данного документа относится к алкильной группе, в соответствии с определением в данном документе, в которой некоторые или все атомы водорода заменены атомами галогена.

Термин "гидрокси" является термином из данной области техники в контексте данного документа относится к -OH.

Термин "гидроксиалкил" в контексте данного документа означает, что по меньшей мере одна гидроксильная группа, в соответствии с определением в данном документе, присоединяется к исходному молекулярному фрагменту через алкильную группу, в соответствии с определением в данном документе. Типовые примеры гидроксиалкила включают, но не ограничиваются ими, гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил и 2-этил-4-гидроксигептил.

Термин "силлил" в контексте данного документа включает гидрокарбильные производные силильной группы (H_3Si) (т.е. (гидрокарбил) $_3Si$ -), причем гидрокарбильные группы являются одновалентными группами, образованными удалением атома водорода из углеводорода, например, этил, фенил. Гидрокарбильные группы могут представлять собой комбинации различных групп, которые могут варьироваться для обеспечения ряда силильных групп, таких как триметилсиллил (TMS), трет-бутилдифенилсиллил (TBDPS), трет-бутилдиметилсиллил (TBS/TBDMS), триизопропилсиллил (TIPS) и [2-(триметилсиллил)этокси]метил (SEM).

Термин "силилокси" в контексте данного документа означает, что силильная группа, в соответствии с определением в данном документе, добавляется к исходной молекуле через атом кислорода.

Конкретные соединения, содержащиеся в композициях по данному изобретению, могут существовать, в частности, в геометрических или стереоизомерных формах. Кроме того, соединения по данному изобретению также могут быть оптически активными. В данном изобретении рассматриваются все такие соединения, включая цис- и транс-изомеры, (R)-(S)-энантиомеры, диастереоизомеры, (D)-изомеры, (L)-изомеры, их рацемические смеси и другие их смеси, подпадающие в объем данного изобретения. Дополнительные асимметричные атомы углерода могут присутствовать в заместителе, таком как алкил. Все такие изомеры, а также их смеси предназначены для включения в данное изобретение.

Если, например, желателен конкретный энантиомер соединения по данному изобретению, он может быть получен асимметричным синтезом или путем деривации с помощью хирального вспомогательного вещества, причем полученная диастереомерная смесь разделяется, а вспомогательная группа расщепляется для получения чистых желаемых энантиомеров. Альтернативно, причем молекула содержит основную функциональную группу, такую как амино, или светлотную функциональную группу, такую как карбоксильную, диастереомерные соли образуются с соответствующей оптически активной кислотой или основанием с последующим разделением диастереомеров, образованных, таким образом, с помощью

фракционной кристаллизации или хроматографии, что хорошо известно в данной области техники, и с последующим извлечением чистых энантиомеров.

Следует понимать, что "замещение" или "замещенный" включает в себя неявное условие того, что такое замещение соответствует разрешенной валентности замещенного атома и заместителя, и что замещение приводит к устойчивому соединению, например, которое спонтанно не претерпевают трансформацию, такую как перегруппировка, фрагментация, разложение, циклизация, элиминирование или другая реакция.

Термин "замещенный" также предполагает включение всех допустимых заместителей органических соединений. В широком аспекте допустимые заместители включают ациклические и циклические, разветвленные и неразветвленные, карбоциклические и гетероциклические, ароматические и неароматические заместители органических соединений. Иллюстративные примеры заместителей включают, например, описанные выше. Допустимые заместители могут представлять собой один или более и являться одинаковыми или разными для соответствующих органических соединений. Для целей данного изобретения гетероатомы, такие как азот, могут иметь водородные заместители и/или любые допустимые заместители органических соединений, описанные в данном документе, которые удовлетворяют валентности гетероатомов. Не предназначено, чтобы данное изобретение было ограничено каким-либо образом допустимыми заместителями органических соединений.

Фраза "защитная группа" в контексте данного документа означает временные заместители, которые защищают потенциально реакционноспособную функциональную группу от нежелательных химических превращений. Примерами таких защитных групп являются сложные эфиры карбоновых кислот, силиловые эфиры спиртов и ацетали и кетали альдегидов и кетонов, соответственно. Химия защитных групп рассмотрена в (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. *Protective Groups in Organic Synthesis*, 2-е изд.; Wiley: Нью-Йорк, 1991). Защищенные формы соединений по данному изобретению включены в объем данного изобретения.

Для целей данного изобретения химические элементы идентифицируются в соответствии с Периодической таблицей элементов, версия CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 67-е изд., 1986-87, внутренняя обложка.

Другие термины из химии используются в данном документе в соответствии с их принятым использованием в данной области техники, как показано в *The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms* (изд. Parker, S., 1985), McGraw-Hill, Сан-Франциско, включенном в данный документ посредством ссылки). Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в данном документе, имеют то же значение, которое обычно понимается специалистом в данной области техники, к которому относится данное изобретение.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" в контексте данного документа включает соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, хлористоводородную, бромистоводородную, серную, азотную, хлорную, фосфорную, муравьиную, уксусную, молочную, малеиновую, фумаровую, янтарную, винную, гликолевую, салициловую, лимонную, метансульфоновую, бензолсульфоновую, малоновую, трифторуксусную, трихлоруксусную, нафталин-2-сульфоновую и другие кислоты. Фармацевтически приемлемые солевые формы могут включать формы, в которых отношение молекул, содержащих соль, не равно 1:1. Например, соль может содержать более одной молекулы неорганической или органической кислоты на молекулу основания, такую как две молекулы соляной кислоты на молекулу соединения формулы (I). В другом примере соль может содержать менее одной неорганической или органической кислоты на молекулу основания, например, две молекулы соединения формулы (I) на молекулу винной кислоты.

Термины "носитель" и "фармацевтически приемлемый носитель" в контексте данного документа относятся к разбавителю, адъюванту, эксципиенту или несущей среде, с которыми соединение вводят или составляют для введения. Неограничивающие примеры таких фармацевтически приемлемых носителей включают жидкости, такие как вода, физиологический раствор и масла; и твердые вещества, такие как аравийская камедь, желатин, крахмальная паста, тальк, кератин, коллоидный силикагель, мочевины и тому подобное. Кроме того, могут использоваться вспомогательные, стабилизирующие, сгущающие, смазывающие, ароматизирующие и красящие вещества. Другие примеры подходящих фармацевтических носителей описаны в *Remington Pharmaceutical Sciences* E.W. Martin, включенном в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Термин "лечить" в контексте данного документа означает предотвращение, приостановление или замедление прогрессирования или устранение заболевания или патологического состояния у субъекта. В одном варианте реализации изобретения "лечение" означает приостановление или замедление прогрессирования или устранение заболевания или патологического состояния у субъекта. В другом варианте реализации изобретения "лечение" означает уменьшение по меньшей мере одного объективного проявления заболевания или патологического состояния у субъекта.

Термин "эффективное количество" в контексте данного документа относится к количеству, достаточному для достижения желаемого биологического эффекта.

Термин "терапевтически эффективное количество" в контексте данного документа относится к ко-

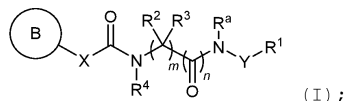
личеству, достаточному для достижения желаемого терапевтического эффекта.

Термин "ингибировать" в контексте данного документа означает уменьшение на объективно измеряемую величину или степень. В различных вариантах реализации изобретения "ингибировать" означает уменьшение по меньшей мере на 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 или 95% по сравнению с соответствующим контролем. В одном варианте реализации изобретения "ингибирование" означает снижение на 100%, т.е. приостановление или устранение.

Термин "субъект" в контексте данного документа относится к млекопитающему. В различных вариантах реализации субъектом является животное: мышь, крыса, кролик, кошка, собака, свинья, овца, лошадь, корова или примат, отличный от человека. В одном варианте реализации изобретения субъект представляет собой человека.

Соединения.

В данном изобретении предложены соединения формулы (I) или их фармацевтически приемлемые соли:



где независимо для каждого случая

R^1 представляет собой (C_6-C_{10}) арил или гетероарил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_{10}) алкокси, (C_1-C_{10}) галогеналкокси, (C_1-C_{10}) алкила, (C_2-C_{10}) алкенила, ди $((C_1-C_{10})$ алкил)амино и гетероциклоалкила;

R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H, F, (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) галогеналкил, (C_1-C_{10}) гидроксипалкил, $((C_1-C_{10})$ алкилтио) (C_1-C_{10}) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил или $((C_3-C_7)$ циклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил;

или R^2 и R^3 , взятые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют (C_3-C_7) циклоалкильное кольцо;

R^4 представляет собой H или необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, $((C_3-C_7)$ циклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил (C_1-C_{10}) алкил, (C_1-C_{10}) гидроксиалкил или (C_1-C_{10}) галогеналкил, где необязательные заместители в R^4 выбирают из группы, состоящей из гидрокси, $-NH_2$, галогена, $-CN$, (C_1-C_{10}) алкила, $-C(O)NH_2$, $-CO_2((C_1-C_{10})$ алкила), $-SO_2((C_1-C_{10})$ алкила), $-NHCO_2((C_1-C_{10})$ алкила), (C_1-C_{10}) алкокси и (C_1-C_{10}) гидроксиалкила;

X представляет собой NH или CH_2 ;

Y отсутствует или представляет собой $CR^{15}R^{16}$ или (C_6-C_{10}) арилен, необязательно замещенный галогеном;

R^a представляет собой H;

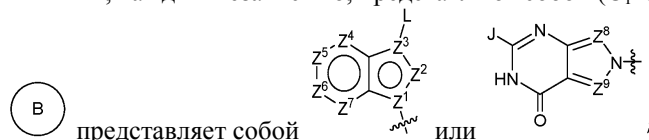
m равно 1 или 2;

n равно 1;

R^{15} представляет собой H;

R^{16} выбирают из группы, состоящей из H, (C_1-C_{10}) алкила и (C_1-C_{10}) гидроксиалкила, где (C_1-C_{10}) алкил необязательно замещен $NR^{17}R^{18}$;

R^{17} и R^{18} , каждый независимо, представляют собой (C_1-C_{10}) алкил;



(B) представляет собой

Z^1 и Z^3 , каждый независимо, представляют собой C или N; Z^2 представляет собой N, CH или CF;

Z^4 представляет собой N или CR^8 ;

Z^5 представляет собой N или CR^5 ;

Z^6 представляет собой N или CR^6 ;

Z^7 представляет собой N или CR^9 ;

Z^8 и Z^9 , каждый независимо, представляют собой N или CR^{19} ;

R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный одним или более заместителями (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_{10}) алкенил, (C_2-C_{10}) алкинил, (C_1-C_{10}) галогеналкил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_7) циклоалкил, $((C_3-C_7)$ циклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, где

необязательные заместители в R^5 и R^6 выбирают из группы, состоящей из гидрокси, галогена, силла, гетероарила, (C_1-C_{10}) алкила, (C_6-C_{10}) арила, $C(O)((C_1-C_{10})$ алкила), ди $((C_1-C_{10})$ алкил)амино и гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C_1-C_{10}) алкилом;

L представляет собой $-H$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-CH(OH)R^7$ или $-S(O)_p((C_1-C_{10})$ алкил);

R^7 , независимо для каждого случая, представляет собой NH_2 , CH_3 или CF_3 ;

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$;

R^{13} и R^{14} , независимо для каждого случая, представляют собой H или необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_{10}) алкенил, (C_2-C_{10}) алкинил, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил, гетероарил (C_1-C_{10}) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, $((C_3-C_7)$ циклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, где необязательные заместители в R^{13} и R^{14} выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_{10}) алкила, $-NH_2$, $-CN$, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_1-C_{10}) галогеналкила, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкила, $-NHCO_2((C_1-C_{10})$ алкила) и ди $((C_1-C_{10})$ алкил)амино;

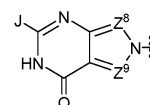
или, когда R^{13} и R^{14} присоединены к одному и тому же атому,

R^{13} и R^{14} , взятые вместе с данным атомом, могут образовывать гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_{10}) алкила, $-NH_2$, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_1-C_{10}) галогеналкила, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкила, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкила, необязательно замещенного галогеном, и $-NHCO_2((C_1-C_{10})$ алкила);

R^{19} представляет собой H;

J представляет собой H или NH_2 ; и

r равно 0, 1 или 2;



причем, если Z^1 представляет собой N или если  представляет собой , тогда X представляет собой CH_2 .

В предпочтительных вариантах реализации изобретения, l равно 1.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой C_6-C_{10} арил или гетероарил, замещенный одним или более заместителями, по меньшей мере один из которых представляет собой галоген.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой арил или гетероарил, замещенный одним или более заместителями, по меньшей мере один из которых представляет собой галоген. Например, R^1 может представлять собой фенил, замещенный группой хлора и фтора.

В других вариантах реализации изобретения, R^1 представляет собой фенил, пиридинил, пирозинил или пиримидинил, необязательно замещенный одним или более заместителями выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси (например, метокси), галогеналкокси (например, трифторметокси), алкила (например, метил), галогеналкила (например, трифторметил), алкенила (например, винил) и диалкиламино (например, диметиламино).

В альтернативных вариантах реализации изобретения, R^1 представляет собой необязательно замещенный алкил или алкенил. Например, R^1 может представлять собой (C_1-C_6) алкил или (C_2-C_6) алкенил, необязательно замещенный галогеном, гидрокси, алкокси или галогеналкокси.

В других вариантах реализации изобретения, R^1 представляет собой необязательно замещенный циклоалкил или гетероциклоалкил. Например, R^1 может представлять собой циклоалкил или гетероциклоалкил, необязательно замещенный одним или более заместителями выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, (C_1-C_6) алкила, (C_1-C_6) алкокси и галоген (C_1-C_6) алкила. В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой гетероциклоалкил, который конденсирован по двум смежным положениям с арильным или гетероарильным кольцом (например, тетрагидрохинолильная группа).

В некоторых вариантах реализации изобретения R^1 представляет собой необязательно замещенный гетероарил и Y отсутствует; или, R^1 представляет собой необязательно замещенный арил и Y представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах реализации изобретения Y отсутствует или представляет собой CH_2 .

В некоторых вариантах реализации изобретения Y отсутствует. Альтернативно, Y представляет собой CH_2 .

В альтернативных вариантах реализации изобретения, Y представляет собой $CR^{15}R^{16}$. В конкретных таких вариантах реализации изобретения, R^{15} и R^{16} выбраны из группы, состоящей из H, алкила, гидроксиалкила, причем алкил необязательно замещен $-NR^{17}R^{18}$, где R^{17} и R^{18} , каждый независимо, выбраны из группы, состоящей из алкила.

В некоторых вариантах реализации изобретения Y представляет собой $CH(C_1-C_6)$ алкил. Альтернативно, Y представляет собой $CH(C_1-C_6)$ алкил, где (C_1-C_6) алкил замещен ди(алкил)амино.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 и R^3 , каждый независимо, представляют собой H или алкил, алкоксиалкил, галогеналкил, гидроксиалкил, (алкилтио)алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^2 представляет собой H и R^3 представляет собой H или алкил, алкоксиалкил, гидроксиалкил, (алкилтио)алкил, циклоалкил или (циклоалкил)алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения оба R^2 и R^3 представляют собой H.

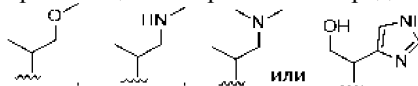
Альтернативно, оба R^2 и R^3 могут представлять собой алкил, например, метил.

В дополнительных вариантах реализации изобретения R^2 и R^3 взяты вместе с промежуточным атомом с образованием (C_3 - C_7)циклоалкильного кольца.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой H или необязательно замещенный алкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, аралкил, гидроксиалкил или галогеналкил; предпочтительно R^4 представляет собой H или необязательно замещенный алкил или циклоалкил.

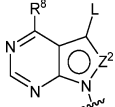
В некоторых вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой H или алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)алкил, аралкил, гетероаралкил, гидроксиалкил или галогеналкил, каждый необязательно замещен одним или более заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, алкокси, алкила, гидрокси, гидроксиалкила, $-NH_2$, $-C(O)O$ (алкила), $-C(O)NH_2$, $-S(O)_2$ (алкила), $-NHC(O)O$ (алкила)).

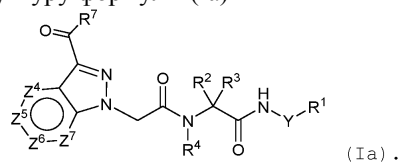
В иллюстративных вариантах реализации изобретения R^4 представляет собой



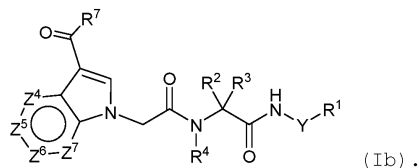
В некоторых вариантах реализации изобретения R^a представляет собой H.

В некоторых вариантах реализации изобретения m равно 1 или 2. Предпочтительно m равно 1.

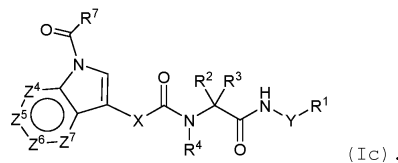
В некоторых вариантах реализации изобретения \textcircled{B} может представлять собой , где R^8 , L и Z^2 находятся в соответствии с определениями выше. В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ia)



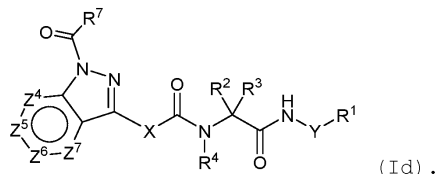
В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ib)



В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Ic)



В некоторых вариантах реализации изобретения соединение формулы (I) имеет структуру формулы (Id)



В некоторых вариантах реализации изобретения соединения формул (Ic) или (Id), X представляет собой NH.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения формулы (I), если Z^1 представляет собой N, тогда X представляет собой CH_2 . В дополнительных вариантах реализации изобретения, если Z^1 представляет собой C, тогда X представляет собой NH.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения формул (Ia), (Ib), (Ic) или (Id), Z^4 представляет собой CR^8 , Z^5 представляет собой CR^5 , Z^6 представляет собой CR^6 и Z^7 представляет собой CR^9 .

В некоторых вариантах реализации изобретения Z^4 и Z^7 , каждый, представляют собой CH.

В некоторых вариантах реализации изобретения Z^5 представляет собой CR^5 и Z^6 представляет собой CR^6 ; и R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NHR^{14}$, $-NHC(O)NR^{13}R^{14}$, $-NHS(O)_2(R^{14})$ или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил,

гетероарил или арил.

В конкретных таких вариантах реализации изобретения, R^{13} и R^{14} , независимо для каждого случая, представляют собой Н или необязательно замещенный арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил или (циклоалкил)алкил.

В дополнительных вариантах реализации изобретения, R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой Н или алкил, алкенил, алкинил, гетероарил, или арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из арила, гетероарила, силила, алкила, amino, алкиламино, диалкиламино, $-C(O)(\text{алкила})$, гетероциклоалкила и галогена. Альтернативно, R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой Н или алкил, алкенил, алкинил, гетероарил или арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из арила, гетероарила, силила, алкила, amino, алкиламино, диалкиламино, $-C(O)(\text{алкила})$ и галогена.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^{13} и R^{14} , независимо для каждого случая, представляют собой Н или алкил, алкенил, алкинил, арил, аралкил, гетероарил, гетероаралкил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями независимо выбранными из галогена, алкокси, алкила, гидрокси, гидроксилкила, галогеналкила, $-NH_2$, и $-NHC(O)(O(\text{алкила}))$.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой Н, галоген, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)R^{13}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-OC(O)NR^{13}R^{14}$, $-OC(O)OR^{13}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-OS(O)_p(R^{13})$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, аралкил, гетероаралкил, гетероарил, арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 , R^6 , R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой Н или алкил, алкенил, алкинил, галогеналкил, аралкил, гетероаралкил, гетероарил, арил, циклоалкил, (циклоалкил)алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил)алкил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из арила, гетероарила, силила, алкила, amino, алкиламино, диалкиламино, $-C(O)(\text{алкил})$, гидрокси, алкокси, арилокси, гетероарилокси и галогена.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 , R^6 и R^8 , каждый, представляют собой Н.

В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 , R^6 и R^9 , каждый, представляют собой Н.

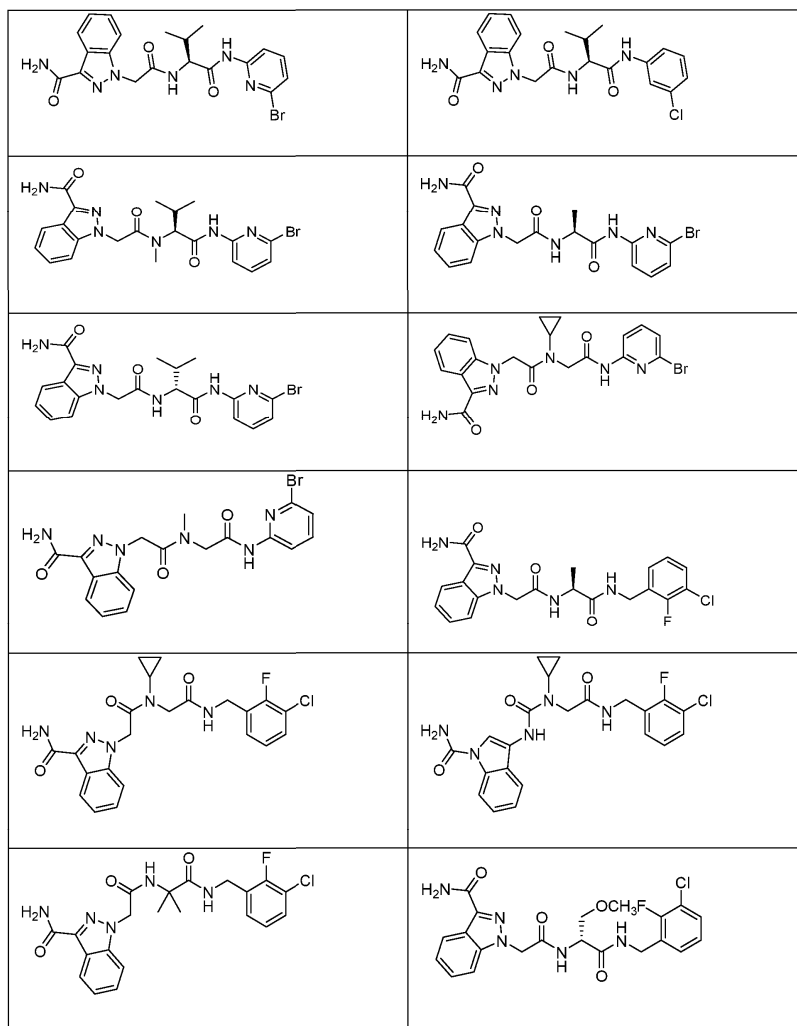
В некоторых вариантах реализации изобретения R^5 , R^8 и R^9 , каждый, представляют собой Н.

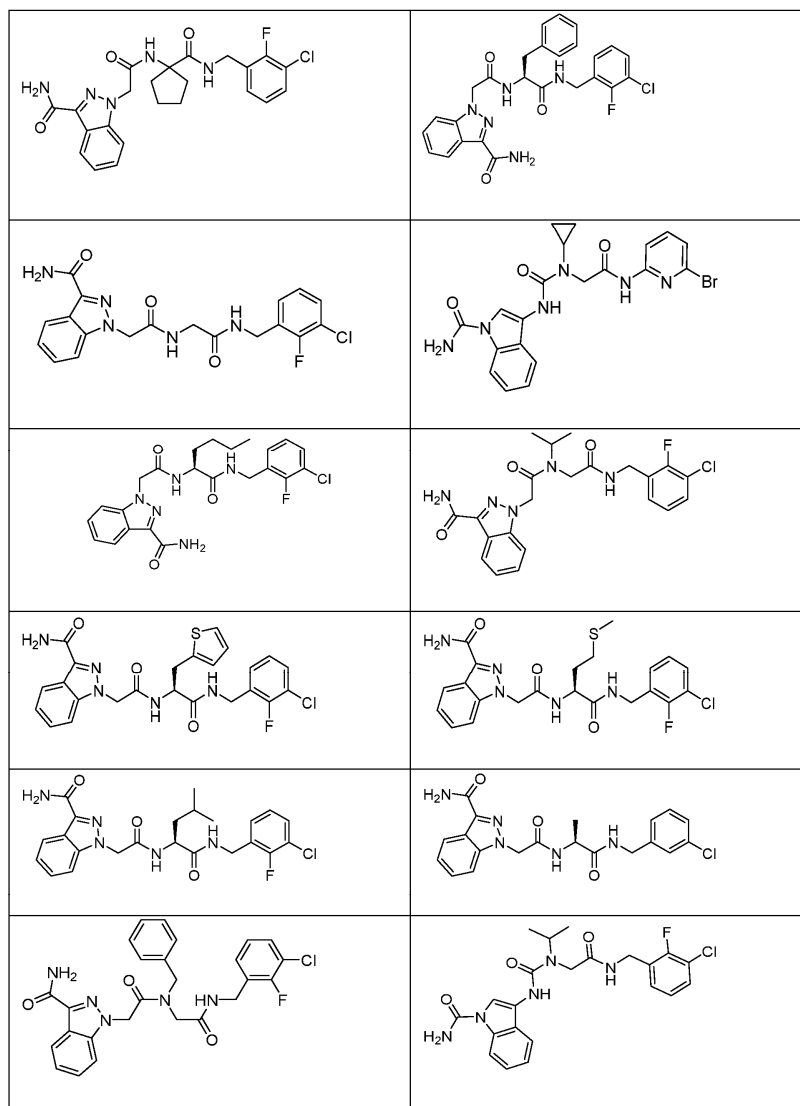
В некоторых вариантах реализации изобретения R^6 , R^8 и R^9 , каждый, представляют собой Н.

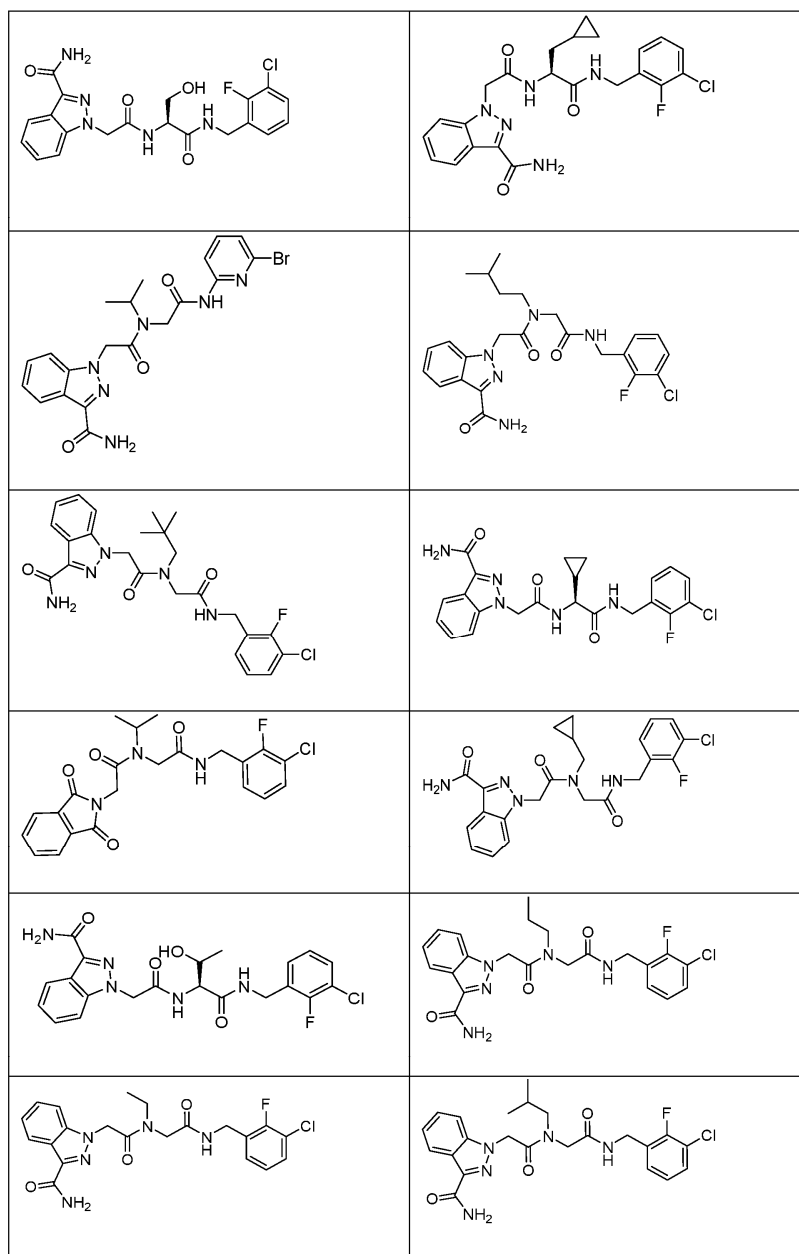
В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой NH_2 , CH_3 , или CF_3 .

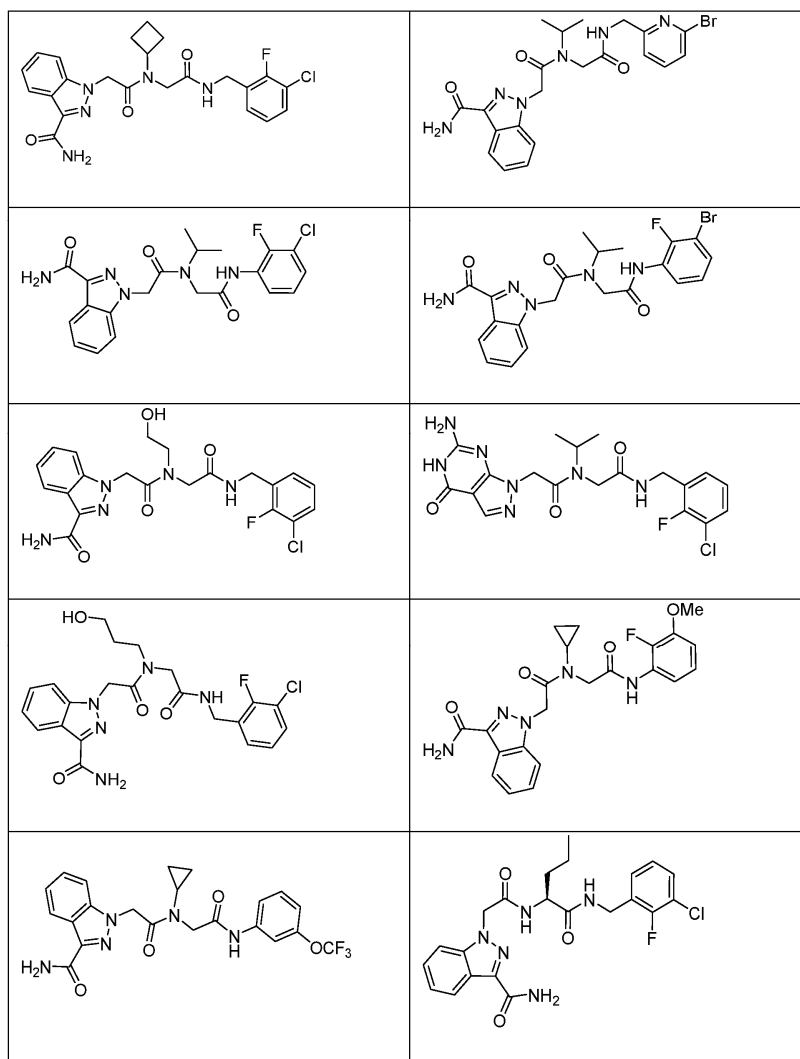
В некоторых вариантах реализации изобретения R^7 представляет собой NH_2 .

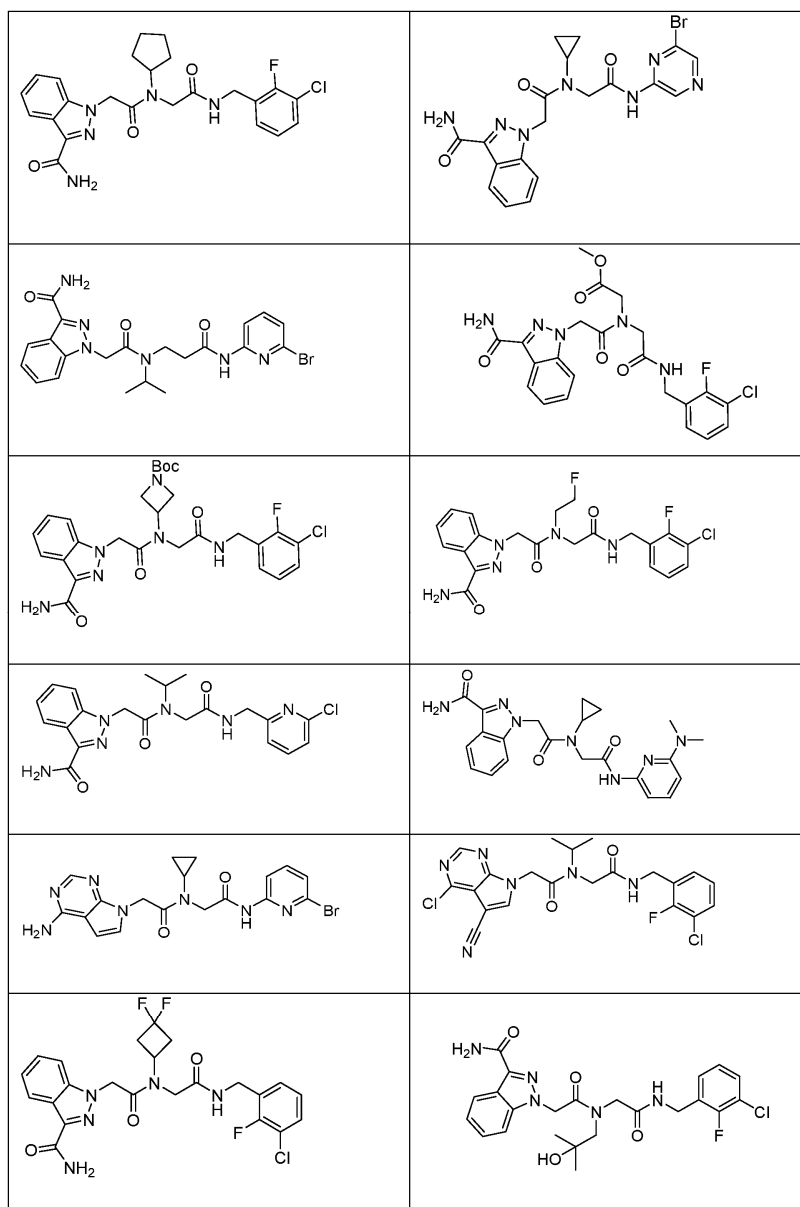
В некоторых вариантах реализации изобретения соединение по данному изобретению выбраны из группы, состоящей из следующей таблицы соединений или их фармацевтически приемлемой соли:

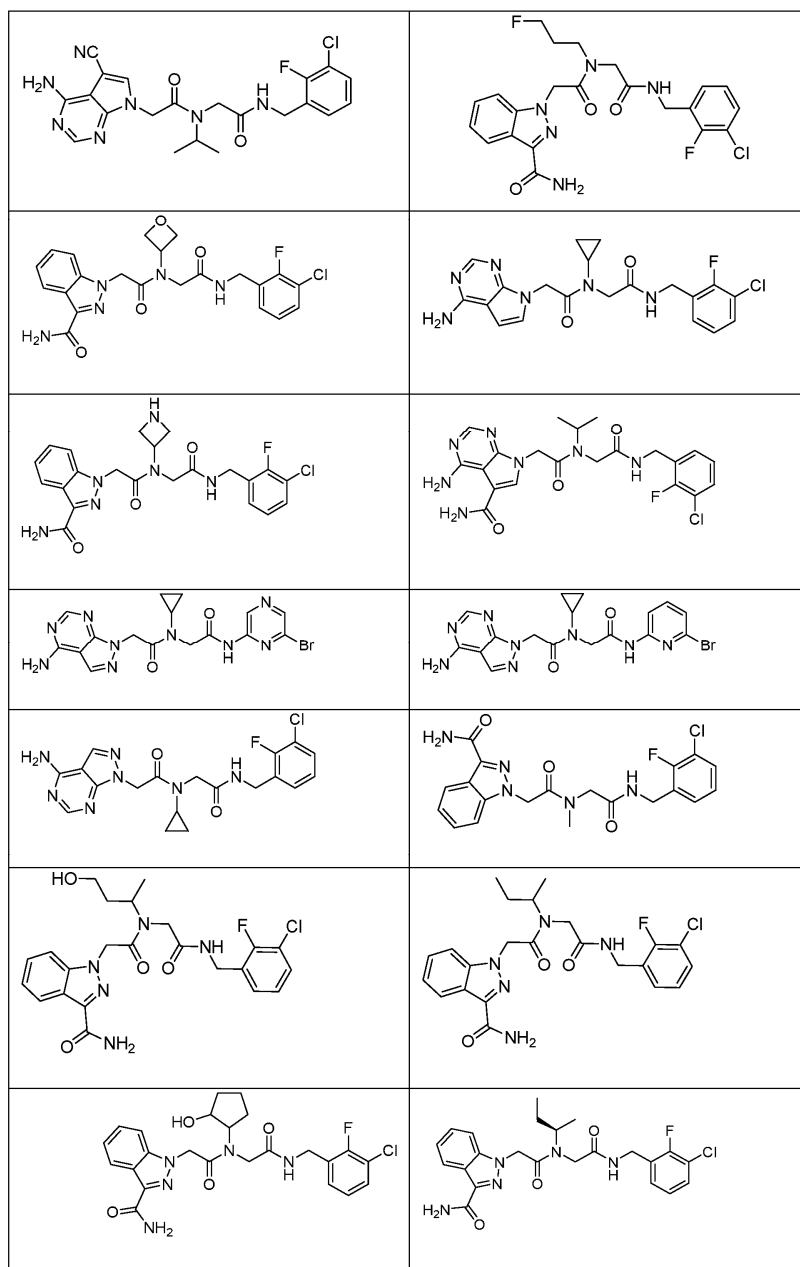


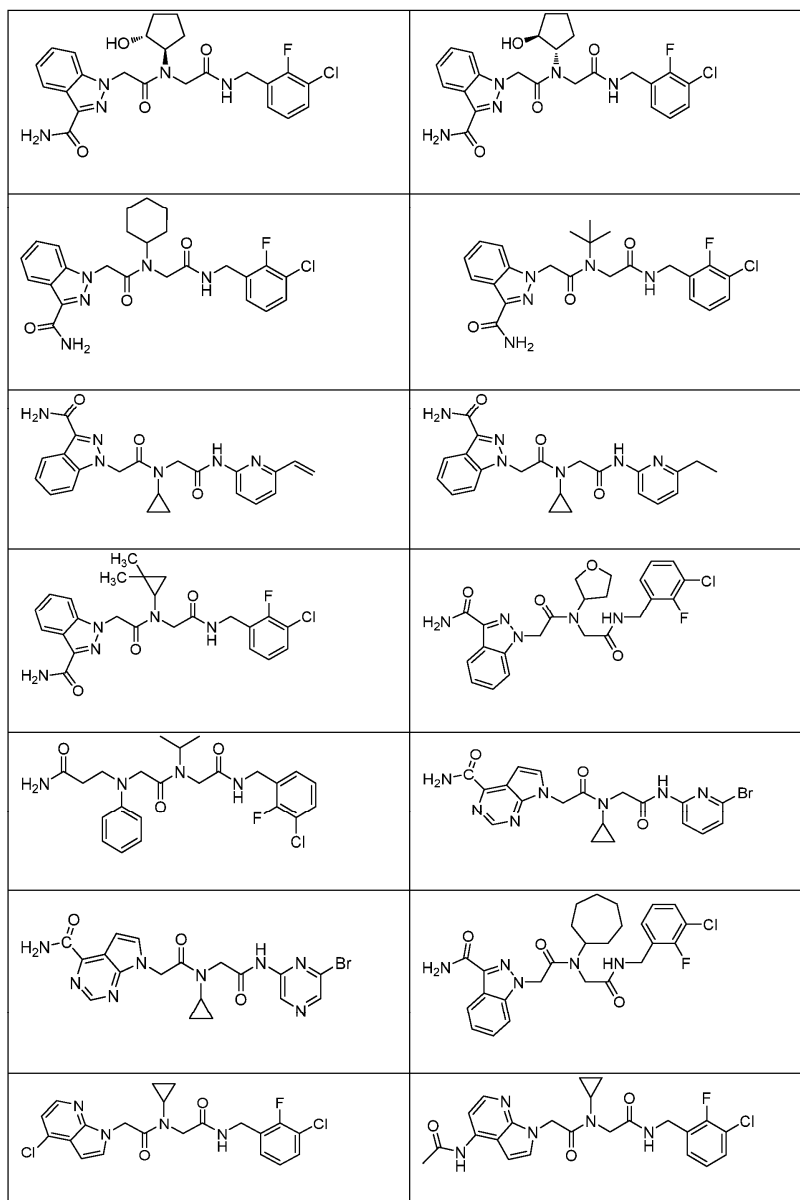


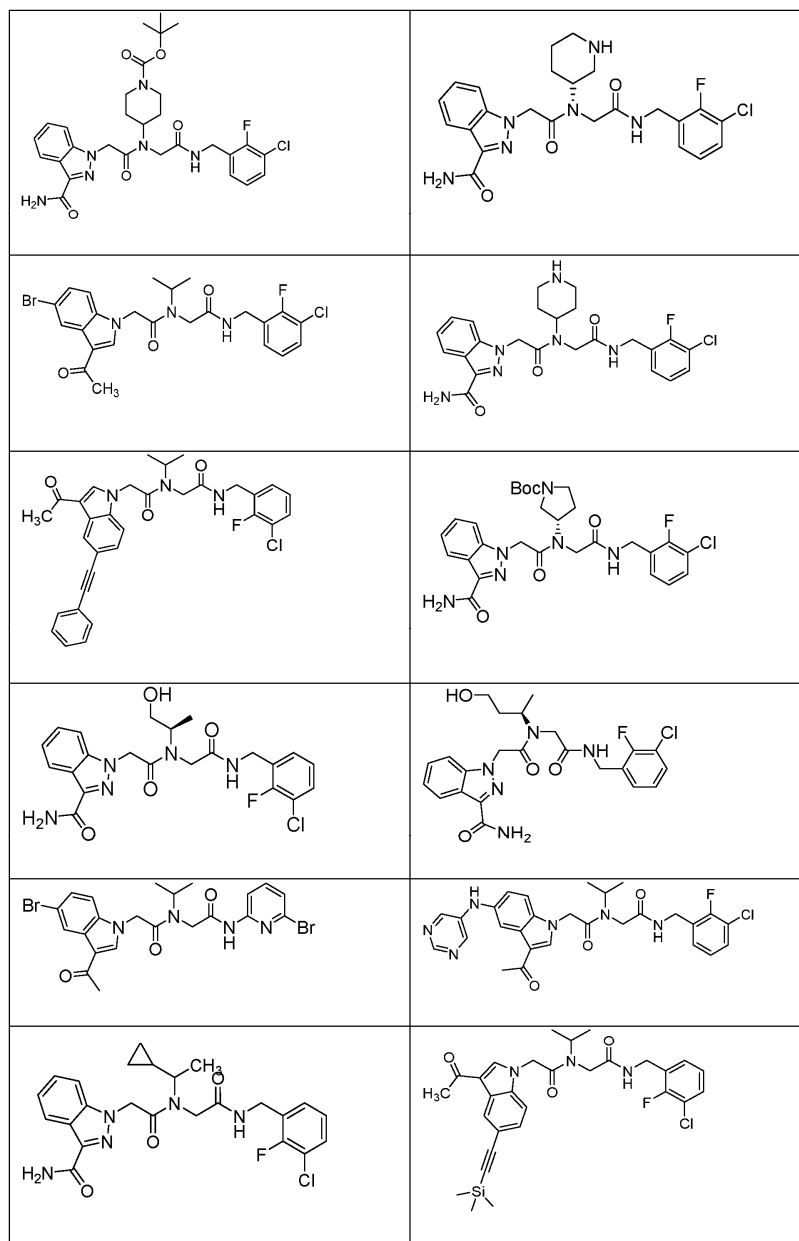


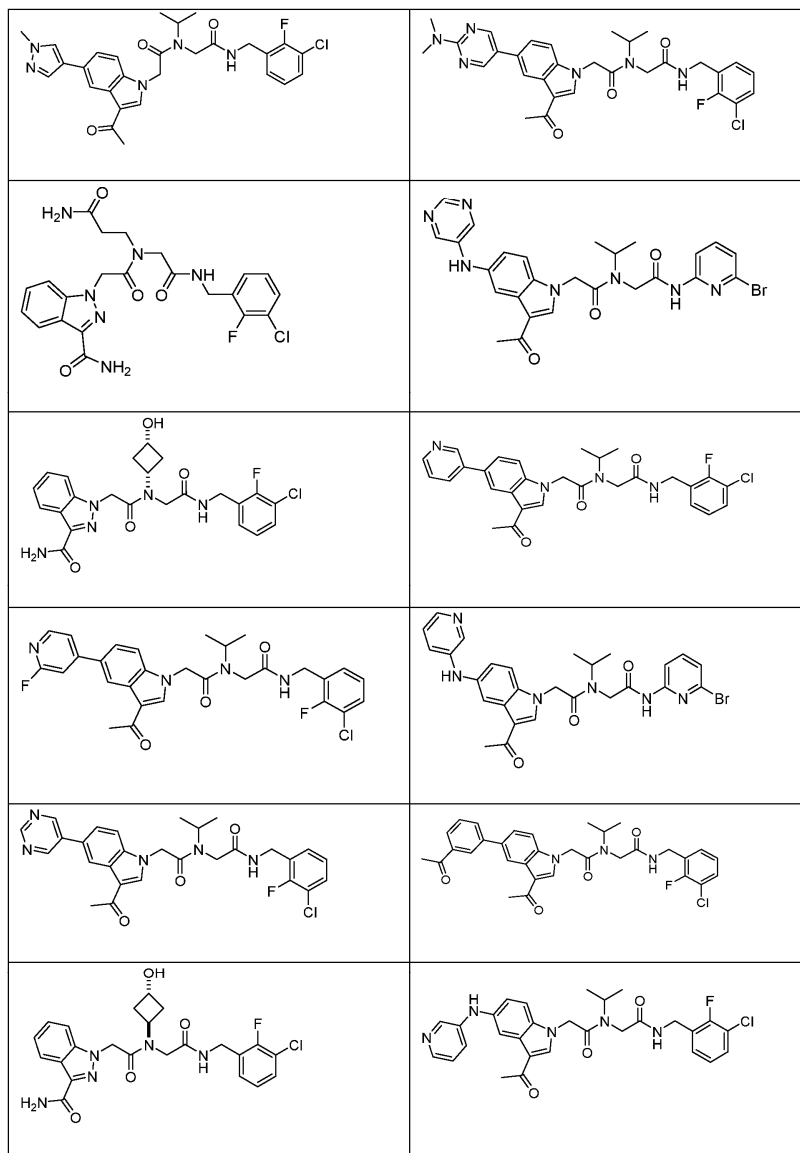


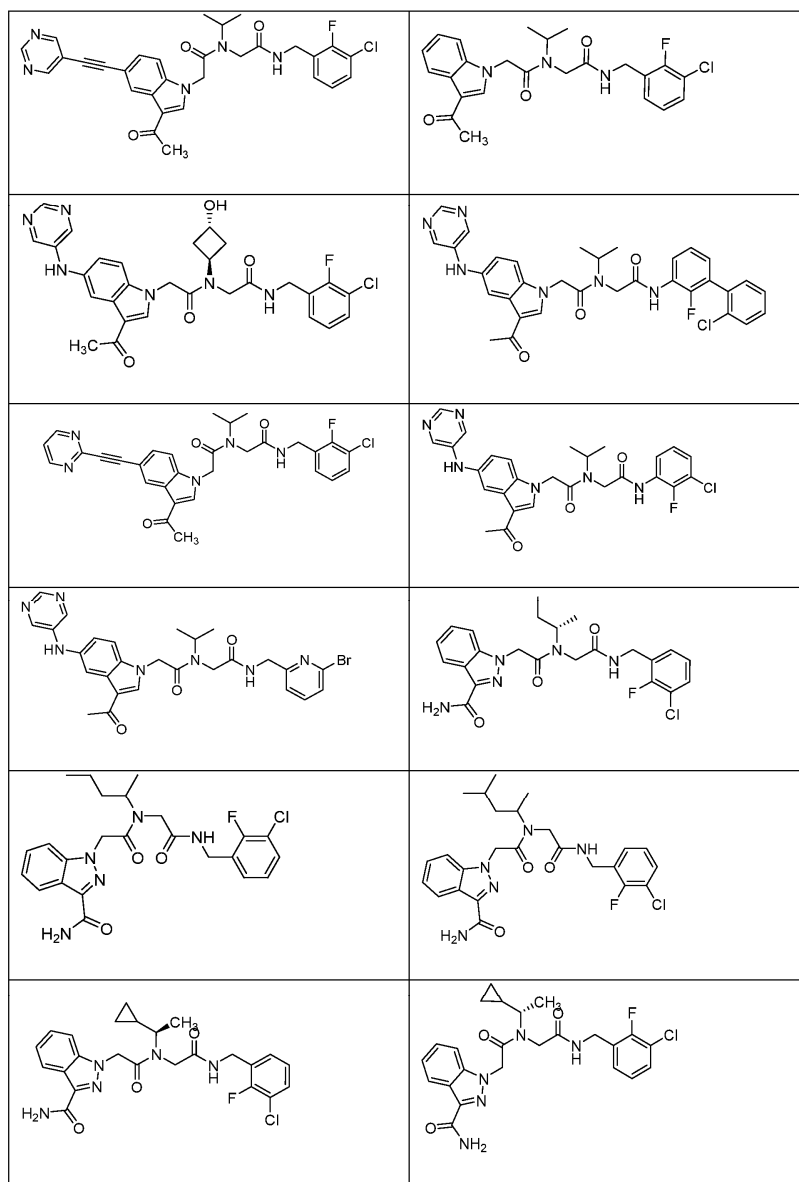


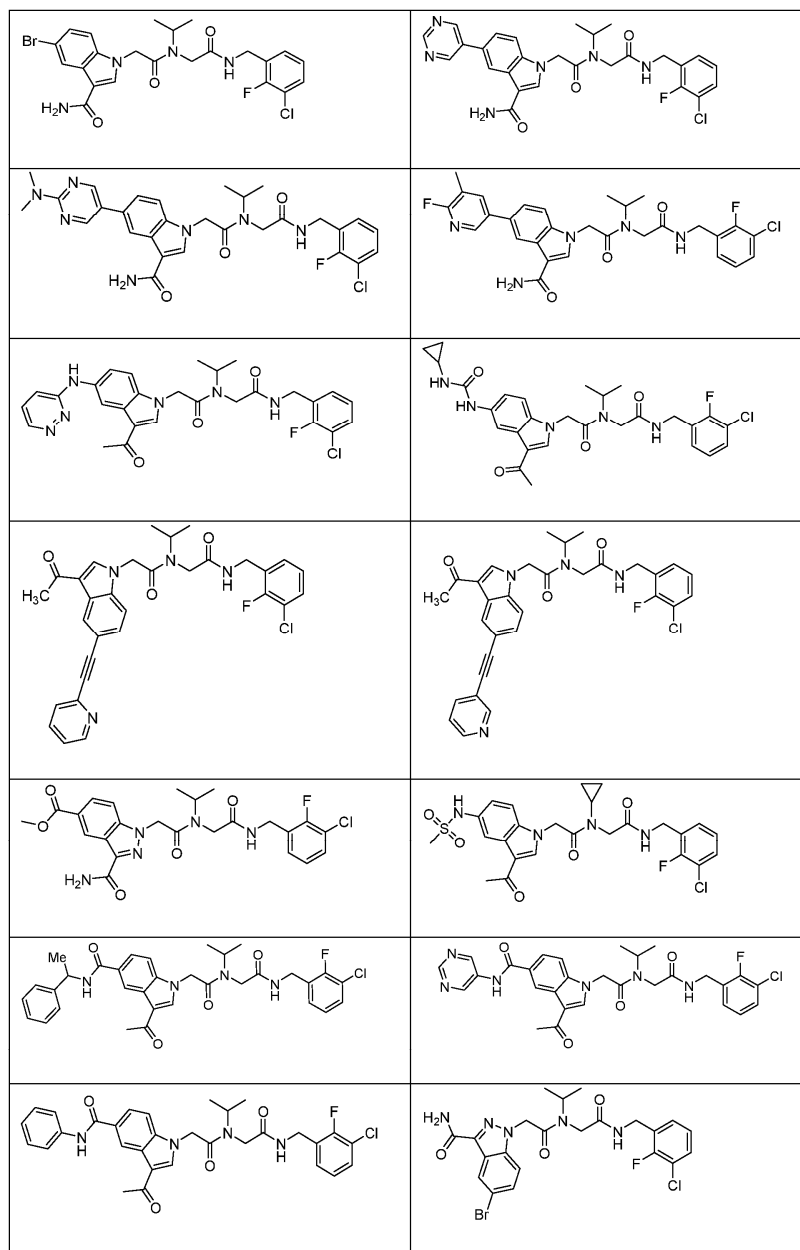


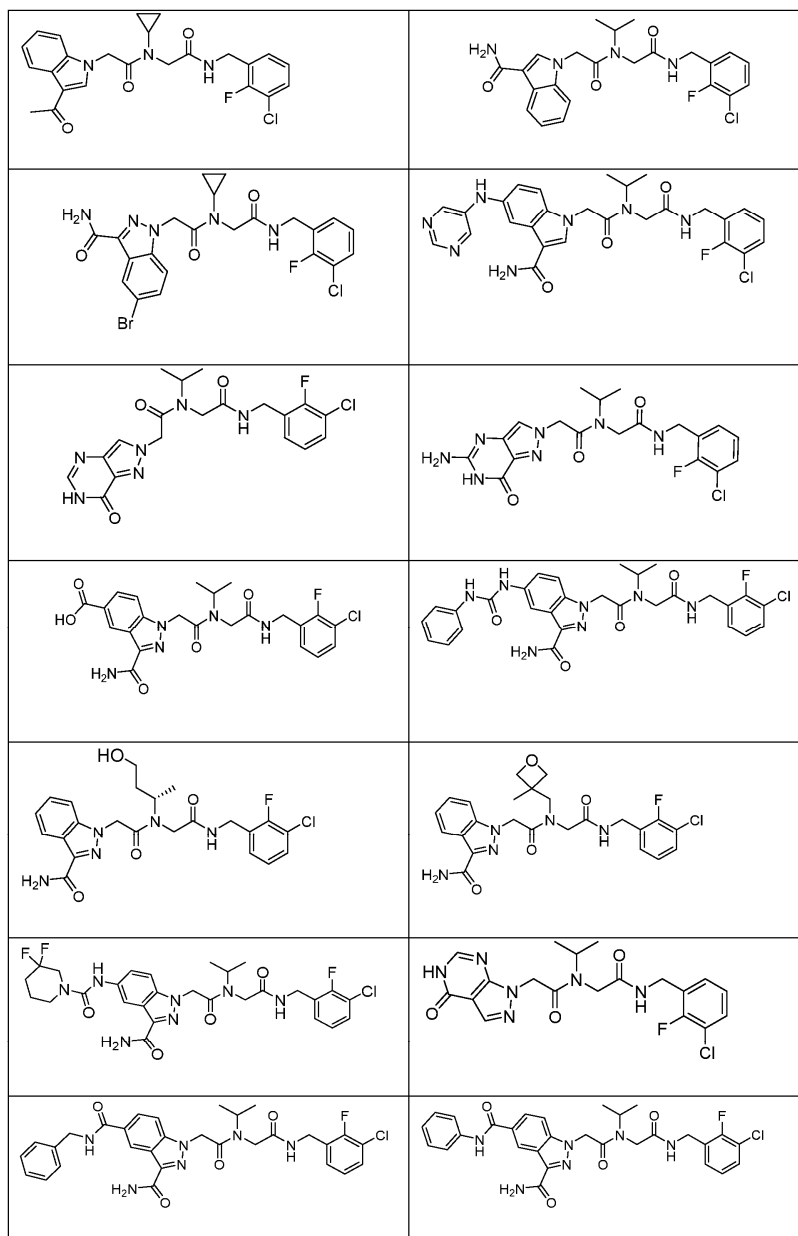


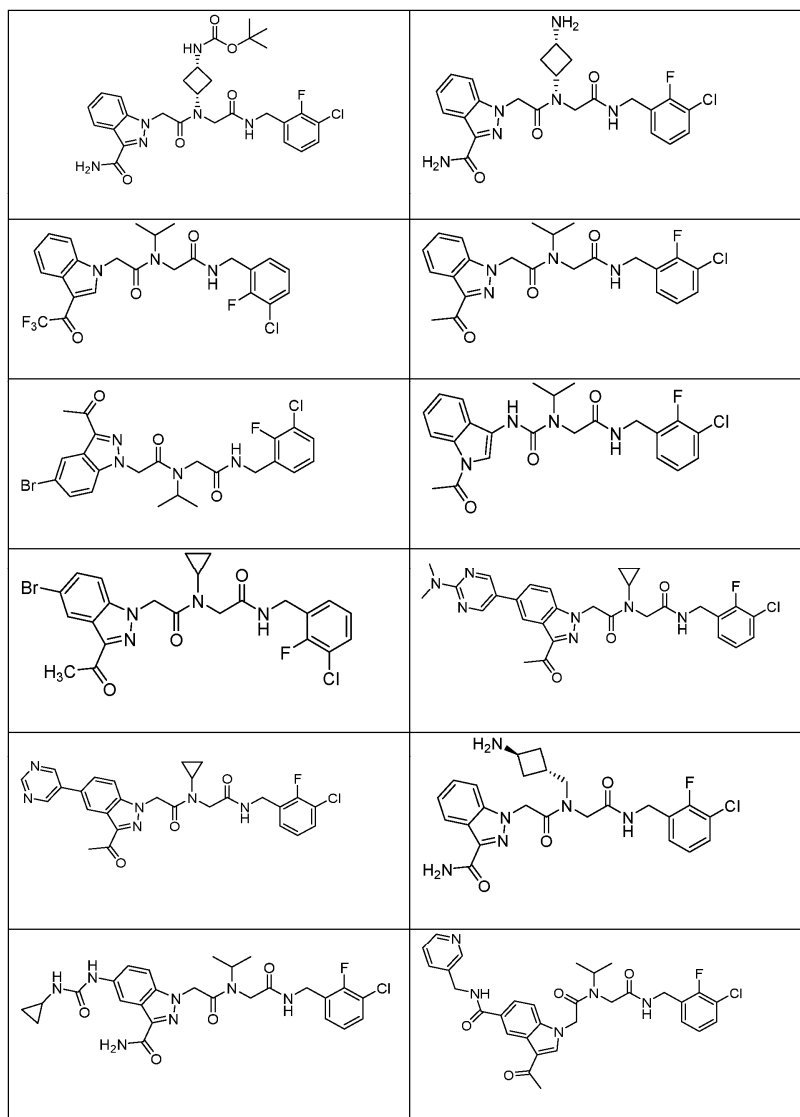


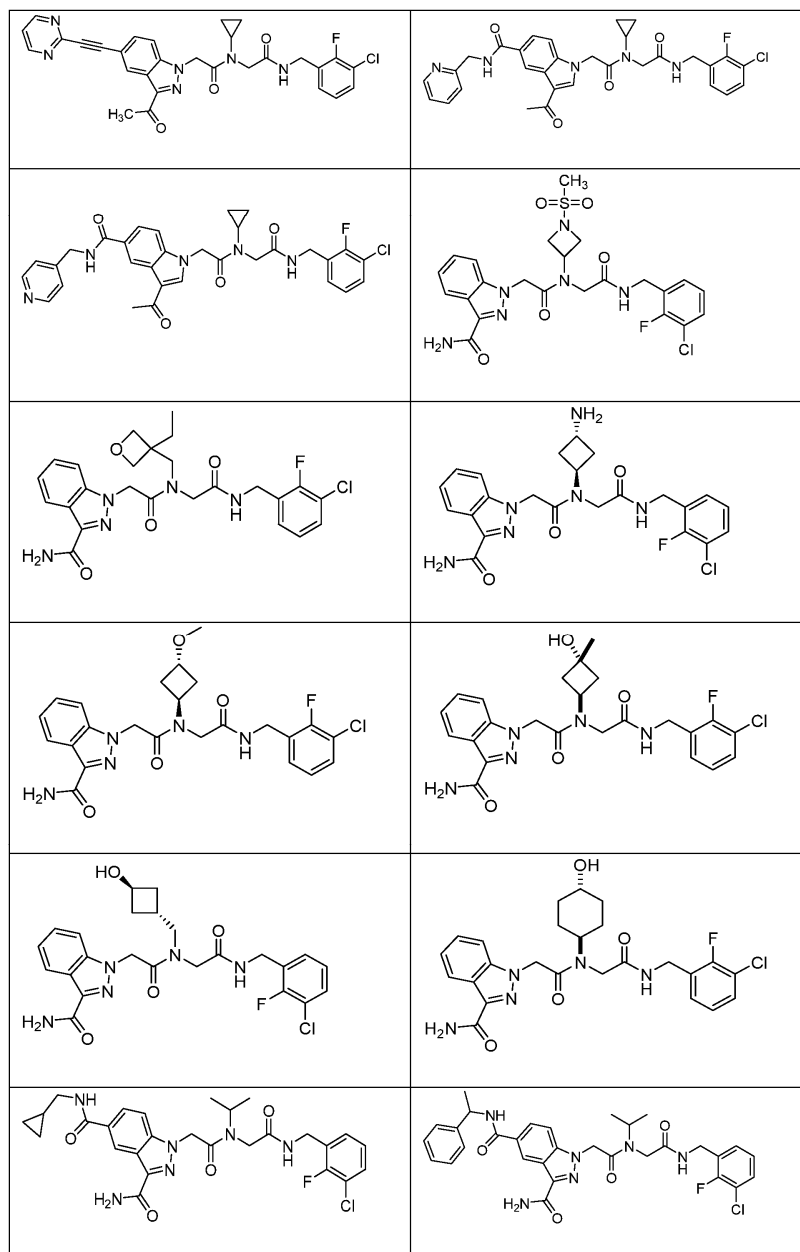


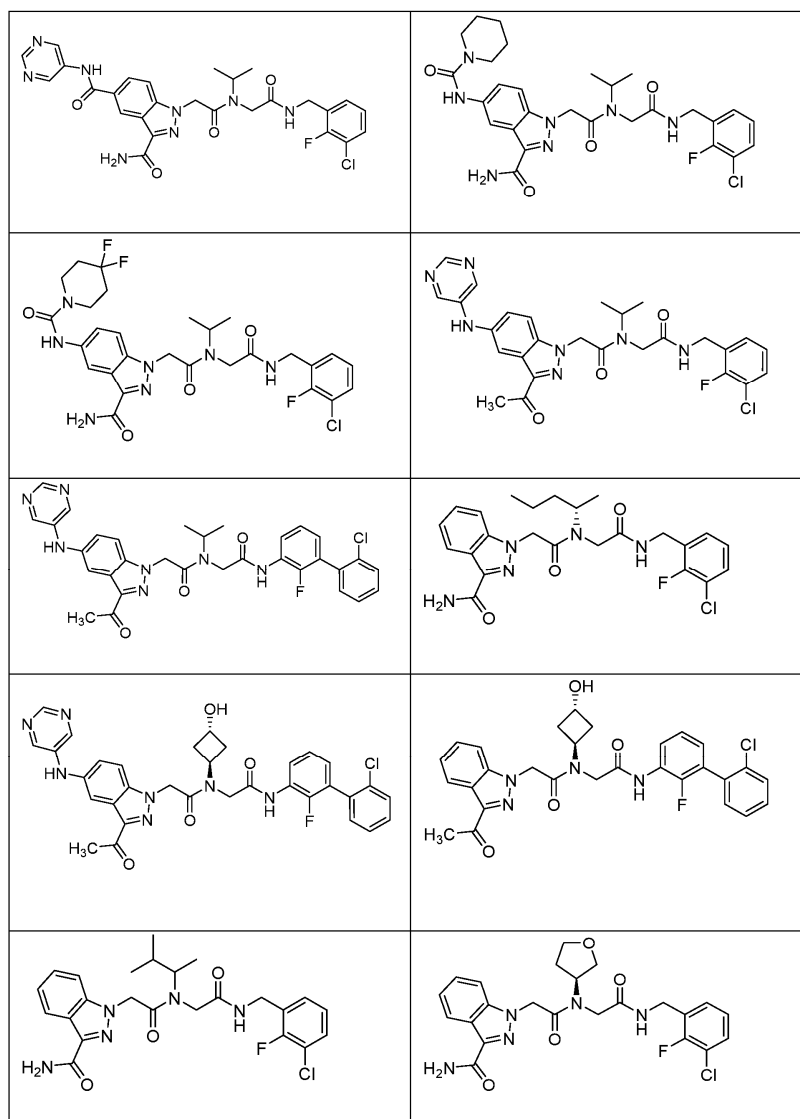


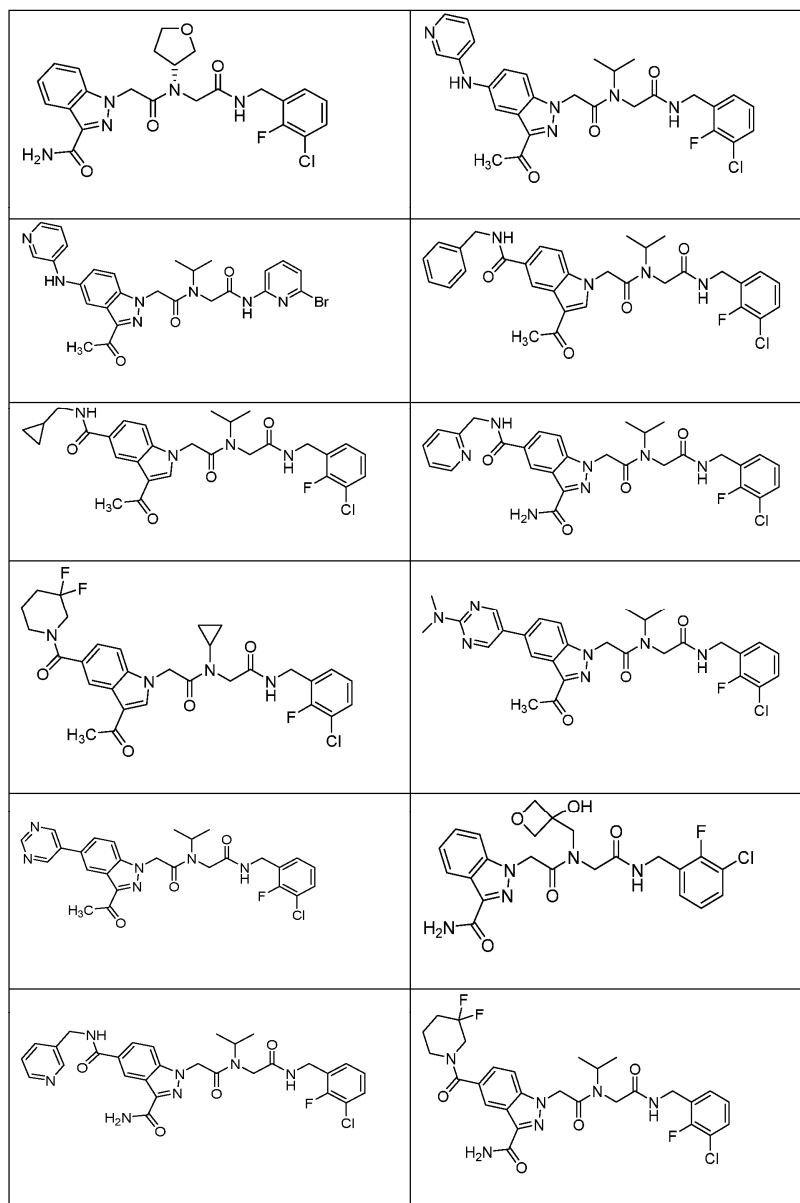


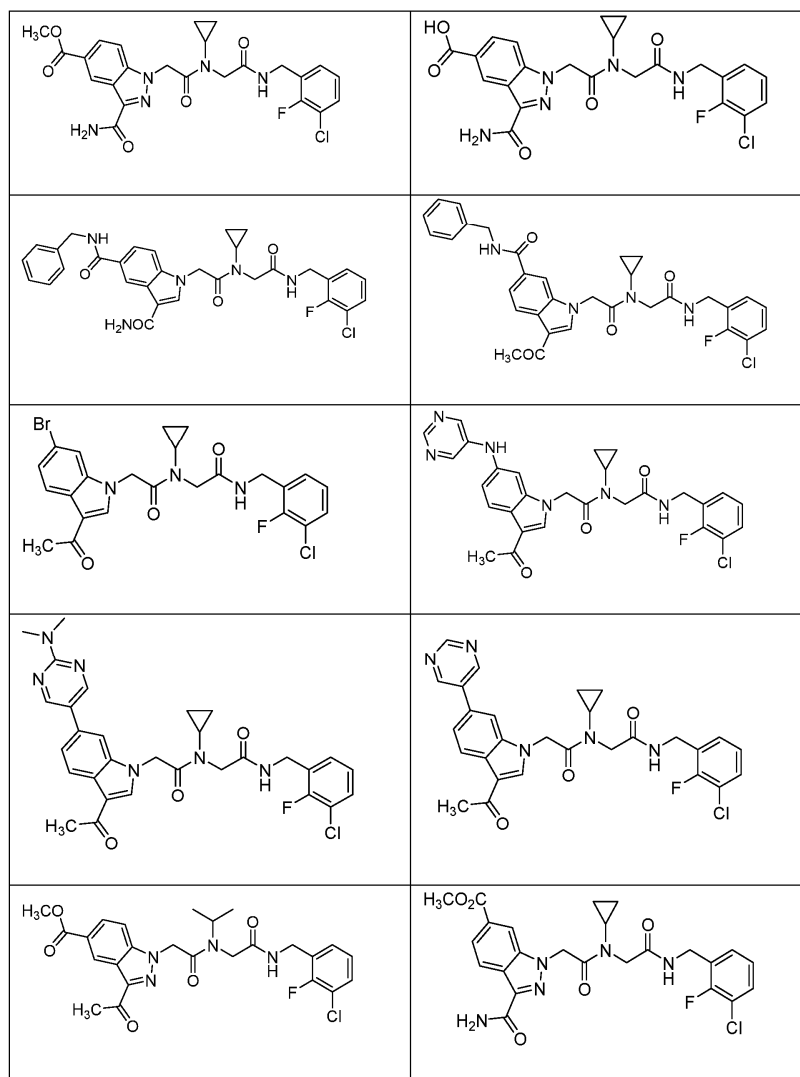


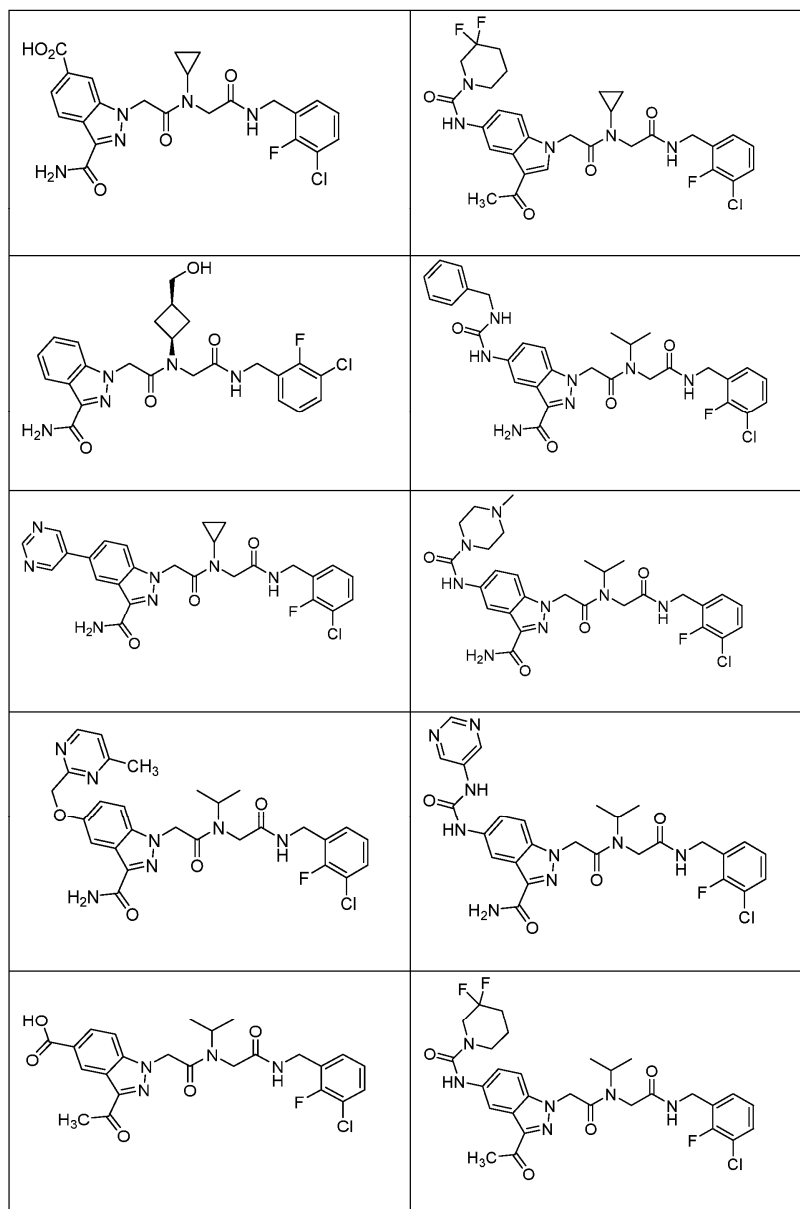


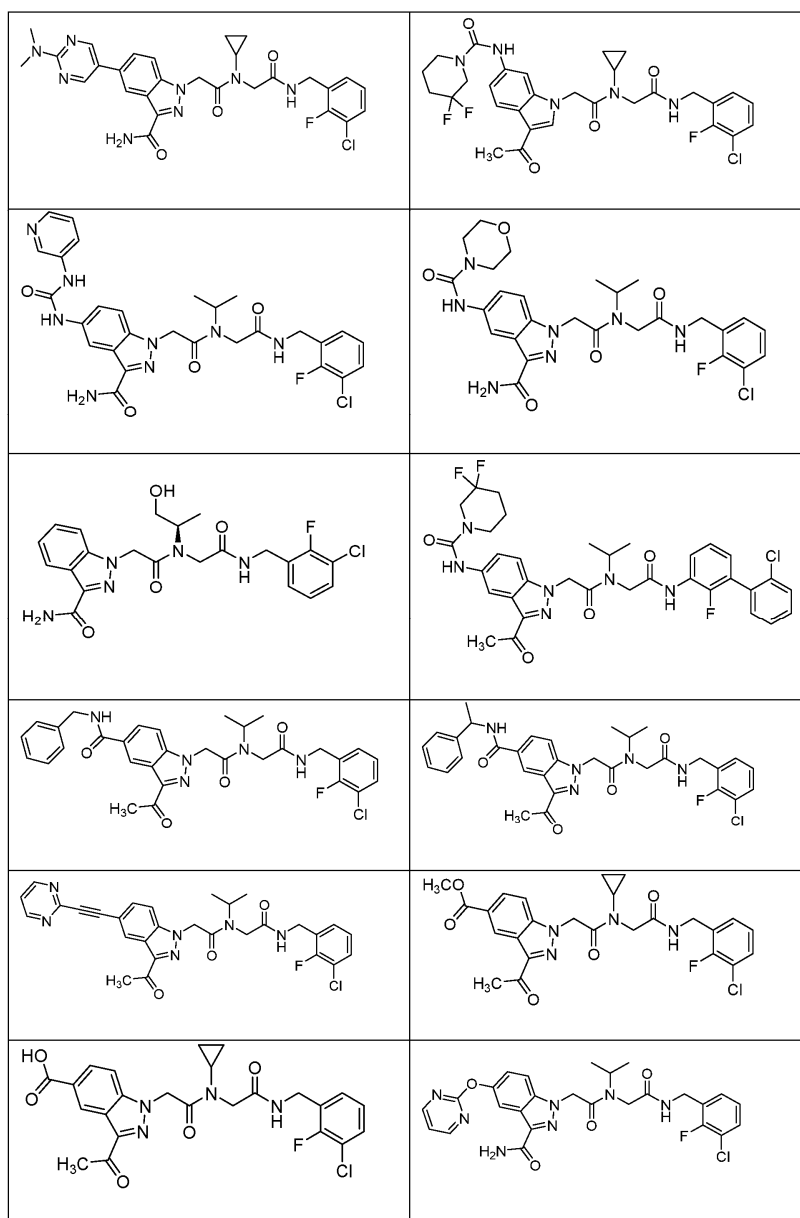


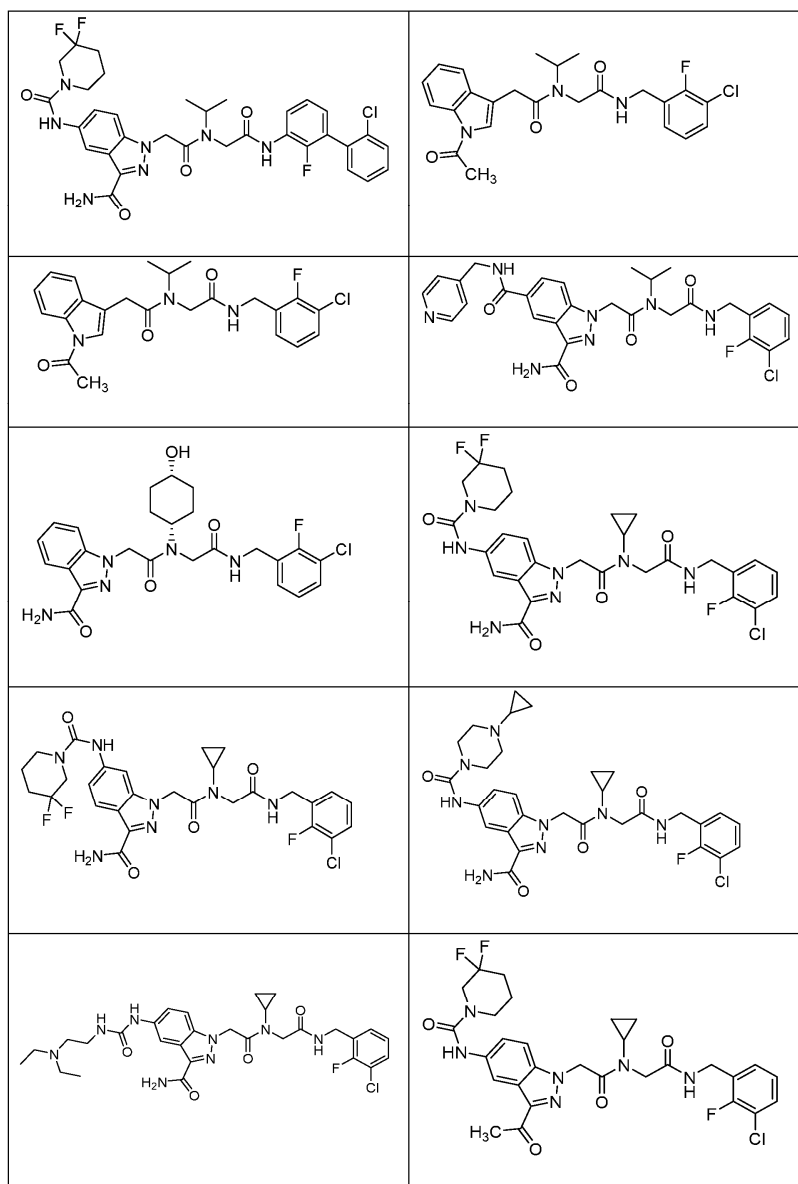


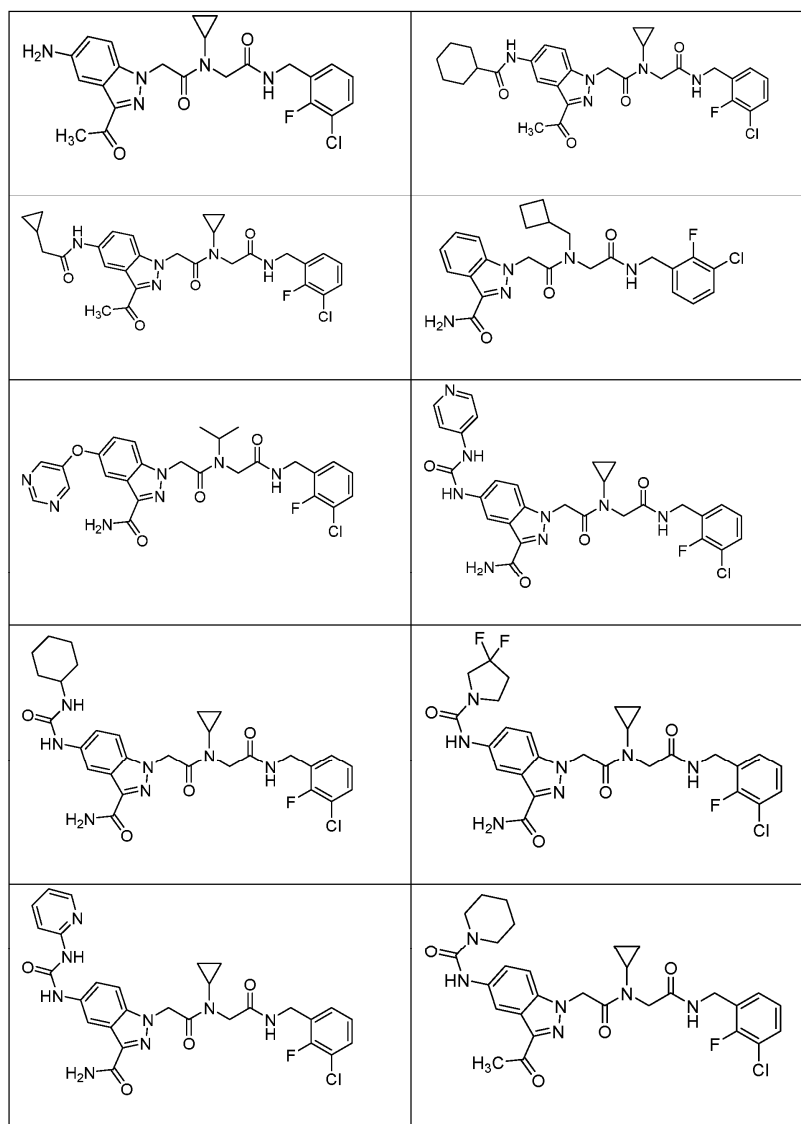


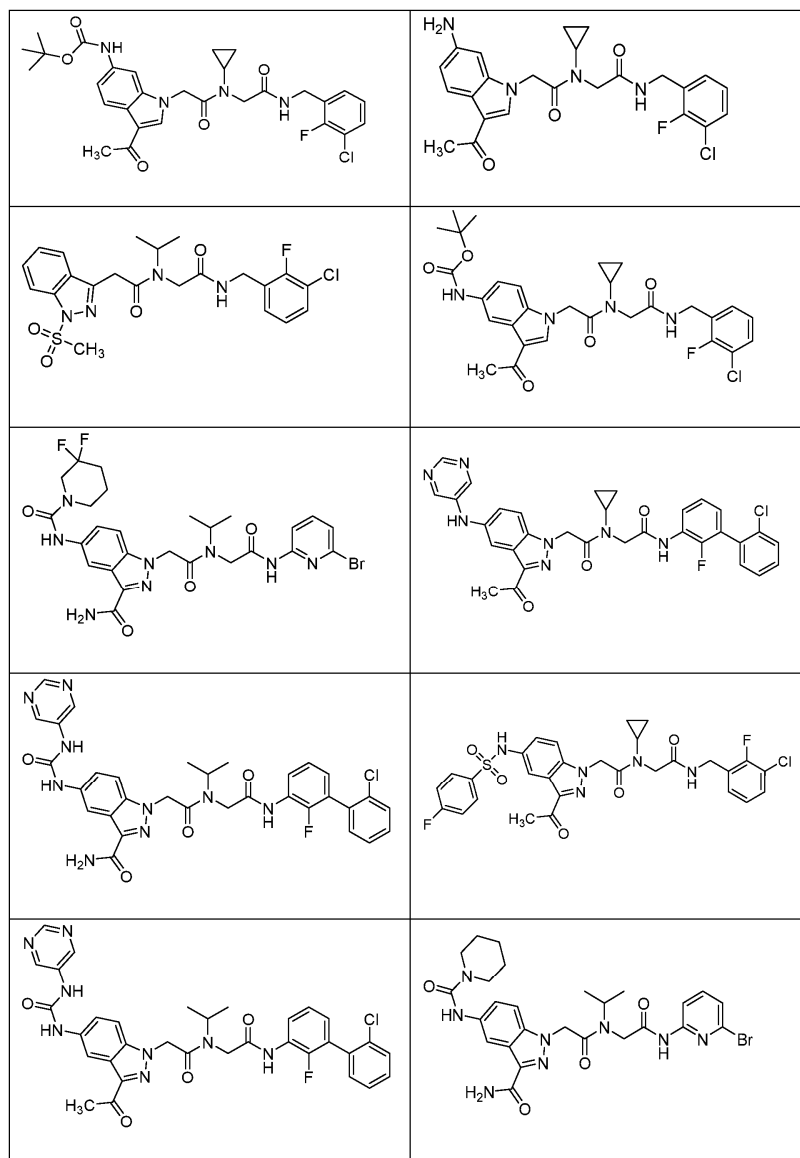


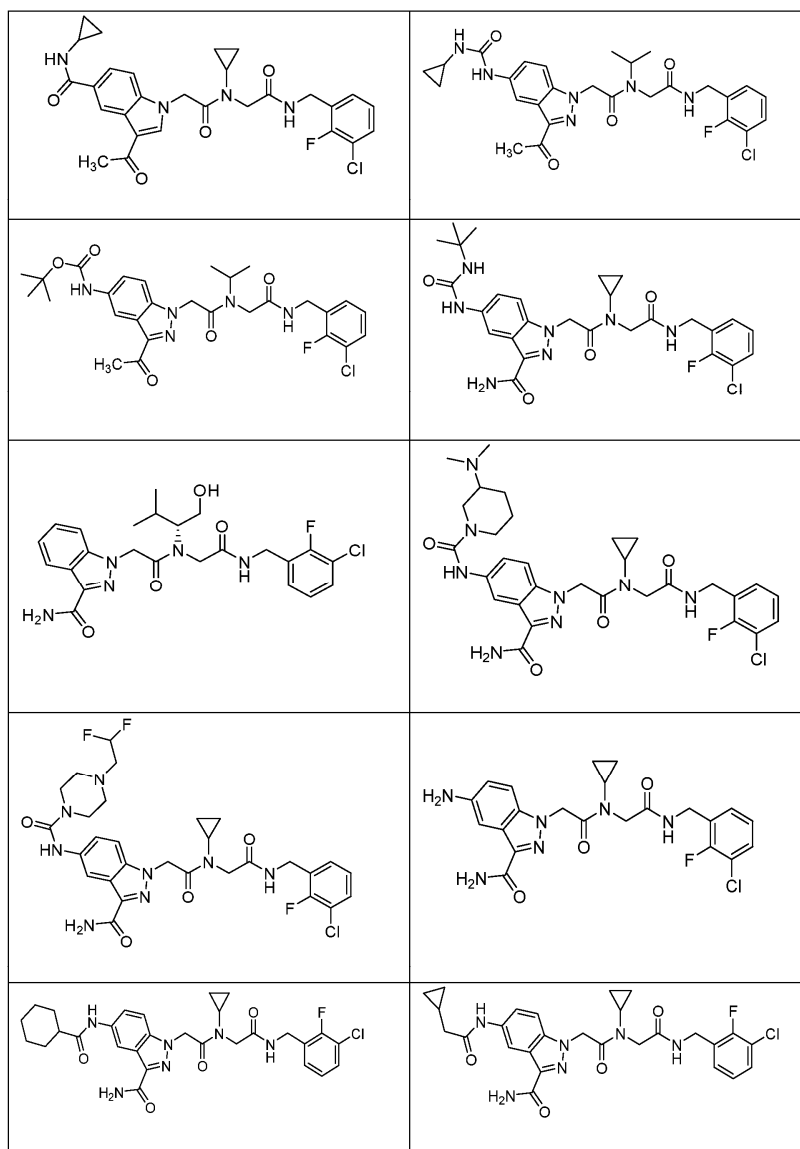


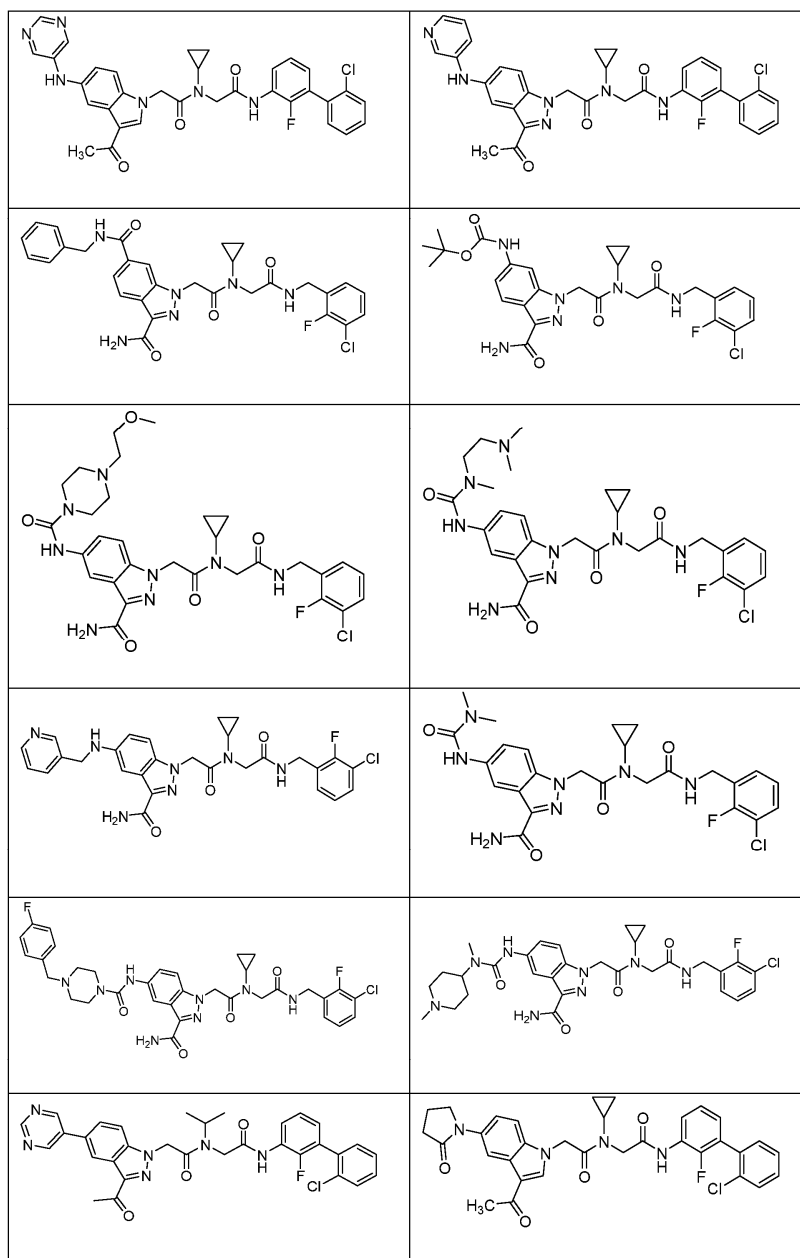


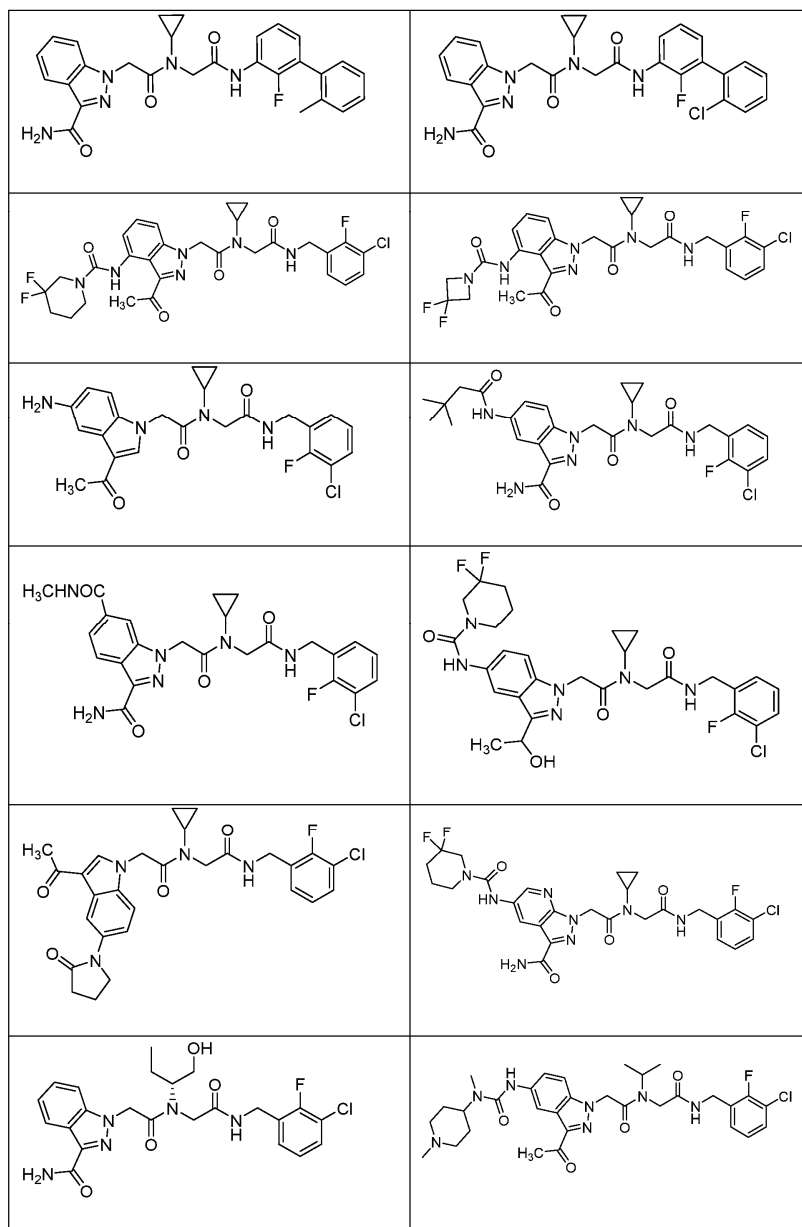


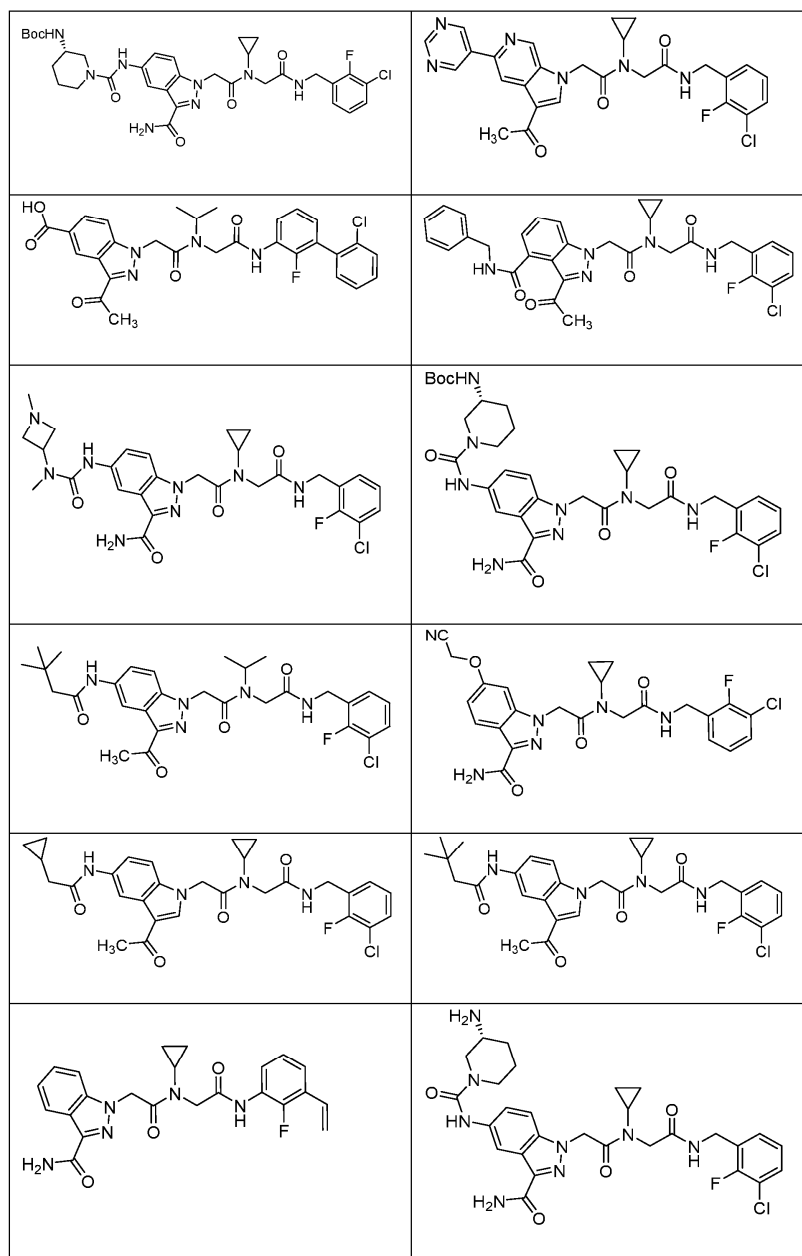


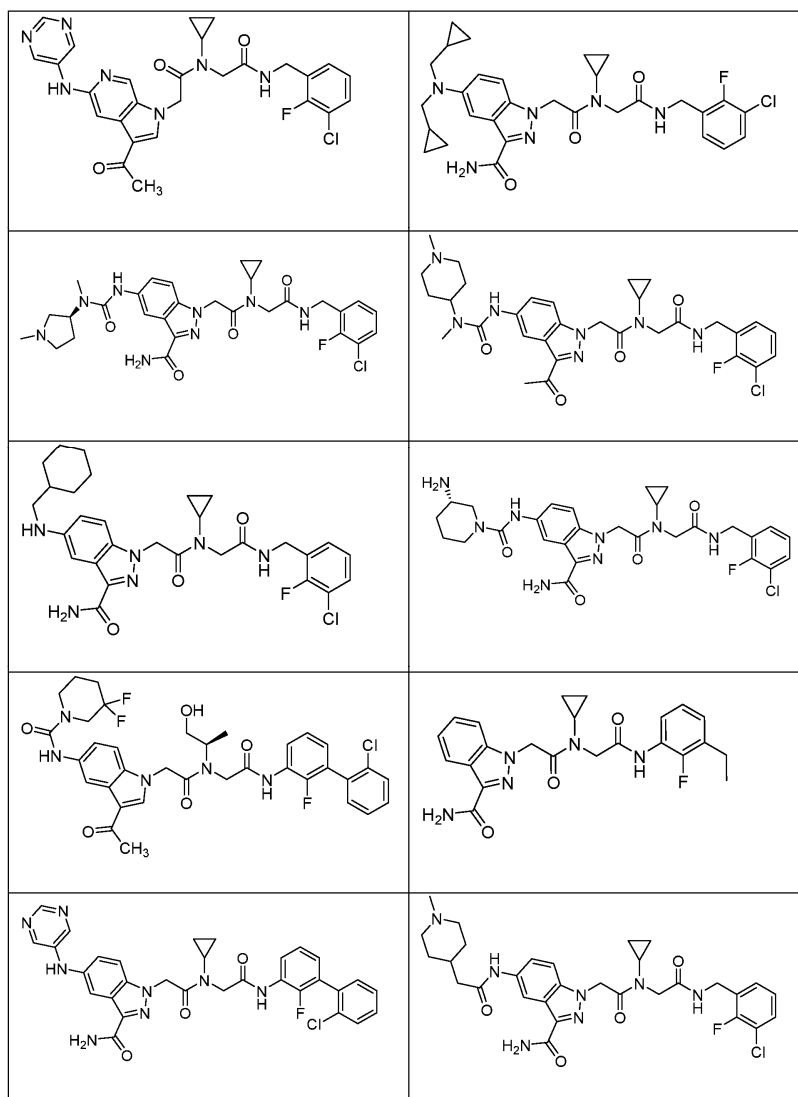


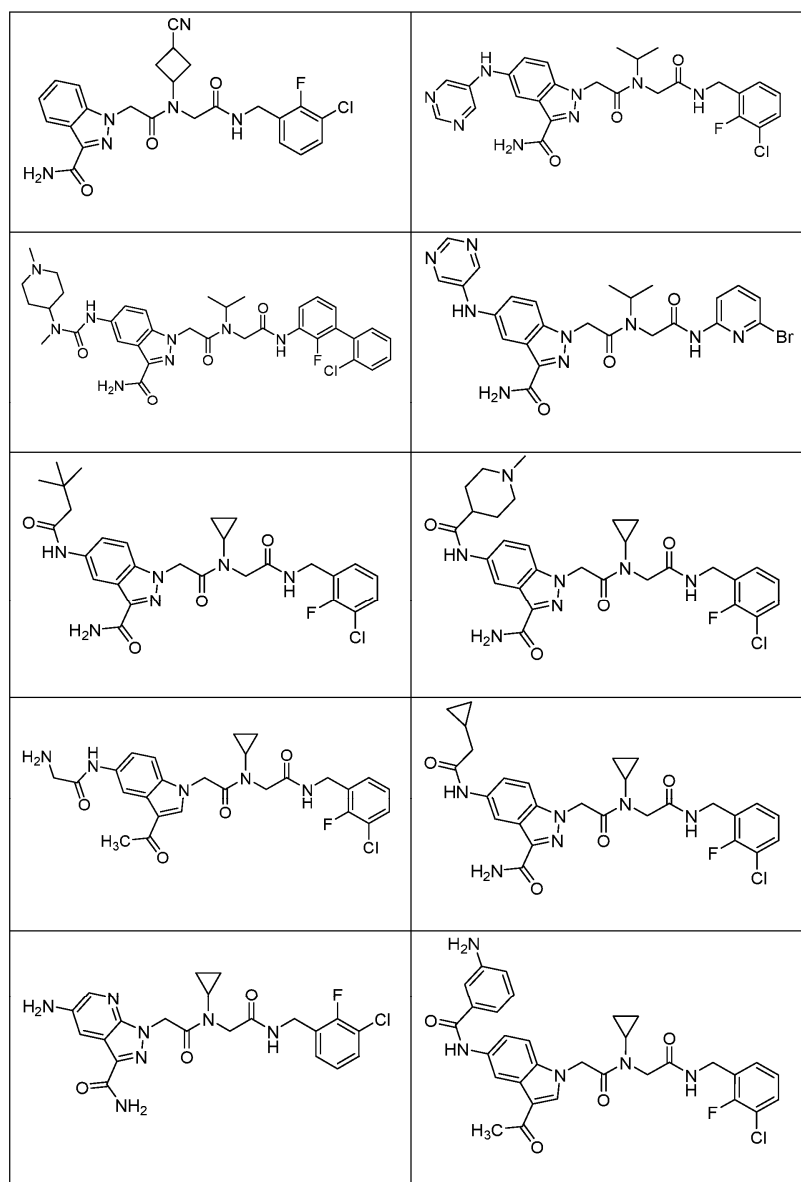


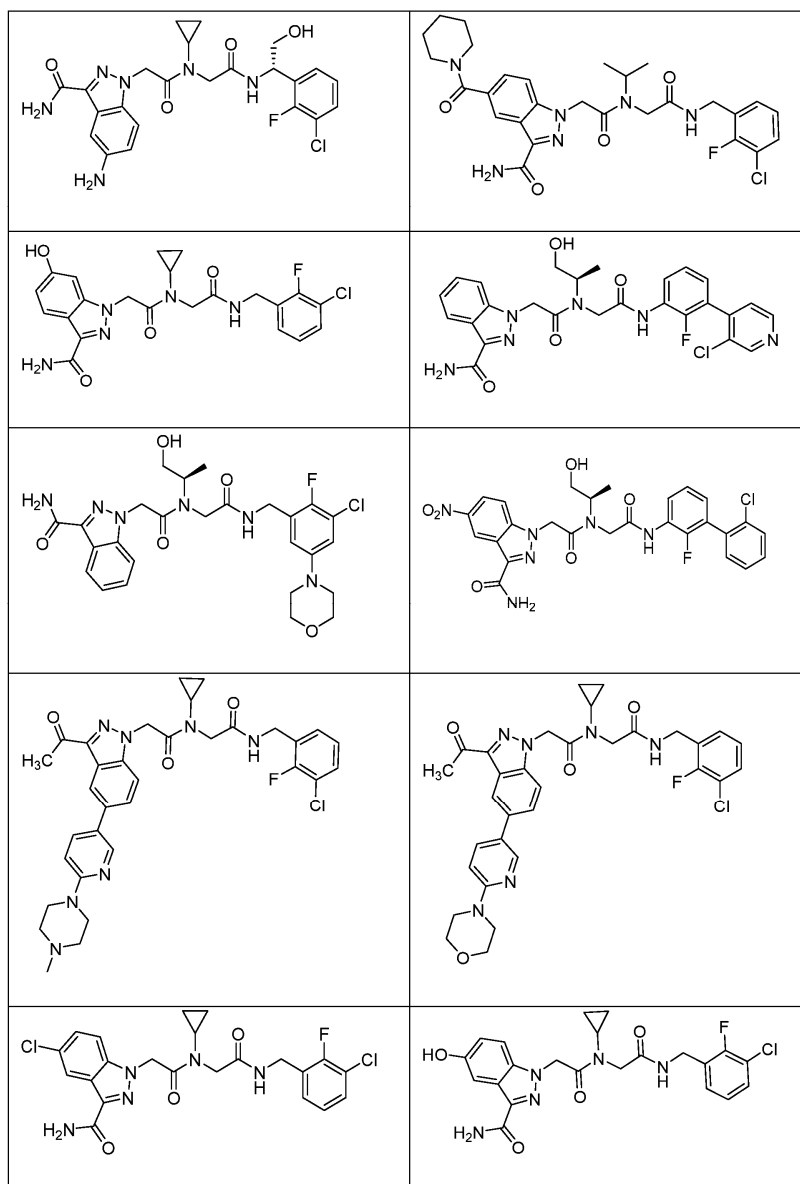


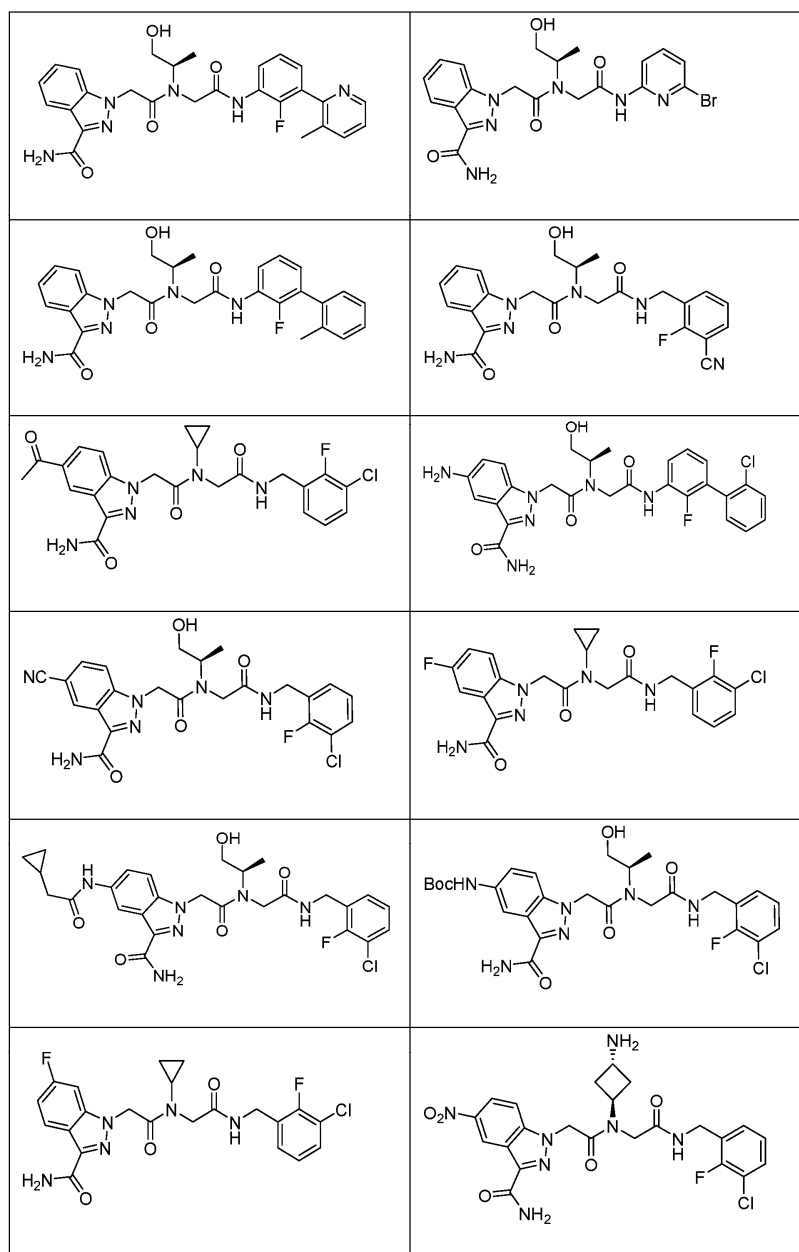


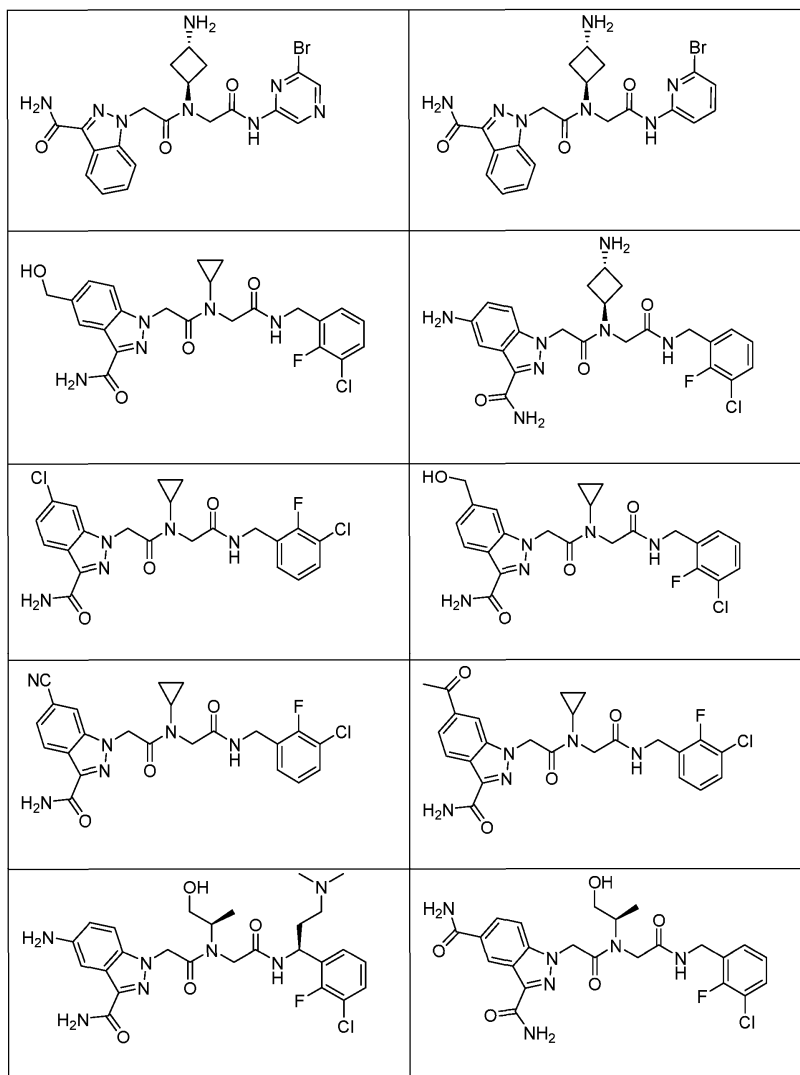


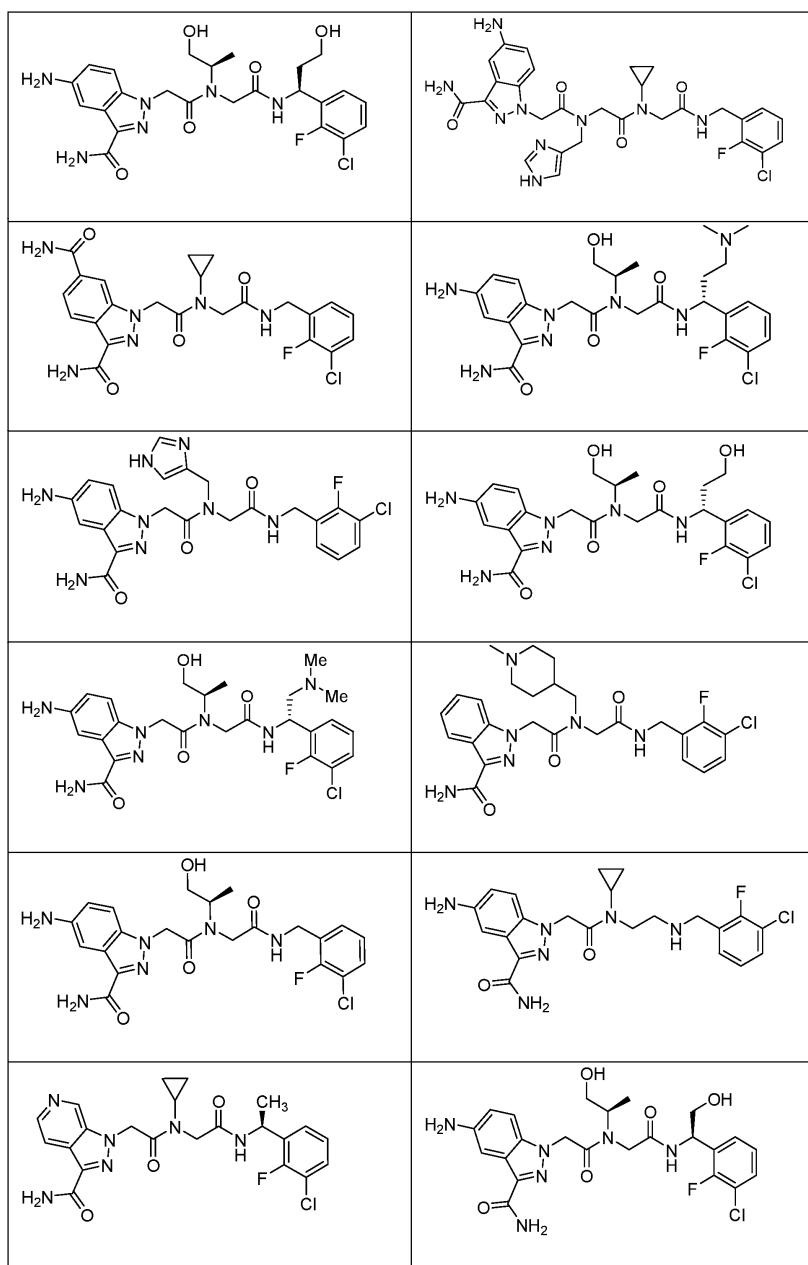












Фармацевтические композиции.

В данном изобретении предложены фармацевтические композиции, каждая из которых содержит один или более соединений по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит соединение по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель. В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция содержит множество соединений по данному изобретению и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах реализации изобретения фармацевтическая композиция по данному изобретению дополнительно содержит по меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент, отличный от соединения по данному изобретению. По меньшей мере один дополнительный фармацевтически активный агент может являться агентом, пригодным для лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.

Фармацевтические композиции по данному изобретению могут быть получены путем объединения одного или более соединений по данному изобретению с фармацевтически приемлемым носителем и, необязательно, одним или более дополнительными фармацевтически активными агентами.

Способы применения.

В данном изобретении предложены соединения, пригодные для лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента.

В конкретных аспектах, в изобретении предложено соединение по данному изобретению, или его

фармацевтически приемлемая соль, для применения в качестве лекарственного средства.

В конкретных аспектах, в изобретении предложены способы лечения или профилактики заболевания или патологического состояния, характеризующиеся аберрантной активностью системы комплементов. Способ включает в себя этап введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, тем самым обеспечивая лечение или предотвращение заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента. Путем снижения активности системы комплемента у субъекта, обеспечивается лечение заболевания или патологического состояния.

Альтернативно, в конкретных аспектах, в изобретении предложено соединение по данному изобретению, или его фармацевтически приемлемую соль, для лечения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

Альтернативно, в конкретных аспектах, в данном изобретении предложены применение соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, для изготовления лекарственного средства для использования при лечении заболевания или состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента.

В контексте данного изобретения, заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, относится к любому заболеванию или патологическому состоянию, в котором желательно уменьшить активность системы комплемента. Например, может быть желательным снижение активности системы комплемента при установлении неадекватной активации или гиперактивации системы комплемента.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой иммунологическое расстройство.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой заболевание центральной нервной системы.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой почечную недостаточность.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, выбрано из группы, состоящей из ночной пароксизмальной гемоглобинурии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, отторжения трансплантата органов, миастении, оптикомиелита, мембранно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодových агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой ночную пароксизмальную гемоглобинурию.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой атипичный гемолитико-уремический синдром.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой отторжение трансплантата органов.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой миастению.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой оптикомиелит.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой мембранно-пролиферативный гломерулонефрит.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь плотного осадка.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой болезнь холодových агглютининов.

В некоторых вариантах реализации изобретения заболевание или патологическое состояние представляет собой катастрофический антифосфолипидный синдром.

В других вариантах реализации изобретения, заболевание или патологическое состояние, характеризующееся аберрантной активностью системы комплемента, представляет собой синдром расстройства дыхания у взрослых, инфаркт миокарда, воспаление легких, сверхострое отторжение (отторжение при

трансплантации), сепсис, искусственное кровообращение, ожоги, астма, респираторный дистресс-синдром, синдром полиорганной недостаточности, синдром Гийена-Барре, геморрагический шок, ночная пароксизмальная гемоглобинурия, гломерулонефрит, системная эритематозная волчанка, ревматоидный артрит, бесплодие, болезнь Альцгеймера, отторжение органов (трансплантация), миастения, рассеянный склероз, хранение тромбоцитов или гемодиализ.

Препараты, пути введения и дозировка.

Соединения по данному изобретению могут быть приготовлены в виде фармацевтических композиций и введены организму-хозяину млекопитающего, такому как пациент человека, в различных формах, адаптированных к выбранному пути введения, например, перорально или парентерально, внутривенным, внутрибрюшинным, внутримышечным, местным или подкожным путем, Дополнительные пути введения также предусматриваются данным изобретением.

Таким образом, данные соединения могут быть систематически введены, например, перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или ассимилируемый съедобный носитель. Они могут быть заключены в твердые или мягкие оболочки желатиновых капсул, могут быть спрессованы в таблетки или могут быть включены непосредственно в пищу диеты пациента. Для перорального терапевтического введения активное соединение может быть объединено с одним или более эксципиентами и применено в виде проглатываемых таблеток, буккальных таблеток, пастилок, капсул, эликсиров, суспензий, сиропов, капсул-имплантатов и тому подобного. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процент композиций и препаратов может, разумеется, варьироваться и может составлять от около 2 до около 60% от веса данной стандартной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически пригодных композициях таково, что будет получен эффективный уровень дозировки.

Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и тому подобное могут также содержать следующие разбавители и носители: связующие, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; эксципиенты, такие как фосфат дикальция; дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и тому подобное; смазывающее вещество, такое как стеарат магния; и может быть добавлен подслащивающий агент, такой как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или ароматизатор, такой как перечная мята, винтергреновое масло или вишневый ароматизатор. Когда единичная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо материалов вышеуказанного типа, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в виде покрытий или иным образом модифицировать физическую форму твердой стандартной лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы могут быть покрыты желатином, воском, шеллаком или сахаром и т.п. Сироп или эликсир могут содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- и пропилпарабен в качестве консервантов, краситель и ароматизатор, такие как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Конечно, любой материал, используемый при приготовлении любой единичной лекарственной формы, должен быть фармацевтически приемлемым и по существу нетоксичным в используемых количествах. Кроме того, активное соединение может быть включено в препараты и устройства с замедленным высвобождением.

Активное соединение также можно вводить внутривенно или внутрибрюшинно путем инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его солей могут быть получены в воде или физиологически приемлемом водном растворе, необязательно смешанном с нетоксичным поверхностно-активным веществом. Дисперсии также могут быть получены в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и их смесях и в масле. При обычных условиях хранения и применения данные препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, пригодные для инъекций или инфузий, могут включать стерильные водные растворы или дисперсии или стерильные порошки, содержащие активный компонент, которые приспособлены для немедленного получения стерильных инъекционных или инфузионных растворов или дисперсий, необязательно инкапсулированных в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма должна быть стерильной, жидкой и устойчивой в условиях производства и хранения. Жидкий носитель или носитель может представлять собой растворитель или жидкостную дисперсионную среду, включающую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и тому подобное), растительные масла, нетоксичные глицеридовые эфиры и их пригодные смеси. Правильную текучесть можно поддерживать, например, путем образования липосом, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий или с использованием поверхностно-активных веществ. Предотвращение действия микроорганизмов может быть вызвано различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой, тимерозалем и тому подобным. Во многих случаях предпочтительно включать изотонические агенты, например сахара, буферы или хлорид натрия. Длительное поглощение инъекционных композиций может быть достигнуто за счет использования в композициях агентов, замедляющих абсорбцию, например, моностеарата алюминия и желатина.

Стерильные растворы для инъекций получают путем включения активного соединения в требуемом

количестве в подходящем растворителе с различными другими компонентами, перечисленными выше, при необходимости с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций способы приготовления могут включать вакуумную сушку и методы лиофильной сушки, которые дают порошок активного компонента плюс любой дополнительный желаемый компонент, присутствующий в ранее стерильно отфильтрованных растворах.

Для местного введения данные соединения могут применяться в чистом виде, т.е. когда они являются жидкостями. Однако, как правило, желательно вводить их в кожу в виде композиций или составов в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Пригодные твердые носители включают тонкодисперсные твердые вещества, такие как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, силикагель, оксид алюминия и тому подобное. Пригодные жидкие носители включают воду, спирты или гликоли или смеси вода-спирт/гликоль, в которых данные соединения могут быть растворены или диспергированы на эффективных уровнях, необязательно с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Адьюванты, такие как ароматизаторы и дополнительные антимикробные агенты, могут быть добавлены для оптимизации свойств для данного применения. Полученные жидкие композиции можно наносить из абсорбирующих прокладок, применяемых для пропитки бинтов и других повязок, или распылять на пораженный участок с помощью насосных или аэрозольных распылителей.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и эфиры жирных кислот и сложные эфиры, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные материалы, также могут быть применены с жидкими носителями для образования легко размазываемых паст, гелей, мазей, мыла и т.п. для непосредственного применения на коже пользователя.

Примеры композиций пригодных для дерматологического применения, которые могут быть применены для доставки соединений по данному изобретению на кожу, известны в данной области техники; например, см. Jacquet et al. (патент США № 4608392; включенный в данное описание посредством ссылки), Geria (патент США № 4992478; включенный в данное описание посредством ссылки), Smith et al. (патент США № 4559157; включенный в данное описание посредством ссылки) и Wortzman (патент США № 4820508; включенный в данное описание посредством ссылки).

Пригодные дозировки соединений по данному изобретению могут быть определены, по меньшей мере на начальном этапе, путем сравнения их *in vitro* и *in vivo* активности на моделях животных. Способы экстраполяции эффективных доз у мышей и других животных для человека известны в данной области техники; например, см. патент США № 4938949 (включенный в данное описание посредством ссылки).

Количество соединения или его активной соли, необходимое для применения в лечении, будет варьироваться не только с выбранным соединением или солью, но также с указанием пути введения, характером патологического состояния, подлежащим лечению, и возрастом и состоянием пациента и будет в конечном счете определяться по усмотрению дежурного врача или практического врача.

В общем, однако, пригодная доза будет находиться в диапазоне от около 0,5 до около 100 мг/кг массы тела реципиента в день, например, от около 3 до около 90 мг/кг массы тела в день, от около 6 до около 75 мг на килограмм массы тела в день, от около 10 до около 60 мг/кг массы тела в день или от около 15 до около 50 мг/кг массы тела в день.

Соединения по данному изобретению может быть удобно составлен в виде единичной лекарственной формы; например, от 5 до 1000 мг, от 10 до 750 мг или от 50 до 500 мг активного ингредиента на единичную лекарственную форму. В одном варианте реализации в изобретении предложена композиция, содержащая соединение по данному изобретению, составленная в такой единичной лекарственной форме. Желаемая доза может быть удобно представлена в единичной дозе или в виде разделенных доз, вводимых через соответствующие интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более частей доз в день. Сама часть дозы может быть дополнительно разделена, например, на несколько дискретных свободно разделенных во времени введений.

Соединения по данному изобретению также можно вводить в комбинации с другими терапевтическими агентами, например, с другими агентами, которые пригодны для лечения или профилактики ишемии, потери крови или реперфузионного повреждения.

Другие системы доставки могут включать в себя системы с модифицированным высвобождением, отсроченным высвобождением или с замедленным высвобождением, хорошо известные в данной области техники. Такие системы могут помочь избежать повторных введений активного соединения, увеличивая удобство для субъекта и врача. Многие типы систем доставки выпуска доступны и известны специалистам в данной области техники. Желательно использовать имплантат с пролонгированным высвобождением. Долгосрочное высвобождение в контексте данного документа означает, что система доставки или имплантат предназначены для доставки терапевтических уровней активного компонента в течение по меньшей мере 30 дней и предпочтительно 60 дней.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединения по данному изобретению приготовлено для внутриглазного введения, например прямой инъекции или введения внутрь или в сочетании с внутриглазным медицинским устройством.

Соединения по данному изобретению могут быть приготовлены для нанесения на медицинское устройство, которое может включать в себя любой из множества принятых трансплантатов, стентов, включая стент-трансплантаты, катетеры, баллоны, корзины или другое устройство, которое может быть развернуто или постоянно имплантировано в просвет тела. В качестве конкретного примера было бы желательно иметь устройства и способы, которые могут доставлять соединения по данному изобретению в область тела, обработанную интервенционной техникой.

В иллюстративном варианте реализации изобретения соединение по данному изобретению может быть нанесено на медицинское устройство, такое как стент, и доставлено в место обработки для обработки части тела.

Стенты использовались в качестве средств доставки для терапевтических агентов (т.е. лекарств). Внутрисосудистые стенты обычно постоянно имплантируются в коронарные или периферические сосуды. Конструкции стента включают конструкции стентов, описанные в патенте США № 4733655 (Palmaz), в патенте США № 4800882 (Gianturco) или в патенте США № 4886062 (Wiktor). Такие конструкции включают как металлические, так и полимерные стенты, а также саморасширяющиеся и расширяемые баллоном стенты. Стенты также могут быть использованы для доставки лекарственного средства в месте контакта с сосудистой сетью, как описано в патенте США № 5102417 (Palmaz), патенте США № 5419760 (Narciso, Jr.), патенте США № 5429634 (Narciso, Jr.) и в международной патентной заявке WO 91/12779 (Medtronic, Inc.) и WO 90/13332 (Cedars-Sinai Medical Center), например.

Термин "нанесенный" означает, что соединение покрыто, адсорбировано, помещено или иным образом включено в устройство способами, известными в данной области техники. Например, соединение может быть внедрено и выпущено изнутри ("матричный тип") или окружено и высвобождено (полимерными) типами "полимерных материалов", которые покрывают или охватывают медицинское устройство. В последнем примере соединение может быть захвачено внутри полимерных материалов или соединено с полимерными материалами с использованием одной или нескольких технологий для получения таких материалов, известных в данной области техники. В других составах Соединение может быть связано с поверхностью медицинского устройства без необходимости покрытия, например, с помощью съемных связей, и выпускается со временем или может быть удалено активными механическими или химическими процессами. В других препаратах соединение может находиться в неподвижно иммобилизованной форме, которая представляет соединение на месте имплантации.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение может быть включено в состав полимерных композиций во время образования биосовместимых покрытий для медицинских изделий, таких как стенты. Покрытия, полученные из данных компонентов, обычно являются гомогенными и пригодны для покрытия ряда устройств, предназначенных для имплантации.

Полимер может быть либо биостабильным, либо биоабсорбируемым полимером в зависимости от желаемой скорости высвобождения или желаемой степени стабильности полимера, но часто для данного варианта предпочтительнее биоразлагаемый полимер, поскольку, в отличие от биостабильного полимера, он не будет присутствовать долго после имплантации, чтобы вызвать любой неблагоприятный, хронический местный ответ.

Биоабсорбируемые полимеры, которые могут быть использованы, включают, но не ограничиваются ими, поли(L-молочную кислоту), поликапролактон, полигликолид (PGA), поли(лактид-со-гликолид) (PLLA/PGA), поли(гидроксibuтират), поли(гидроксibuтират-со-валерат), полидиоксанон, полиортоэфир, полиангидрид, поли(гликолевую кислоту), поли(D-молочную кислоту), поли(L-молочную кислоту), поли(D,L-молочную кислоту), поли(D,L-лактид) (PLA), поли(L-лактид) (PLLA), поли(гликолевая кислота-со-триметиленкарбонат) (PGA/PTMC), полиэтиленоксид (PEO), полидиоксанон (PDS), полифосфоэфир, полифосфоэфируретан, поли(аминокислоты), цианоакрилаты, поли(триметиленкарбонат), поли(иминокарбонат), сополи(эфиры) (например, PEO/PLA), полиалкиленоксалаты, полифосфазены и биомолекулы, такие как фибрин, фибриноген, целлюлоза, крахмал, коллаген и гиалуроновая кислота, полиэпсилон капролактон, полигидроксимасляная кислота, полиортоэфиры, полиацетали, полидигидропираны, полицианоакрилаты, сшитые или амфипатические блок-сополимеры гидрогелей и другие подходящие биоабсорбируемые полимеры известные в данной области техники. Кроме того, можно использовать биостабильные полимеры с относительно низким хроническим откликом ткани, такие как полиуретаны, силиконы и сложные полиэфиры, и другие полимеры могут также использоваться, если они могут быть растворены и отверждены или полимеризованы на медицинском устройстве, такие как полиолефины, полиизобутилен и этилен-альфаолефиновые сополимеры; акриловые полимеры и сополимеры, винилгалогенидные полимеры и сополимеры; поливинилпирролидон; поливиниловые эфиры, такие как поливинил-метилвый эфир; поливинилиден галогениды, такие как поливинилиденфторид и поливинилиденхлорид; полиакрилонитрил, поливинилкетоны; поливинилароматические соединения, такие как полистирол, поливиниловые эфиры, такие как поливинилацетат; сополимеры винилмономеров друг с другом и олефины, такие как сополимеры этилен-метилметакрилата, сополимеры акрилонитрил-стирол, ABS-смолы и этилен-винилацетатные сополимеры; пиран-сополимер; полигидроксипропилметакриламид-фенол; полигидроксизтил-аспартамид-фенол; полиэтиленоксид-полилизин, замещенный пальмитоильными остатками; полиамиды, такие как Нейлон 66 и поликапролактамы; алкидные смолы,

поликарбонаты; полиоксиметилены; полиамиды; полиэфиры; эпоксидные смолы, полиуретаны; вискоза; вискоза-триацетат; целлюлоза, ацетат целлюлозы, бутират целлюлозы; ацетат бутират целлюлозы; целлофан; нитрат целлюлозы; пропионат целлюлозы; простые эфиры целлюлозы; карбоксиметилцеллюлоза.

Полимеры и полупроницаемые полимерные матрицы могут быть сформированы в формованные изделия, такие как клапаны, стенты, трубки, протезы и тому подобное.

В некоторых вариантах реализации изобретения соединение по данному изобретению соединен с полимерной или полупроницаемой полимерной матрицей, которая образуется в виде стента или стент-трансплантата.

Как правило, полимеры наносят на поверхность имплантируемого устройства путем нанесения покрытия, погружения или распыления. Для этой цели также могут быть использованы дополнительные методы, известные в данной области техники. Способы распыления включают традиционные методы, а также методы микроосаждения с распылителем струйного типа. Кроме того, полимер может быть нанесен на имплантируемое устройство с использованием фотолитографии для размещения полимера только на определенных участках устройства. Данное покрытие устройства обеспечивает равномерный слой вокруг устройства, что позволяет улучшить диффузию различных аналитов через покрытие устройства.

В некоторых вариантах реализации изобретения по данному изобретению соединение составлено для высвобождения из полимерного покрытия в окружающую среду, в которой размещено медицинское устройство. Предпочтительно соединение высвобождается контролируемым образом в течение расширенного временного интервала (например, месяцев), используя по меньшей мере одну из более хорошо известных методик, включающих полимерные носители или слои для контроля элюирования. Некоторые из указанных способов описаны в заявке на патент США 2004/0243225A1, полное описание которого включено в данный документ в полном объеме.

Кроме того, как описано, например, в патенте США № 6770729, включенном в данный документ в полном объеме посредством ссылки, реагентами и условиями реакции полимерных композиций можно манипулировать так, чтобы можно было высвободить соединение из полимерного покрытия. Например, коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий может быть модулирован для контроля высвобождения соединения из полимерного покрытия. В одной вариации данной темы коэффициент диффузии одного или более полимерных покрытий можно контролировать, чтобы модулировать способность аналита, который присутствует в среде, в которой размещается медицинское устройство (например, аналит, который облегчает разрушение или гидролиз некоторой части полимера) для доступа к одному или более компонентам внутри полимерной композиции (и, например, таким образом, модулируют высвобождение соединения из полимерного покрытия). Еще один вариант реализации изобретения включает устройство, имеющее множество полимерных покрытий, каждое из которых имеет множество коэффициентов диффузии. В таких вариантах реализации изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия может быть модулировано множеством полимерных покрытий.

В еще одном варианте реализации изобретения высвобождение соединения из полимерного покрытия контролируется путем модуляции одного или более свойств полимерной композиции, таких как присутствие одного или более эндогенных или экзогенных соединений, или, альтернативно, рН полимерной композиции. Например, некоторые полимерные композиции могут быть сконструированы для высвобождения соединения в ответ на снижение рН полимерной композиции.

Наборы.

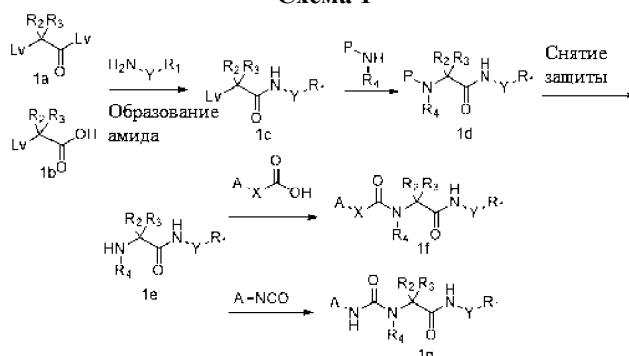
В изобретении также предложен набор, содержащий соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, по меньшей мере один другой терапевтический агент, упаковочный материал и инструкции для введения соединения по данному изобретению или его фармацевтически приемлемой соли и другого терапевтического агента или агентам млекопитающему для лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося аберрантной активностью системы комплемента. В одном варианте реализации млекопитающее представляет собой человека.

Специалисту в соответствующей области техники будет понятно, что другие подходящие модификации и адаптации к композициям и способам, описанным в данном документе, будут очевидны из описания изобретения, содержащегося в данном документе, с учетом информации, известной среднему специалисту в данной области техники, и могут быть выполнены без отклонения от объема изобретения или любого варианта его реализации.

Примеры

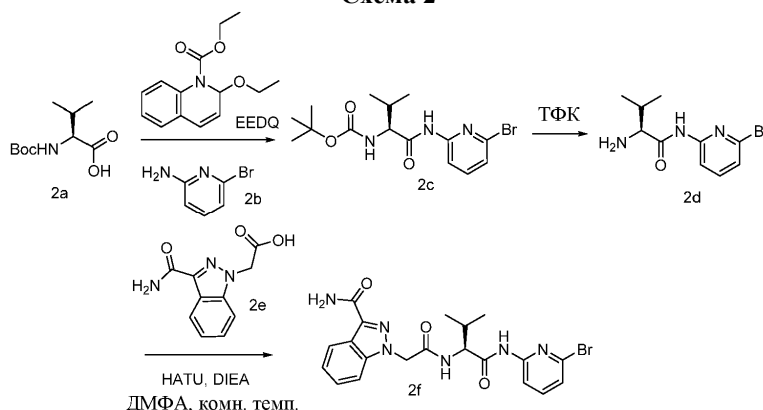
Описав теперь детально данное изобретение, то же самое будет более понятным со ссылкой на следующие примеры, которые включены в данное описание исключительно с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения данного изобретения.

Схема 1



На схеме 1 изображен общий синтез соединений типа (1f) и/или (1g). Данные соединения были получены способом, в котором (1a) или (1b), содержащие активированный карбонил соединения, содержащие уходящую группу (Lv), при введении в реакцию со свободным или защищенным амином в условиях конденсации дают (1c). Соединение (1d) получали реакцией свободного или защищенного амина с (1c); защитную группу удаляли с использованием стандартных условий с образованием (1e). На последней стадии, соединение (1e) конденсировали с активированной карбонильной группой с использованием конденсирующего реагента для образования амидных соединений (1f), последовательно замещенные мочевины соединений (1g) получали из (1e), используя структурно разнообразный изоцианат.

Схема 2



Получение (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (2f).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (2c).

К раствору Вос-Л-валина (2a) (1,32 г, 6,07 ммоль) и 6-бромпиридин-2-амина (2b) (1,0 г, 5,78 ммоль) в ТГФ (20 мл) прибавили этил-2-этоксихинолин-1(2H)-карбоксилат (EEDQ, 1,43 г, 5,78 ммоль). Полученную смесь кипятили в течение 4 дней, охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (100 мл), промыли KHSO₄ (1N, 2×30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой сушили, концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc (0-50%) в гексане] с получением (S)-трет-бутил-1-(6-бромпиридин-2-иламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (2c) (121 мг, 0,325 ммоль, выход 6%) в виде полутвердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,73 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,7 Гц, 1H), 6,98 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,06-3,94 (м, 1H), 2,05-1,92 (м, 1H), 1,37 (с, 9H), 0,93-0,86 (м, 6H);

МС (ES⁺): 394,4 (M+Na).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метилбутанамида (2d).

К перемешиваемому раствору (S)-трет-бутил-1-(6-бромпиридин-2-иламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (2c) (120 мг, 0,322 ммоль) в ДХМ (10 мл) прибавили ТФК (368 мг, 3,22 ммоль) при комнатной температуре и перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме для удаления ДХМ и избытка ТФК с получением (S)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метилбутанамида (2d), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES⁺): 273,3 (M+1).

Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-

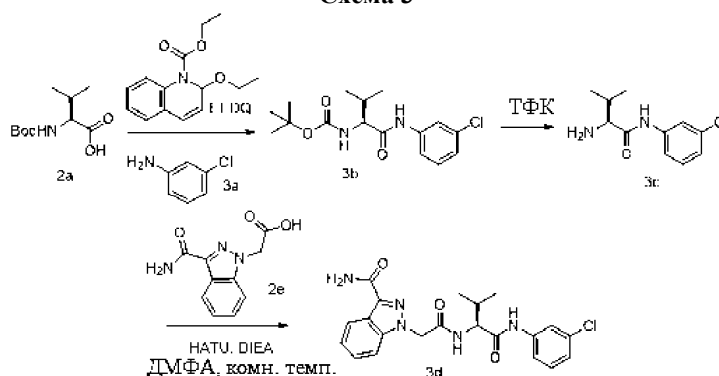
оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (2f).

К вышеуказанной ТФК соли (S)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метилбутанамида (2d) (120 мг, 0,441 ммоль) в ДМФА (4 мл) прибавили 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (2e) (116 мг, 0,529 ммоль, полученную по методу, описанному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ WO 2012/093101), DIPEA (0,308 мл, 1,764 ммоль), HATU (201 мг, 0,529 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили EtOAc (100 мл), промывали водой (3×), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г) элюируя 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане] с получением (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (2f) (38 мг, выход 18%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,01 (с, 1H), 8,57 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,13 (дд, $J=21,3, 8,2$ Гц, 2H), 7,81-7,56 (м, 3H), 7,39 (дд, $J=23,5, 7,5$ Гц, 3H), 7,25 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,41-5,23 (м, 2H), 4,46 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 2,15-2,00 (м, 1H), 1,00-0,83 (м, 7H);

МС (ES $^+$): 496,4 (M+Na).

Схема 3



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлорфенил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (3d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-1-(3-хлорфениламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (3b).

Реакция Вос-Л-валина (2a) (1,73 г, 7,84 ммоль) с 3-хлоранилином (3a) (1,0 г, 7,84 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки (S)-трет-бутил-1-(3-хлорфениламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамат (3b) (1,72 г, 5,26 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,20 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,46 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,34 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,11 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 6,99 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 3,89 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 2,09-1,80 (м, 1H), 1,39 (с, 9H), 0,89 (д, $J=6,4$ Гц, 6H);

МС (ES $^+$): 349,4 (M+Na).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлорфенил)-3-метилбутанамида (3c).

Реакция (S)-трет-бутил-1-(3-хлорфениламино)-3-метил-1-оксобутан-2-илкарбамата (3b) (750 мг, 2,30 ммоль) с ТФК (2,62 г, 22,95 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (S)-2-амино-N-(3-хлорфенил)-3-метилбутанамида (3c) (355 мг, 1,57 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86-7,78 (м, 1H), 7,49 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,39 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 3,66 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,21-2,05 (м, 1H), 0,97 (т, $J=7,1$ Гц, 6H);

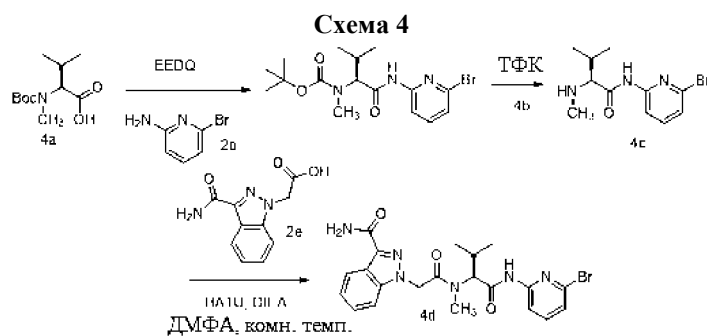
МС (ES $^+$): 227,3 (M+1).

Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлорфенил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (3d).

Реакция (S)-2-амино-N-(3-хлорфенил)-3-метилбутанамида (3c) (145 мг, 0,64 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане] (S)-1-(2-((1-((3-хлорфенил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (3d) (50 мг, 0,117 ммоль, выход 18%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,69 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,76-7,59 (м, 2H), 7,52-7,31 (м, 4H), 7,26 (т, $J=7,2$ Гц, 1H), 7,13 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 5,43-5,22 (м, 2H), 4,33 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 2,22-1,86 (м, 1H), 0,95 (т, $J=6,5$ Гц, 6H);

МС (ES $^+$): 450,4 (M+Na).



Получение (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (4d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамата (4b).

Реакция (S)-2-(трет-бутоксикарбонил(метил)амино)-3-метилбутановой кислоты (4a) (500 мг, 2,16 ммоль) с 6-бромпиридин-2-амином (2b) (374 мг, 2,16 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией на силикагеле (12 г) (S)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамат (4b) (135 мг, 0,35 ммоль, выход 16%) в виде полутвердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 8,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,0 Гц, 1H), 2,85 (с, 3H), 2,75 (с, 1H), 2,21-2,07 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 0,93-0,83 (м, 6H);

МС (ES+): 410,4 (M+Na); (ES⁻), 386,3 (M-1).

Стадия 2: получение (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-2-(метиламино)бутанамида (4c).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)(метил)карбамата (4b) (125 мг, 0,32 ммоль) с ТФК (369 мг, 3,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-2-(метиламино)бутанамида (4c) в виде соли ТФК, которую использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки;

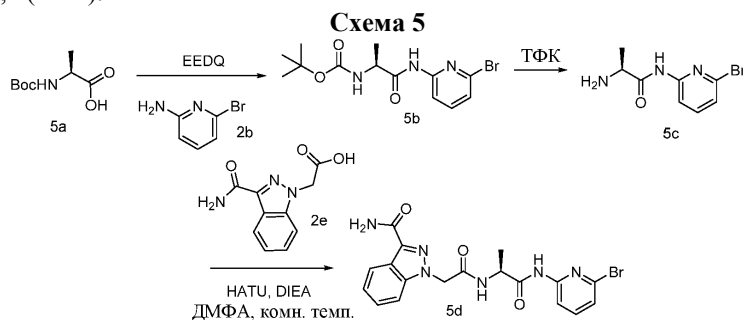
МС (ES+): 288,3 (M+1).

Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (4d).

Реакция указанной выше ТФК соли (S)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метил-2-(метиламино) бутанамида (4c) (99 мг, 0,247 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (65,1 мг, 0,297 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане] (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (4d) (53 мг, 0,11 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,92 (с, 1H), 8,25-8,02 (м, 2H), 7,87-7,65 (м, 1H), 7,65-7,50 (м, 2H), 7,46-7,31 (м, 3H), 7,31-7,18 (м, 1H), 5,78-5,44 (м, 2H), 4,84 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,27-2,88 (м, 3H), 2,44-2,09 (м, 1H), 1,12-0,79 (м, 6H);

МС (ES+): 488,4 (M+1).



Получение (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (5d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамата (5b).

Реакция (S)-2-(трет-бутоксикарбонил(амино)пропановой кислоты (5a) (1,15 г, 6,07 ммоль) с 6-бромпиридин-2-амином (2b) (1,0 г, 5,78 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией (S)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)карбамат (5b) (250 мг, 0,73 ммоль, выход 13%) в виде бесцветного масла;

МС (ES-): 342,4 (M-1).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)пропанамида (5с).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил) карбамата (5b) (225 мг, 0,65 ммоль) с ТФК (745 мг, 6,54 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)пропанамида (5с) в виде соли ТФК, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

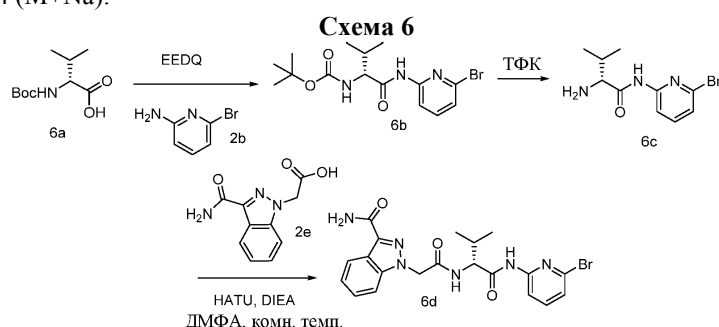
МС (ES⁺): 245,2 (M+1).

Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (5d).

Реакция указанной выше ТФК соли (S)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил) пропанамида (5с) (125 мг, 0,35 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (92 мг, 0,419 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя 0-60% EtOAc/MeOH (9:1) в гексане] (S)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (5d) (18 мг, выход 12%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,75 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,2 Гц, 1H), 8,07 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,79-7,56 (м, 3H), 7,47-7,30 (м, 3H), 7,30-7,18 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,71-4,36 (м, 1H), 1,34 (д, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ES⁺): 467,4 (M+Na).



Получение (R)-1-(2-((1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (6d).

Стадия 1: получение (R)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (6b).

Реакция (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метилбутановой кислоты (6a) (1,0 г, 4,6 ммоль) с 6-бромпиридин-2-амином (2b) (1,0 г, 5,80 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией (R)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (6b) (523 мг, выход 31%) в виде белого полутвердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,78 (с, 1H), 8,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,83-7,66 (м, 1H), 7,34 (д, J=7,6 Гц, 1H), 6,97 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,03 (т, J=7,8 Гц, 1H), 2,07-1,87 (м, 1H), 1,40 (с, 9H), 0,92-0,84 (м, 6H);

МС (ES⁺): 394,4 (M+Na).

Стадия 2: получение (R)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метилбутанамида (6с).

Реакция (R)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил) карбамата (6b) (490 мг, 1,32 ммоль) с ТФК (750 мг, 6,58 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 20%] (R)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метилбутанамида (6с) (185 мг, 0,680 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,74 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,7 Гц, 1H), 3,22 (д, J=5,2 Гц, 1H), 2,02-1,85 (м, 1H), 0,91 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,82 (д, J=6,8 Гц, 3H);

МС (ES⁺): 272,3 (M+1).

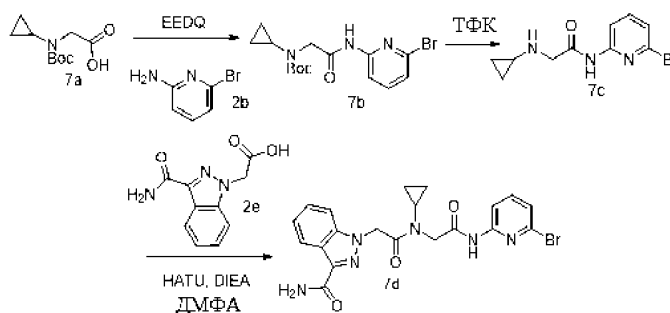
Стадия 3: получение (R)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамата (6b).

Реакция (R)-2-амино-N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-метилбутанамида (6с) (91 мг, 0,33 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (88 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] (R)-трет-бутил-(1-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-метил-1-оксобутан-2-ил)карбамат (6b) (65 мг, 0,14 ммоль, выход 41%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,12-10,90 (м, 1H), 8,58 (д, J=7,8 Гц, 1H), 8,14 (д, J=21,5, 8,0 Гц, 2H), 7,84-7,53 (м, 3H), 7,50-7,10 (м, 4H), 5,43-5,19 (м, 2H), 4,57-4,34 (м, 1H), 2,18-2,00 (м, 1H), 0,94 (с, 6H);

МС (ES⁺): 473,4 (M+1).

Схема 7



Получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (7d).

Стадия 1: получение трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-карбамата (7b).

Реакция 2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)уксусной кислоты (7a) (0,5 г, 2,32 ммоль) с 6-бромпиридин-2-амином (2b) (0,4 г, 2,32 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0-20%] трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)карбамат (7b), загрязненный 6-бромпиридин-2-амином (2b).

Стадия 2: получение N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (7c).

Реакция трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)карбамата (7b) из указанной выше стадии-1 с ТФК (0,9 мл, 11,61 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамид (7c) в виде соли ТФК;

МС (ES+): 272,3 (M+2).

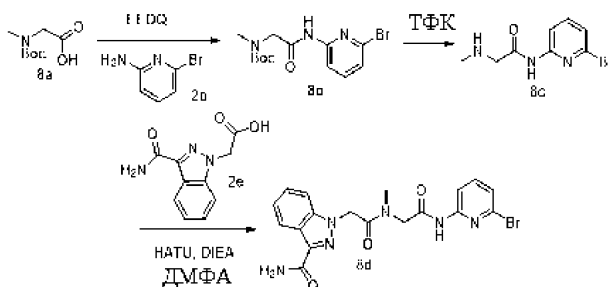
Стадия 3: получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (7d).

Реакция ТФК соли N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (7c) из стадии-2 указанной выше (90 мг, 0,33 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (88 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (7d) (24 мг, 0,051 ммоль, выход 15% за три стадии) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,96 (с, 1H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,02 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,81-7,59 (м, 3H), 7,51-7,18 (м, 4H), 5,70 (с, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,15-3,05 (м, 1H), 1,15-0,77 (м, 4H);

МС (ES+): 471,4 (M+1).

Схема 8



Получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (8d).

Стадия 1: получение трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (8b).

Реакция 2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)уксусной кислоты (8a) (2 г, 10,57 ммоль) с 6-бромпиридин-2-амином (2b) (1,52 г, 8,81 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc (0-50%) в гексане] трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамат (8b) (685 мг, 1,99 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,90 (д, 1H), 8,06 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,74 (тд, J=8,0, 3,6 Гц, 1H), 7,34 (д, J=7,7 Гц, 1H), 4,01 (д, J=7,5 Гц, 2H), 2,84 (д, J=8,0 Гц, 3H), 1,35 (д, J=27,9 Гц, 9H);

МС (ES+): 344,3 (M+1).

Стадия 2: получение N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(метиламино)ацетамида (8c).

Реакция трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)карбамата (8b) (650 мг,

1,89 ммоль) с ТФК (0,73 мл, 9,44 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 20%] N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(метиламино)ацетамид (8с) (285 мг, 1,17 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,38 (с, 1H), 8,93 (с, 2H), 8,05 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,81 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,51-7,32 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 2,62 (с, 3H);

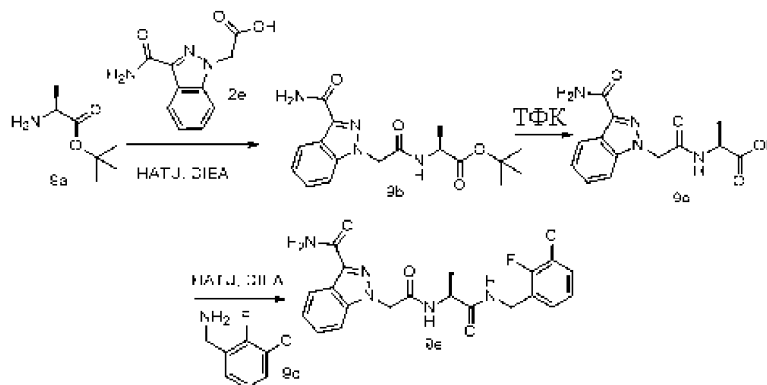
МС (ES⁺): 244,3 (M+1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (8d).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(метиламино)ацетамида (8с) (90 мг, 0,37 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (88 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 30%] 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (8d) (67 мг, 0,15 ммоль, выход 41% за три стадии) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,30-10,84 (2с при 11,22, 10,94, 1H), 8,23-8,00 (м, 2H), 7,87-7,56 (м, 3H), 7,49-7,21 (м, 4H), 5,54 (2с при 5,61, 5,46, 2H), 4,34 (2с при 4,47, 4,20, 2H), 3,04 (2с при 3,23, 2,85, 3H);
МС (ES⁺): 467,4 (M+Na).

Схема 9



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (9е).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)пропаноата (9b).

Реакция (S)-трет-бутил-2-аминопропаноата (9а) (767 мг, 4,22 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (1,02 г, 4,64 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (40 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] (S)-трет-бутил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)пропаноат (9b) (965 мг, 2,79 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,73 (д, J=7,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,77-7,57 (м, 2H), 7,49-7,33 (м, 2H), 7,26 (т, J=7,5 Гц, 1H), 5,22 (с, 2H), 4,23-4,06 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,30 (д, J=7,3 Гц, 3H);

МС (ES⁺): 369,5 (M+Na); 345,4 (M-1).

Стадия 2: получение (S)-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)пропановой кислоты (9с).

Реакция (S)-трет-бутил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)пропаноата (9b) (900 мг, 2,6 ммоль) с ТФК (1,2 мл, 15,59 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)пропановой кислоты (9с) (750 мг, 2,58 ммоль, выход 99%) в виде соли ТФК, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

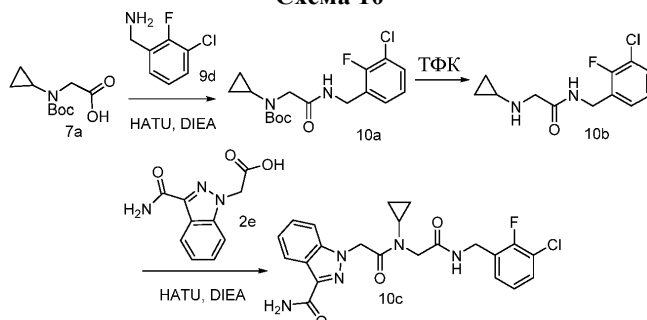
Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (9е).

Реакция ТФК соли (S)-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)пропановой кислоты (9с) (100 мг, 0,35 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (66,0 мг, 0,413 ммоль), по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 50%] (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (9е) (22 мг, 0,05 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,68 (д, J=7,2 Гц, 1H), 8,64-8,57 (м, 1H), 8,17 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,57-7,33 (м, 3H), 7,34-7,19 (м, 2H), 7,19-7,06 (м, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,44-4,20 (м, 3H), 1,28 (д, J=6,9 Гц, 3H);

МС (ES⁺): 454,4 (M+Na); 430,4 (M-1).

Схема 10



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (10с).

Стадия 1: получение трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-карбамата (10а).

Реакция 2-((трет-бутоксикарбонил)(циклопропил)амино)уксусной кислоты (7а) (250 мг, 1,16 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (185 мг, 1,16 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 50%] трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)карбамат (10а) (365 мг, 1,02 ммоль, выход 88%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,42 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, 1H), 7,34-7,23 (м, 1H), 7,22-7,11 (м, 1H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,76 (с, 2H), 2,67-2,54 (м, 1H), 1,46-1,10 (м, 9H), 0,68-0,43 (м, 4H);

МС (ES+): 379,4 (M+Na).

Стадия 2: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b).

Реакция трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)карбамата (10а) (365 мг, 1,02 ммоль) с ТФК (0,54 мл, 6,97 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамид (10b) (265 мг, 0,715 ммоль, выход 61,5%) в виде соли ТФК, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+) 257,3 (M+1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (10с).

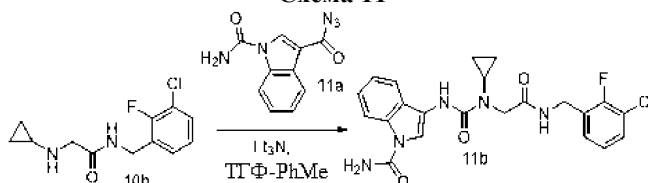
Реакция ТФК соли N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (150 мг, 0,41 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (106 мг, 0,49 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (10с) (85 мг, 0,19 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (т, $J=5, 8$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,64 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,52-7,33 (м, 3H), 7,31-7,16 (м, 2H), 7,16-7,05 (м, 1H), 5,67 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,14-2,99 (м, 1H), 1,08-0,95 (м, 2H), 0,95-0,86 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,33;

МС (ES+): 458,5 (M+1); 456,5 (M-1).

Схема 11



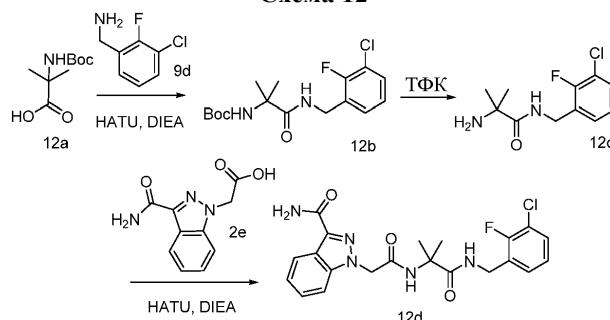
Получение 3-(3-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-3-циклопропилуреидо)-1H-индол-1-карбоксамид (11b).

Суспензию 1-карбамоил-1H-индол-3-карбонилазида (11а) (50 мг, 0,22 ммоль, полученного по методике, описанного Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ WO 2012/093101) в толуоле (10 мл) кипятили в течение 1,5 ч. Полученный бесцветный раствор охладили до комнатной температуры и прибавили раствор N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (56,0 мг, 0,22 ммоль) в ТФ (5 мл), и триэтиламин (0,061 мкл, 0,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] с получением 3-(3-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-3-циклопропилуреидо)-1H-индол-1-карбоксамид (11b) (42 мг, 0,092 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,33-8,23 (м, 2H), 8,03 (с, 1H), 7,67 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,55-7,39 (м, 1H), 7,37-7,23 (м, 2H), 7,23-7,14 (м, 2H), 4,36 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 2,99-2,84 (м, 1H), 1,01-0,88 (м, 2H), 0,80 (д, $J=3,8$ Гц, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,33 (т, $J=6,9$ Гц);
МС (ES+) 458,5 (M+1).

Схема 12



Получение 1-(2-(1-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-метил-1-оксопропан-2-иламино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (12d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-иламино)-2-оксоэтилкарбамата (12b).

Реакция 2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилпропановой кислоты (12a) (650 мг, 3,2 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (425 мг, 2,67 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0-50%] трет-бутил-2-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-иламино)-2-оксоэтилкарбамат (12b) (752 мг, 2,18 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16 (с, 1H), 7,51-7,28 (м, 2H), 7,18-7,04 (м, 1H), 6,99 (с, 1H), 4,29 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,46-1,33 (м, 9H), 1,30 (с, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,85;

МС (ES+): 345,4 (M+1), 367,4 (M+Na).

Стадия 2: получение 2-амино-N-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)ацетамида (12c).

Реакция трет-бутил-2-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-иламино)-2-оксоэтилкарбамата (12b) (700 мг, 2,030 ммоль) с ТФК (0,94 мл, 12,18 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соли 2-амино-N-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)ацетамида (12c) (725 мг, 2,02 ммоль, выход 100%) в виде полутвердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) 8,93 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,21 (с, 2H), 7,50 (тд, $J=7,4$, 2,1 Гц, 1H), 7,31-7,14 (м, 2H), 4,40 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 1,48 (с, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -73,40, -121,12;

МС (ES+): 245,3 (M+1).

Стадия 3: получение 1-(2-(1-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-метил-1-оксопропан-2-иламино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (12d).

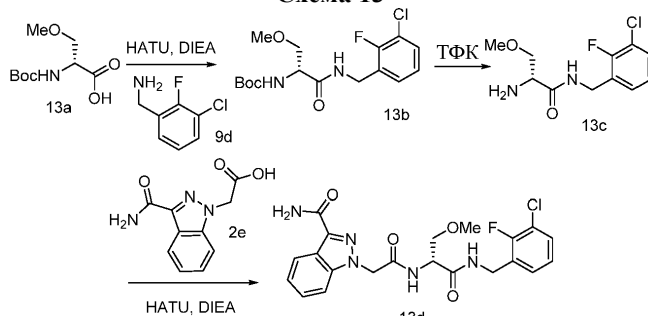
Реакция ТФК соли 2-амино-N-(2-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-2-ил)ацетамида (12c) (300 мг, 0,836 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (220 мг, 1,0 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 1-(2-(1-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-метил-1-оксопропан-2-иламино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (12d) (185 мг, 0,42 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58 (с, 1H), 8,36 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,19 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,62-7,53 (м, 1H), 7,46-7,32 (м, 3H), 7,30-7,14 (м, 2H), 6,92 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,24 (с, 2H), 4,32 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 1,41 (с, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,89;

МС (ES+) 446,5 (M+1), 468,5 (M+Na).

Схема 13



Получение (R)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (13d).

Стадия 1: получение (R)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата (13b).

Реакция (R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-метоксипропановой кислоты (13a) (382 мг, 1,74 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (232 мг, 1,45 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (R)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат (13b), которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 383,4 (M+Na).

Стадия 2: получение (R)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-метоксипропанамид (13c).

Реакция (R)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата (13b) (525 мг, 1,45 ммоль) с ТФК (2,02 мл, 26,2 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (R)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-метоксипропанамид (13c) (379 мг, 1,45 ммоль, выход 100%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 261,3 (M+1).

Стадия 3: получение (R)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (13d).

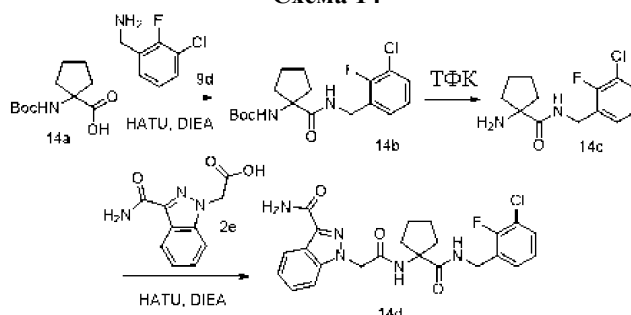
Реакция ТФК соли (R)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-метоксипропанамид (13c) (379 мг, 1,45 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (382 мг, 1,75 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 40%] (R)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-метокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (13d) (32 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78-8,66 (м, 2H), 8,18 (дт, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,54-7,35 (м, 3H, 1H, обменивающийся с D₂O), 7,31-7,22 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 1H), 5,30 (д, J=2,3 Гц, 2H), 4,57-4,47 (м, 1H), 4,46-4,28 (м, 2H), 3,65-3,50 (м, 2H), 3,28 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,28;

МС (ES+): 484,5 (M+Na); (ES-) 496,4 (M+Cl).

Схема 14



Получение 1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (14d).

Стадия 1: получение трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)карбамата (14b).

Реакция 1-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклопентанкарбоновой кислоты (14a) (650 мг, 2,85 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (379 мг, 2,37 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане, 0-50%] трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)карбамат (14b) (650 мг, 1,73 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 8,15-8,06 (м, 1H), 7,43 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,35 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,19-7,06 (м, 2H), 4,31 (д, J=5,9 Гц, 2H), 2,07-1,92 (м, 2H), 1,89-1,71 (м, 3H), 1,65-1,55 (м, 3H), 1,38 (с, 9H);

МС (ES+): 371,4 (M+1), 393,4 (M+Na).

Стадия 2: получение 1-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамид (14с).

Реакция трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)карбамата (14b) (650 мг, 1,75 ммоль) с ТФК (1,35 мл, 17,53 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамид (14с) ТФК соль (675 мг, 1,75 ммоль, выход 100%) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (т, J=5,2 Гц, 1H), 8,17 (с, 2H), 7,50 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,32-7,13 (м, 2H), 4,40 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,13 (с, 1H), 2,10 (с, 2H), 1,86 (д, J=15,6 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -73,25 (ТФК); -121,06;

МС (ES+): 271,3 (M+1).

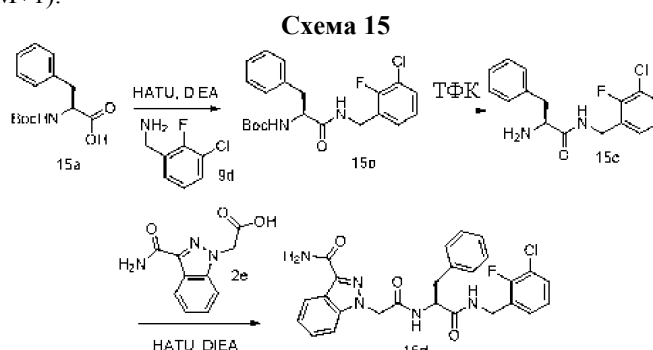
Стадия 3: получение 1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (14d).

Реакция ТФК соли 1-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)циклопентанкарбоксамид (14с) (117 мг, 0,53 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (116 мг, 0,53 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 40%] 1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)карбамоил)циклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (14d) (62 мг, 0,13 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,63 (с, 1H), 8,37 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45-7,31 (м, 3H), 7,31-7,20 (м, 1H), 7,20-7,09 (м, 1H), 6,91 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 2,15-1,97 (м, 2H), 1,96-1,80 (м, 2H), 1,77-1,59 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,99;

МС (ES+): 472,5 (M+1).



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (15d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (15b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-фенилпропановой кислоты (15a) (475 мг, 1,79 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (238 мг, 1,49 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамат (15b), который было использован в таком виде на следующей стадии; МС (ES-): 441,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-фенилпропанамида (15с).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)карбамата (15b) (607 мг, 1,5 ммоль) с ТФК по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-фенилпропанамида (15с) (458 мг, 1,49 ммоль, 83%), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 307,4 (M+1), (ES-) 305,2 (M-1).

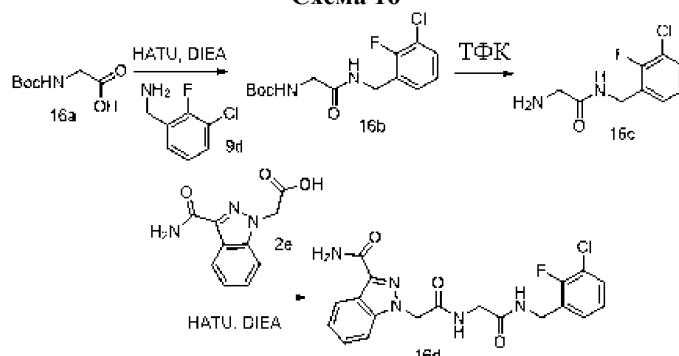
Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (15d).

Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-фенилпропанамида (15с) (458 мг, 1,49 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (393 мг, 1,79 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (24 г), элюируя MeOH в СНCl₃ от 0 до 40%] (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-фенилпропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (15d) (66 мг, выход 13%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79-8,67 (м, 2H), 8,15 (дт, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,47 (тд, J=7,5, 1,9 Гц, 1H), 7,42-7,35 (м, 3H), 7,30-7,19 (м, 6H), 7,14-7,00 (м, 2H), 5,31-5,08 (м, 2H), 4,64-4,53 (м, 1H), 4,44-4,21 (м, 2H), 3,11-2,97 (м, 1H), 2,92-2,75 (м, 1H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,21;
 МС (ES+): 530,5 (M+Na); (ES-): 506,5 (M-1), 542,4 (M+Cl).

Схема 16



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (16d).

Стадия 1: получение трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (16b).

Реакция 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (16a) (4 г, 22,83 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (3,31 г, 20,76 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (80 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 60%] трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (16b) (4,09 г, 12,91 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (т, J=5, 8 Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, 1H), 7,35-7,23 (м, 1H), 7,24-7,12 (м, 1H), 7,05 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,33 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,57 (д, 2H), 1,38 (с, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,38;

МС (ES+): 339,4 (M+Na).

Стадия 2: получение 2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (16с).

Реакция трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (16b) (4,08 г, 12,88 ммоль) с ТФК (4,96 мл, 64,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль 2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (16с) (9,07 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,94 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,04 (с, 3H), 7,56-7,45 (м, 1H), 7,40-7,29 (м, 1H), 7,27-7,15 (м, 1H), 4,41 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,62 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -73,32, -120,87;

МС (ES+) 217,2 (M+1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (16d).

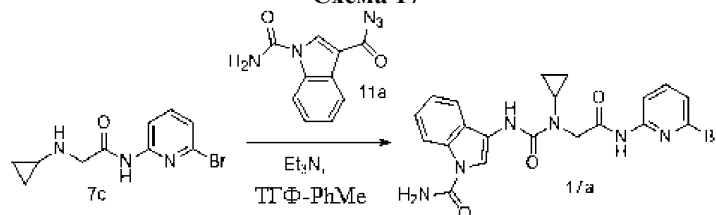
Реакция ТФК соли 2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (16с) (160 мг, 0,48 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (127 мг, 0,58 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (16d) (120 мг, 0,29 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,54 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 2H), 7,54-7,34 (м, 3H), 7,33-7,20 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,36 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,82 (д, J=5,5 Гц, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,23;

МС (ES+): 418,5 (M+1), 440,4 (M+Na); 416,3 (M-1).

Схема 17



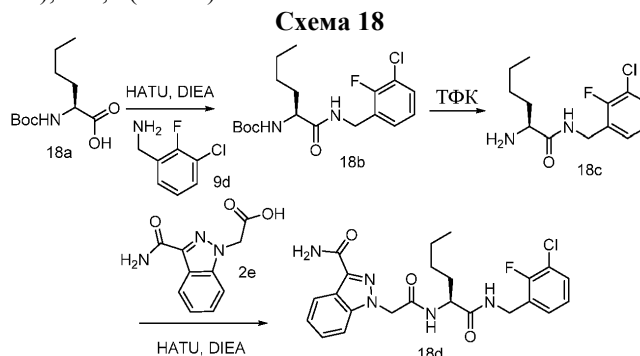
Получение 3-(3-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-циклопропилуреидо)-1H-индол-1-карбоксамида (17a).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (7с) с 1-карбамоил-1H-индол-3-

карбонилазидом (11a) (50 мг, 0,22 ммоль) по методике, приведенной на схеме 11 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя CHCl_3 -СМА80 0-40%) 3-(3-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-3-циклопропилуреидо)-1H-индол-1-карбоксамид (17a) (108 мг, 0,23 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 10,95 (с, 1H), 8,35-8,22 (м, 2H), 8,07 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,78-7,64 (м, 2H), 7,42 (с, 2H), 7,34 (д, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,31-7,15 (м, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,06-2,89 (м, 1H), 1,05-0,87 (м, 2H), 0,85-0,72 (м, 2H);

МС (ES+): 471,4 (M+1), 493,4 (M+Na).



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксогексан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (18d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (18b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)гексановой кислоты (18a) (0,42 г, 1,8 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (0,239 г, 1,5 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамат (18b), который было использовано в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)гексанамида (18с).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксогексан-2-ил)карбамата (18b) (0,56 г, 1,5 ммоль) с ТФК (2,08 мл, 26,9 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)гексанамида (18с) (9,07 ммоль, выход 70%), которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 273,4 (M+1).

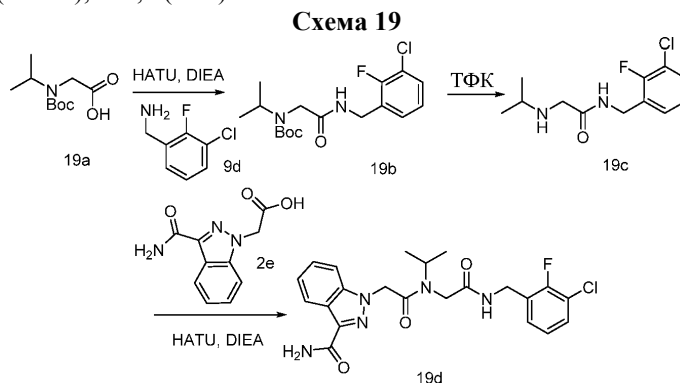
Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксогексан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (18d).

Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)гексанамида (18с) (408 мг, 1,5 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (393 мг, 1,8 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксогексан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (18d) (56 мг, 0,12 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,76-8,62 (м, 2H, обменивающийся с D_2O), 8,24 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 7,69 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,60-7,42 (м, 3H), 7,32 (т, $J=7,7$ Гц, 2H), 7,20 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 4,53-4,26 (м, 3H), 1,81-1,56 (м, 2H), 1,31 (с, 4H), 0,96-0,86 (м, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,09;

МС (ES+): 496,5 (M+Na), 472,5 (M-1).



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (19d).

Стадия 1: получение трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)карбамата

(19b).

Реакция 2-((трет-бутоксикарбонил)(изопропил)амино)уксусной кислоты (19а) (300 мг, 1,38 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (200 мг, 1,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 60%] трет-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил(изопропил)карбамат (19b) (395 мг, 1,1 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (с, 1H), 7,47 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,37-7,25 (м, 1H), 7,23-7,10 (м, 1H), 4,32 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,28-3,95 (м, 1H), 3,75-3,57 (м, 2H), 1,40 (с, 3H), 1,26 (с, 6H), 1,12-0,95 (м, 6H);
МС (ES+) 381,4 (M+Na).

Стадия 2: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с).

Реакция трет-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил(изопропил)карбамата (19b) (340 мг, 0,95 ммоль) с ТФК (0,37 мл, 4,74 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (348 мг, 0,93 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,04 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,81 (с, 2H), 7,57-7,46 (м, 1H), 7,40-7,30 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 4,42 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,78-3,77 (м, 2H), 3,37-3,20 (м, 1H), 1,20 (д, $J=6,5$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -73,83 (пик ТФК), -120,79;

МС (ES+) 259,4 (M+1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (19d).

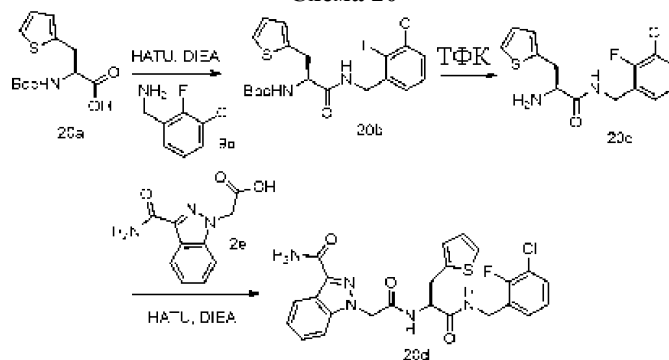
Реакция ТФК соли N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (160 мг, 0,43 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (113 мг, 0,52 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (19d) (115 мг, 0,25 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83, 8,36 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,63-7,47 (м, 2H), 7,47-7,31 (м, 3H), 7,29-6,99 (м, 2H), 5,59, 5,45 (2с, 2H), 4,61-4,39 (м, 2H), 4,36-4,10 (м, 2H), 3,91-3,75 (м, 1H), 1,23, 0,99 (2dd, $J=72,0, 6,4$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -120,94, -121,48;

МС (ES+): 460,5 (M+1); (ES-): 458,5 (M-1); (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 2:3).

Схема 20



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (20d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (20b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-(тиофен-2-ил)пропановой кислоты (20а) (428 мг, 1,58 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (252 мг, 1,58 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропан-2-ил)карбамат (20b), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES-): 448,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(тиофен-2-ил)пропанамида (20с).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропан-2-ил)карбамата (20b) (652 мг, 1,58 ммоль) с ТФК (2,19 мл, 28,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-(тиофен-2-ил)пропанамида (20с), которую использовали на следующей стадии без допол-

нительной очистки;

МС (ES+): 313,3 (M+1).

Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (20d).

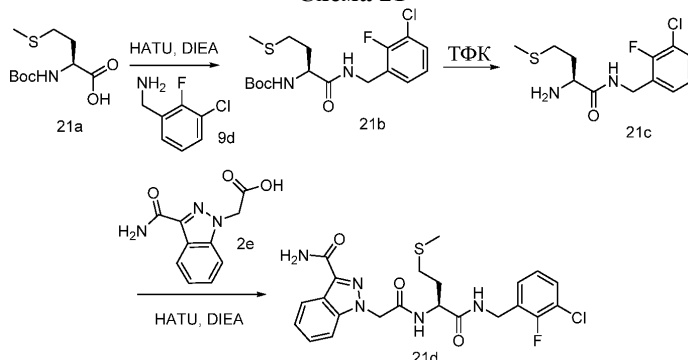
Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-фенилпропанамида (15с) (494 мг, 1,58 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (415 мг, 1,9 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксо-3-(тиофен-2-ил)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (20d) (86 мг, выход 11%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91-8,70 (м, 2H), 8,17 (дт, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,55-7,35 (м, 5H), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,17-7,04 (м, 2H), 6,98-6,92 (м, 1H), 6,92-6,87 (м, 1H), 5,37-5,09 (м, 2H), 4,66-4,50 (м, 1H), 4,46-4,22 (м, 2H), 3,33-3,21 (м, 1H), 3,17-2,99 (м, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,19;

МС (ES+): 514,53 (M+1), 536,5 (M+Na), 512,5 (M-1).

Схема 21



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (21d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (21b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-(метилтио)бутановой кислоты (21a) (391 мг, 1,57 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (250 мг, 1,57 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)карбамат (21b), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES-): 391,4 (M-1).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-(метилтио)бутанамида (21с).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)карбамата (21b) из указанной выше стадии с ТФК (3 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-(метилтио)бутанамида (21с), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 291,3 (M+1).

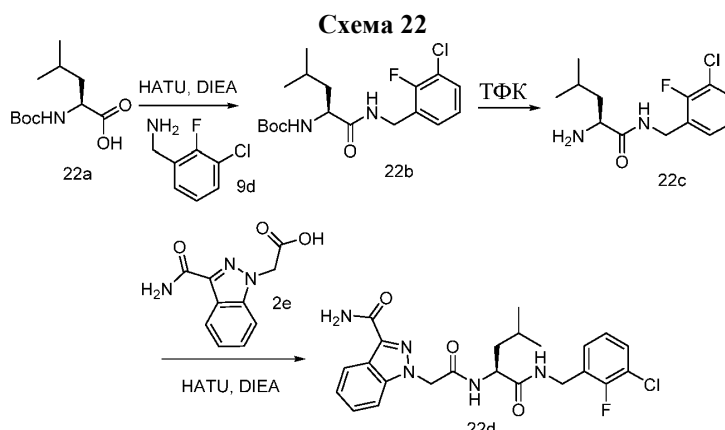
Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (21d).

Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-(метилтио)бутанамида (21с) (0,254 г, 0,931 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (136 мг, 0,62 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 40%] (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (21d) (33 мг, 0,067 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,75-8,60 (м, 2H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,58-7,35 (м, 3H), 7,31-7,20 (м, 2H), 7,15 (к, J=8,8, 7,8 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,47-4,27 (м, 3H), 2,48-2,36 (м, 2H), 2,04 (с, 1H), 2,02 (с, 2H), 2,01-1,67 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,12 (д, J=7,1 Гц);

МС (ES+): 492,5 (M+1); МС (ES-): 490,5 (M-1); 526,5 (M+Cl).



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (22d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (22b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-4-метилпентановой кислоты (22a) (362 мг, 1,57 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (250 мг, 1,57 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамат (22b), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 395,4 (M+Na).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпентанамид (22c).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)карбамата (22b) из указанной выше стадии с ТФК (3 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпентанамид (22c), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES⁺): 273,4 (M+1).

Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (22d).

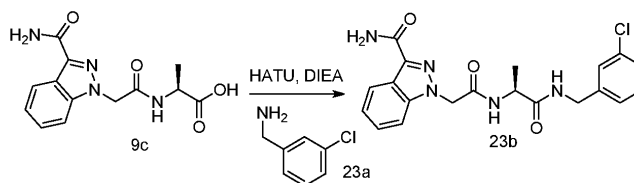
Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-4-метилпентанамид (22c) (0,25 г, 0,93 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (136 мг, 0,62 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя СМА80 в СНCl₃; от 0 до 40%] (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-4-метил-1-оксопентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (22d) (65 мг, 0,14 ммоль, выход 22%) в виде бледно-белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,62 (д, J=8,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52-7,35 (м, 3H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,13 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,42-4,24 (м, 3H), 1,70-1,54 (м, 1H), 1,55-1,42 (м, 2H), 0,90 (д, J=6,4 Гц, 3H), 0,83 (д, J=6,4 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,23;

МС (ES⁺) 474,5 (M+1), 496,5 (M+Na); МС (ES⁻) 508,5.

Схема 23



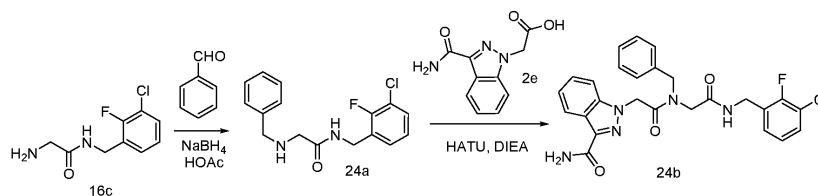
Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлорбензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (23b).

Реакция ТФК соли (S)-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетида)пропановой кислоты (9c) (200 мг, 0,69 ммоль) с (3-хлорфенил)метанамином (23a) (98 мг, 0,69 ммоль), по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-1-(2-((1-((3-хлорбензил)амино)-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (23b) (126 мг, 0,3 ммоль, выход 44%) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (д, J=7,4 Гц, 1H), 8,59 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,64 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,47-7,15 (м, 7H), 5,41-5,16 (м, 2H), 4,43-4,23 (м, 3H), 1,29 (д, J=7,0 Гц, 3H);

МС (ES⁺): 414,5 (M+1); ES⁻): 412,4 (M-1).

Схема 24



Получение 1-(2-(бензил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (24b).

Стадия 1: получение 2-(бензиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (24а).

К раствору 2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (16с) (320 мг, 1,48 ммоль) в ТГФ (10 мл) прибавили бензальдегид (143 мг, 1,343 ммоль) и уксусную кислоту (0,12 мл, 2,01 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 50 мин, прибавили NaBH_4 (102 мг, 2,69 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию погасили путем гашения водным NaHCO_3 (2N, 20 мл), перемешивали в течение 30 мин и разбавили EtOAc (100 мл). Органический слой отделили промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(бензиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (24а) (240 мг, 0,78 ммоль, выход 58%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ES+): 307,3 (M+1).

Стадия 2: получение 1-(2-(бензил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (24b).

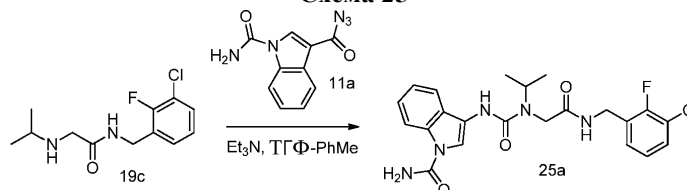
Реакция 2-(бензиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (24а) (240 мг, 0,78 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (171 мг, 0,78 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 ; от 0 до 40%] 1-(2-(бензил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (24b) (38 мг, 0,075 ммоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,79 и 8,52 (2т, J=5,9 Гц, 1H), 8,25-8,11 (м, 1H), 7,80-7,66 (м, 1H), 7,66-7,56 (м, 1H), 7,56-7,36 (м, 5H), 7,34-7,10 (м, 6H), 5,58 (с, 2H), 4,83 и 4,46 (2с, 2H), 4,43 и 4,34 (2д, J=5,6 Гц, 2H), 4,21 и 3,95 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,06, -121,35;

МС (ES+): 508,5 (M+1); (ES-) 506,5 (M-1); (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 2:1).

Схема 25



Получение 3-(3-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-3-изопропилируеидо)-1H-индол-1-карбоксамида (25а).

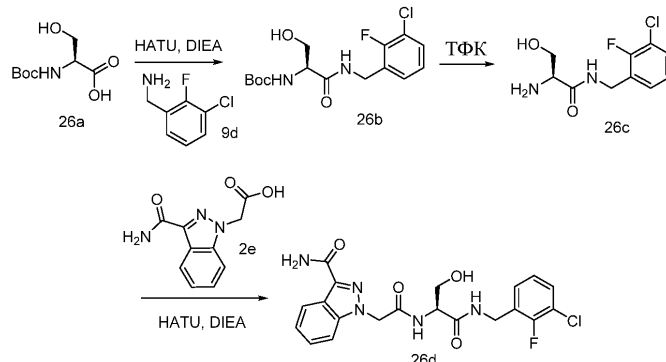
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (90 мг, 0,35 ммоль) с 1-карбамоил-1H-индол-3-карбонил-азидом (11а) (80 мг, 0,35 ммоль) по методике, приведенной на схеме 11 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией (силикагель, 24 г, элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0-30%) 3-(3-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-3-изопропилируеидо)-1H-индол-1-карбоксамид (25а) (9 мг, выход 6%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,92 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,82-8,70 (м, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,30-8,22 (м, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,62 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,54-7,32 (м, 4H, 2H, обменивающийся с D_2O), 7,30-7,21 (м, 1H), 7,20-7,11 (м, 2H), 4,56-4,33 (м, 3H), 3,97 (с, 2H), 1,10 (д, J=6, 6 Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,07;

МС (ES+): 460,5 (M+1), 482,49 (M+Na); МС (ES-): 458,44 (M-1).

Схема 26



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (26d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата (26b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксипропановой кислоты (26a) (389 мг, 1,9 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (252 мг, 1,58 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамат (26b), который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ES+): 369,4 (M+Na), МС (ES-): 381,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-гидроксипропанамида (26c).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)карбамата (26b) (548 мг, 1,58 ммоль) из указанной выше стадии с ТФК (2,19 мл, 28,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-гидроксипропанамида (26c), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки; МС (ES+): 247,3 (M+1).

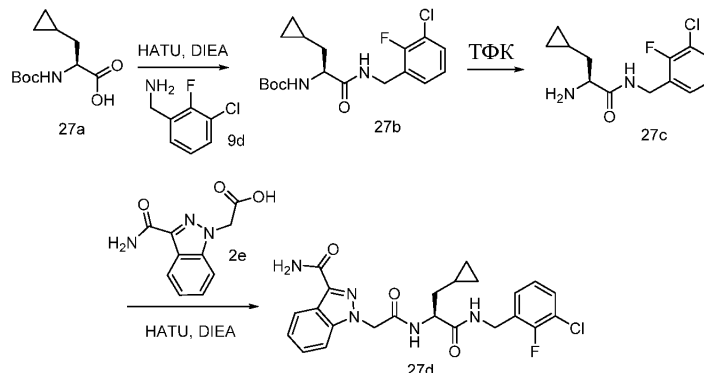
Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (26d).

Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-гидроксипропанамида (26c) (390 г, 1,58 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (416 мг, 1,9 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 ; от 0 до 100%] (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (26d) (16 мг, выход 2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,67-8,57 (м, 2H, обменивающийся с D_2O), 8,18 (дт, $J=8,2$, 1,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 7,64 (дт, $J=8,6$, 0,9 Гц, 1H), 7,52-7,37 (м, 3H), 7,33-7,22 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 1H), 5,40-5,22 (м, 2H), 5,13 (т, $J=5,3$ Гц, 1H, обменивающийся с D_2O), 4,42-4,29 (м, 3H), 3,70-3,59 (м, 2H);

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6 D_2O) δ 8,17-8,09 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,46-7,36 (м, 2H), 7,34-7,17 (м, 2H), 7,06 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,40-5,14 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 4,28 (т, $J=5,4$ Гц, 1H), 3,76-3,54 (м, 2H); МС (ES+): 448,5 (M+1), 470,5 (M+Na); МС (ES-): 446,4 (M-1), 482,4 (M+Cl).

Схема 27



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (27d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (27b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-циклопропилпропановой кислоты (27a) (575 мг,

2,51 ммоль, получали в соответствии с методом, указанным Hendricks, Robert Than et al.; в опубликованной заявке на патент США 20110230462) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)карбамат (27b), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 393,3 (M+Na); МС (ES-): 405,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-циклопропилпропанамида (27с).

Реакция (S)-трет-бутил-(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)карбамата (27b) (930 мг, 2,51 ммоль) из указанной выше стадии с ТФК (3,48 мл, 45,1 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-циклопропилпропанамида (27с), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 271,3 (M+1).

Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (27d).

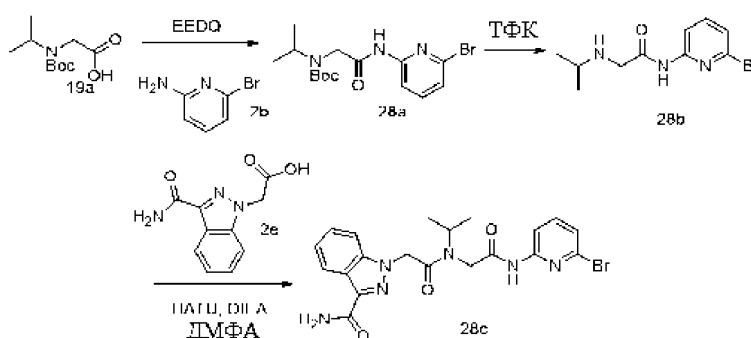
Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-циклопропилпропанамида (27с) (679 г, 2,51 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (660 мг, 3,01 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-циклопропил-1-оксопропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (27d) (93 мг, выход 8%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73-8,56 (м, 2H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,63 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,52-7,36 (м, 3H), 7,25 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,13 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,45-4,25 (м, 3H), 1,73-1,36 (м, 2H), 0,79-0,63 (м, 1H), 0,46-0,25 (м, 2H), 0,15-0,01 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ 120,97;

МС (ES+): 472,5 (M+1), 494,5 (M+Na); (ES-): 470,4 (M-1), 506,5 (M+Cl).

Схема 28



Получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (28с).

Стадия 1: получение трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)карбамата (28а).

Реакция 2-((трет-бутоксикарбонил)(изопропил)амино)уксусной кислоты (19а) (0,65 г, 2,99 ммоль) с 6-бромпиридин-2-амином (2b) (0,78 г, 4,49 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0-20%] трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)карбамат (28а), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: получение N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида (28b).

Реакция трет-бутил-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)карбамата (28а) из указанной выше стадии-1 с ТФК (1,15 мл, 14,96 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 20%] N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамид (28b) (340 мг, 1,25 ммоль, 42%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 272,3 (M+1).

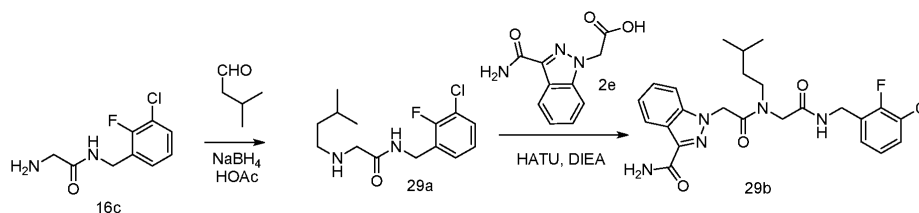
Стадия 3: получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (28с).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида (28b) (100 мг, 0,26 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (62 мг, 0,29 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (28с) (70 мг, 0,15 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,17 и 10,77 (2с, 1Н), 8,24-7,95 (м, 2Н), 7,87-7,54 (м, 3Н), 7,51-7,14 (м, 4Н), 5,62 и 5,46 (2с, 2Н), 4,606-4,332 (м, 1Н), 4,43 и 4,03 (2с, 2Н), 1,25 (д, $J=6,3$ Гц, 3Н), 1,04 (д, $J=6,8$ Гц, 3Н);

МС (ES+): 473,4 (M+1); (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 1,2:1).

Схема 29



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (29b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопентиламино)ацетамида (29a).

Реакция 2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (16с) (337 мг, 1,56 ммоль) с изовалеральдегидом (147 мг, 1,711 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 24 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопентиламино)ацетамид (29a) (120 мг, 0,42 ммоль, выход 27%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (т, $J=5,8$ Гц, 1Н), 7,52-7,39 (м, 1Н), 7,32-7,23 (м, 1Н), 7,21-7,11 (м, 1Н), 4,36 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 3,11 (с, 2Н), 2,48-2,39 (м, 2Н), 1,66-1,43 (м, 1Н), 1,36-1,16 (м, 3Н), 0,82 (д, $J=6,6$ Гц, 6Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,38;

МС (ES+): 287,4 (M+1); (ES-): 285,3 (M-1).

Стадия 2: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопентиламино)ацетамида (29a).

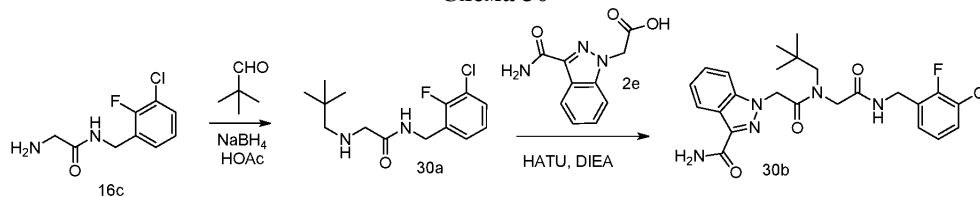
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопентиламино)ацетамида (29a) (100 мг, 0,35 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (84 мг, 0,384 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопентиламино)ацетамид (29a) (100 мг, 0,21 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,85 и 8,49 (2т, $J=5,6$ Гц, 1Н), 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,76-7,66 (м, 1Н), 7,62-7,47 (м, 2Н), 7,47-7,33 (м, 3Н), 7,29-7,09 (м, 2Н), 5,56 и 5,47 (2с, 2Н), 4,46 и 4,34 (2д, $J=5,4$ Гц, 2Н), 4,23 и 3,94 (2с, 2Н), 3,52-3,39 (м, 1Н), 3,30-3,15 (м, 1Н), 1,66-1,37 (м, 2Н), 1,37-1,15 (м, 1Н), 0,93 и 0,80 (2д, $J=6,4$ Гц, 6Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -120,92, -121,31;

МС (ES+): 473,4 (M+1); (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 3:2).

Схема 30



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(неопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (30b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(неопентиламино)ацетамида (30a).

Реакция 2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (16с) (300 мг, 1,39 ммоль) с триметилацетальдегидом (131 мг, 1,523 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 24 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(неопентиламино)ацетамид (30a) (200 мг, 0,7 ммоль, выход 50%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,55 (д, $J=5,5$ Гц, 1Н), 7,79 (т, $J=7,5$ Гц, 1Н), 7,60 (т, $J=7,1$ Гц, 1Н), 7,50 (т, $J=7,8$ Гц, 1Н), 4,69 (д, $J=5,9$ Гц, 2Н), 3,44 (с, 2Н), 2,90-2,74 (м, 2Н), 2,41 (с, 1Н), 1,16 (д, $J=2,9$ Гц, 9Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,08;

МС (ES+): 287,4 (M+1); (ES-) 285,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(неопентил)амино)-2-

оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (30b).

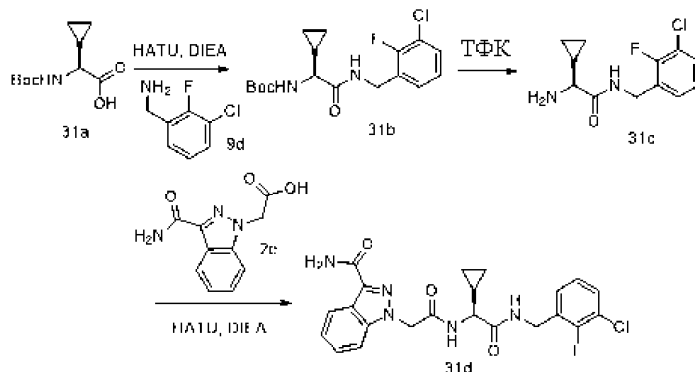
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(неопентиламино)ацетамида (30a) (130 мг, 0,45 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (109 мг, 0,5 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(неопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (30b) (100 мг, 0,21 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,83 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,81-7,58 (м, 1H), 7,57-7,46 (м, 2H), 7,46-7,31 (м, 3H), 7,30-7,15 (м, 2H), 5,61-5,37 (м, 2H), 4,47 (д, $J=5,4$ Гц, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,04 (с, 2H), 1,14-0,71 (м, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -120,96;

МС (ES+): 488,5 (M+1); (ES-): 486,5 (M-1).

Схема 31



Получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (31d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)карбамата (31b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилуксусной кислоты (31a) (232 мг, 1,08 ммоль), получали в соответствии с методом, указанным Hendricks, Robert Than et al.; в опубликованной заявке на патент США, 2011/0230462) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (172 мг, 1,08 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)карбамат (31b), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES-): 391,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-циклопропилацетамида (31c).

Реакция (S)-трет-бутил-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)карбамата (31b) (378 мг, 1,06 ммоль) из указанной выше стадии-1 с ТФК (1,5 мл, 19,07 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-циклопропилацетамид (31c), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 257,3 (M+1).

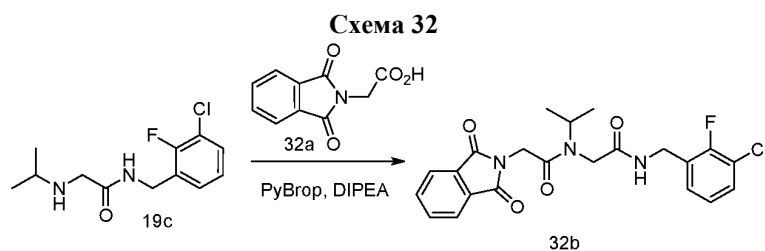
Стадия 3: получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (31d).

Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-циклопропилацетамида (31c) (272 мг, 1,06 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (279 мг, 1,27 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 ; от 0 до 30%] (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-циклопропил-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (31d) (21 мг, 0,046 ммоль, выход 4%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,80 (д, $J=7,8$ Гц, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,62 (т, $J=5,8$ Гц, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,17 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,81-7,60 (м, 2H), 7,54-7,36 (м, 3H), 7,32-7,20 (м, 2H), 7,14 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,49-4,24 (м, 2H), 3,77 (т, $J=8,1$ Гц, 1H), 1,17-1,00 (м, 1H), 0,59-0,41 (м, 3H), 0,37-0,22 (м, 1H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,16;

МС (ES+): 480,5 (M+Na); (ES-): 456,4 (M-1), 492,4 (M+Cl).



Получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-N-изопропилацетамида (32b).

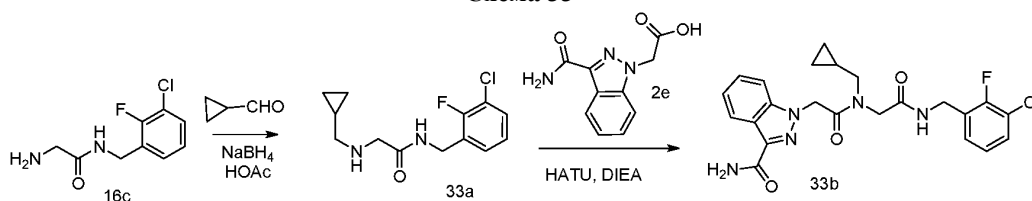
К раствору N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (195 мг, 0,75 ммоль), N-этил-N-изопропилпропан-2-амин (0,66 мл, 3,77 ммоль), 2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)уксусной кислоты (32а) (186 мг, 0,9 ммоль), в ДМФА (6 мл) прибавили бром-трис-пирролидинофосфоний-гексафторфосфат (PyBrop, 422 мг, 0,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 14 ч. Реакционную смесь разбавили насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органические слои смешали, сушили, фильтровали и выпарили досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl₃ 0-100%] с получением N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)-N-изопропилацетамида (32b) (103 мг, 0,23 ммоль, выход 31%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 и 8,34 (2т, J=5,9 Гц, 1H), 7,97-7,82 (м, 4H), 7,55-7,33 (м, 2H), 7,28-7,06 (м, 1H), 4,64-4,17 (м, 5H), 4,13 и 3,81 (2с, 2H), 1,20 и 0,96 (2д, J=6,6 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,07, -121,49 (на основании ЯМР соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров ~в соотношении 1:1);

МС (ES+): 446,5 (M+1), 468,4 (M+Na); (ES-) 444,5 (M-1); Рассчитанный элементный анализ для C₂₂H₂₁ClFN₃O₄: C, 59,26; H, 4,75; N, 9,42; Найдено: C, 58,86; H, 4,84; N, 9,36.

Схема 33



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропилметил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (33b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((циклопропилметил)амино)ацетамида (33а).

Реакция 2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (16с) (250 мг, 1,15 ммоль) с циклопропанкарбальдегид (89 мг, 1,27 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 24 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((циклопропилметил)амино)ацетамид (33а) (190 мг, выход 38%);

МС (ES+): 271,3 (M+1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропилметил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (33b).

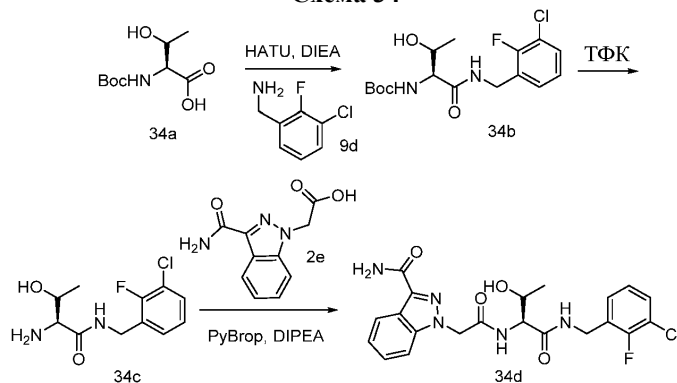
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((циклопропилметил)амино)ацетамида (33а) (190 мг, 0,7 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (2е) (169 мг, 0,77 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропилметил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (33b) (41 мг, 0,087 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,96-8,39 (м, 1H), 8,18 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,87-7,66 (м, 1H), 7,62-7,03 (м, 7H), 5,54 (2с, 2H), 4,57-3,98 (м, 4H), 3,46-3,39 (м, 1H), 3,22-2,99 (м, 1H), 1,22-0,69 (м, 1H), 0,62-0,04 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -120,74, 121,14;

МС (ES+): 472,5 (M+1), 494,5 (M+Na); 470,6 (M-1).

Схема 34



Получение 1-(2-(((2с,3R)-1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (34d).

Стадия 1: получение трет-бутил-((2с,3R)-1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата (34b).

Реакция (2с,3R)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-гидроксибутановой кислоты (34а) (481 мг, 2,19 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (350 мг, 2,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-((2с,3R)-1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)карбамат (34b), который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: получение (2с,3R)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-гидроксибутанамида (34с).

Реакция трет-бутил-((2с,3R)-1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)карбамата (34b) (791 мг, 2,19 ммоль) из указанной выше стадии-1 с ТФК (3,04 мл, 39,5 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль (2с, 3R)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-гидроксибутанамида (34с), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3: получение 1-(2-(((2с,3R)-1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (34d).

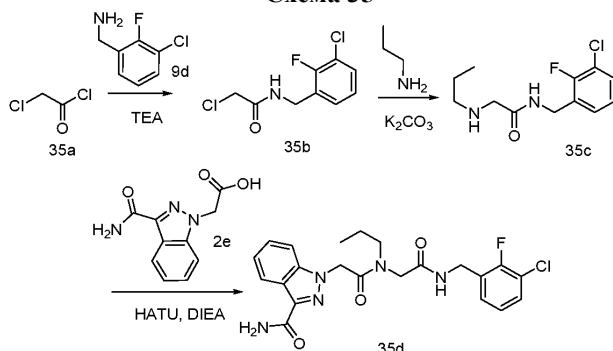
Реакция ТФК соли (2с,3R)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)-3-гидроксибутанамида (34с) (680 мг, 2,61 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (572 мг, 2,61 ммоль) по методике, приведенной на схеме 32 дала после обработки реакционной смеси 1-(2-(((2с,3R)-1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-3-гидрокси-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (34d) (28 мг, 0,061 ммоль, выход 2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (т, J=5, 8 Гц, 1H, обменивающийся с D₂O), 8,39 (д, J=8,3 Гц, 1H, обменивающийся с D₂O), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 7,62 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52-7,36 (м, 3H), 7,34-7,22 (м, 2H), 7,18-7,05 (м, 1H), 5,36 (с, 2H), 5,07 (д, J=4,7 Гц, 1H, обменивающийся с D₂O), 4,37 (т, J=4,7 Гц, 2H), 4,20 (дд, J=8,3, 3,9 Гц, 1H), 4,13-4,02 (м, 1H), 1,07 (д, J=6,2 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,36;

МС (ES⁺): 484,5 (M+Na); (ES⁻) 460,5 (M-1), 496,4 (M+Cl).

Схема 35



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (35d).

Стадия 1: получение 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b).

К раствору 2-хлорацетилхлорида (35а) (1,04 г, 9,21 ммоль) и триэтиламина (1,93 мл, 13,81 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C прибавили (3-хлор-2-фторфенил)метанамин (9d) (1,47 г, 9,21 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, погасили водой (20 мл) и экстрагировали ДХМ (3×20 мл). Органические слои смешали, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме

досуха. Полученный остаток очищали хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 40%] с получением 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (1,2 г, 5,08 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,81 (т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,50 (тд, $J=7,8$, 1,8 Гц, 1H), 7,35-7,26 (м, 1H), 7,25-7,15 (м, 1H), 4,37 (д, $J=5$, 8 Гц, 2H), 4,13 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,08;

МС (ES+) 236,2 (M+1); 234,1 (M-2).

Стадия 2: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пропиламино)ацетамида (35с).

К раствору 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (600 мг, 2,54 ммоль) в CH_3CN (10 мл) прибавили пропан-1-амин (300 мг, 5,08 ммоль), K_2CO_3 (878 мг, 6,35 ммоль) и нагревали при 60°C в течение 5 ч. Неорганическое твердое вещество удалили фильтрованием и фильтрат концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток очищали хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] с получением N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пропиламино)ацетамида (35с) (468 мг, 1,81 ммоль, выход 71%) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,53-7,39 (м, 1H), 7,34-7,22 (м, 1H), 7,22-7,11 (м, 1H), 4,37 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,12 (с, 2H), 2,41 (т, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,16 (с, 1H), 1,50-1,29 (м, 2H), 0,84 (т, $J=7,4$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,68;

МС (ES+) 259,4 (M+1); 257,3 (M-1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (35d).

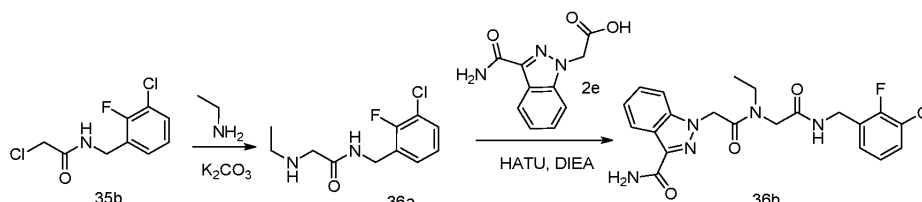
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пропиламино)ацетамида (35с) (130 мг, 0,50 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (121 мг, 0,55 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (35d) (155 мг, 0,34 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,84 и 8,48 (2т, $J=5$, 8 Гц, 1H), 8,23-8,13 (м, 1H), 7,71 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,61-7,03 (м, 7H), 5,56 и 5,47 (2с, 2H), 4,46 и 4,33 (2д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,24 и 3,95 (2с, 2H), 3,49-3,38 (м, 1H), 3,25-3,13 (м, 1H), 1,53 (м, 2H), 0,93 и 0,77 (2т, $J=7,3$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,25, 121,63;

МС (ES+) 482,5 (M+Na); 458,4 (M-1).

Схема 36



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(этил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (36b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(этиламино)ацетамида (36a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (600 мг, 2,54 ммоль) с этанамин гидрохлоридом (415 мг, 5,08 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(этиламино)ацетамид (36a) (494 мг, 2,02 ммоль, выход 79%) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (т, $J=5$, 8 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,23-7,13 (м, 1H), 4,37 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,14 (с, 2H), 2,50 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,25 (с, 1H), 1,00 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,72;

МС (ES+) 245,3 (M+1); 243,2 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(этил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (36b).

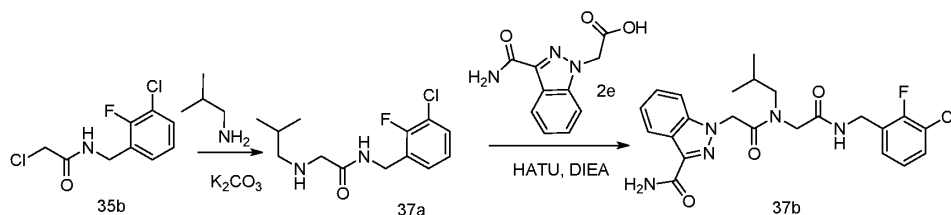
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(этиламино)ацетамида (36a) (174 мг, 0,71 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (171 мг, 0,78 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(этил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (36b) (69 мг, 0,156 ммоль, выход 22%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,85 и 8,49 (2т, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,62-7,09 (м, 7H), 5,57 и 5,45 (2с, 2H), 4,46 и 4,34 (2д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,24 и 3,95 (2с, 2H), 3,56-3,24 (м, 2H), 1,23 и 0,97 (2т, $J=7,1$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,28, 121,65; МС (ES+) 468,5 (M+Na); 444,5 (M-1); [на основании

ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 37



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (37b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изобутиламино)ацетамида (37a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (200 мг, 0,85 ммоль) с изобутиламин (124 мг, 1,7 ммоль), по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изобутиламино)ацетамид (37a) (50 мг, 0,18 ммоль, выход 22%) в виде желтого масла; МС (ES+): 273,4 (M+1); (ES-) 271,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (37b).

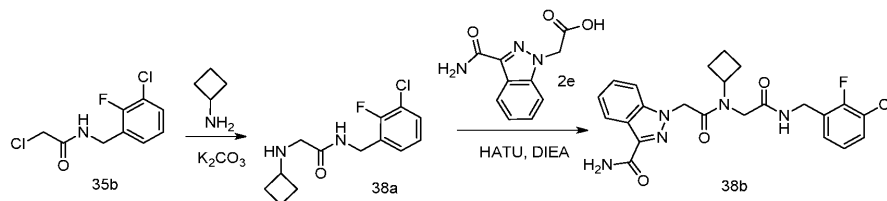
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изобутиламино)ацетамида (37a) (54 мг, 0,2 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (48 мг, 0,22 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] дала 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (37b) (48 мг, 0,1 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,84 и 8,48 (2т, $J=5,6$ Гц, 1H), 8,18 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,78-7,65 (м, 1H), 7,59-7,00 (м, 7H), 5,54 и 5,50 (2с, 2H), 4,53-3,86 (м, 4H), 3,34-2,97 (м, 2H), 2,10-1,65 (м, 1H), 0,99 и 0,79 (2д, $J=6$, 6 Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,22, 121,64;

МС (ES+): 474,5 (M+1); (ES-): 472,4 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 3:2].

Схема 38



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (38b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклобутиламино)ацетамида (38a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (530 мг, 2,25 ммоль) с циклобутанамин (319 мг, 4,49 ммоль), по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклобутиламино)ацетамид (38a) (523 мг, 1,93 ммоль, выход 86%) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,33 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,52-7,39 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 4,34 (д, $J=6$, 0 Гц, 2H), 3,18-3,07 (м, 1H), 3,05 (с, 2H), 2,37 (с, 1H), 2,11-1,96 (м, 2H), 1,75-1,44 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,68;

МС (ES+): 271,4 (M+1); (ES-): 269,3 (M-1);

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (38b).

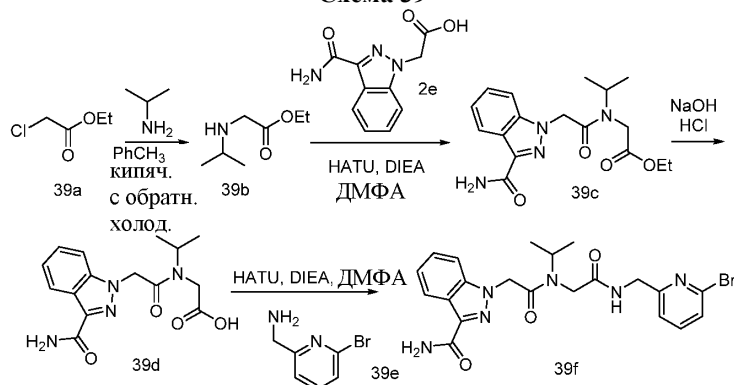
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклобутиламино)ацетамида (38a) (210 мг, 0,78 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (187 мг, 0,85 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (38b) (298 мг, 0,63 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,87 и 8,43 (2т, $J=5$, 8 Гц, 1H), 8,18 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62-7,02 (м, 7H), 5,56 и 5,42 (с, 2H), 4,75-4,50 (м, 1H), 4,49-4,02 (м, 4H), 2,30-2,09 (м, 2H), 2,03-1,86 (м, 2H), 1,74-1,46 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,23, 121,61;

МС (ES+): 494,5 (M+Na); ES(-): 470,4 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 2:3].

Схема 39



Получение 1-(2-(((6-бромпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (39f).

Стадия 1: получение этил-2-(изопропиламино)ацетата (39b) Перемешиваемый раствор пропан-2-амина (22,94 мл, 269 ммоль) и этил-2-хлорацетата (39a) (19,21 мл, 180 ммоль) в толуоле (200 мл) нагревали при кипячении в течение 2 ч, охлаждали до комнатной температуры, разбавили насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл) и экстрагировали EtOAc (2×300 мл). Органические слои смешали, сушили, фильтровали и выпарили досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 80 г, элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0-30%] с получением этил-2-(изопропиламино)ацетата (39b) (18,78 г, 129 ммоль, выход 72%) в виде желтого полутвердого вещества;

МС (ES+): 146,2 (M+1); (ES-) 180,1 (M+Cl).

Стадия 2: получение этил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетида)ацетата (39c).

Реакция этил-2-(изопропиламино)ацетата (39b) (4,42 г, 30,4 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (4,00 г, 18,25 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси этил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетида)ацетат (39c) в виде темно-желтого масла, которое было использовано в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3: получение 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетида)уксусной кислоты (39d).

К раствору этил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетида)ацетата (39c) (3,00 г, 8,66 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) при комнатной температуре прибавили гидроксид натрия (0,762 г, 19,05 ммоль) в 30 мл H_2O и перемешивали в течение ночи. Ацетонитрил удалили выпариванием в вакууме и водный слой подщелочили 1 N NaOH, промыли эфиром. Основной водный слой подкислили ледяной 1 N HCl и полученное твердое вещество собрали фильтрованием, сушили в вакууме с получением 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетида)уксусной кислоты (39d) (1,53 г, 4,81 ммоль, выход 55,5%) в виде желтого твердого вещества;

МС (ES+): 341,4 (M+Na); (ES-) 317,4 (M-1).

Стадия 4: получение 1-(2-(((6-бромпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (39f).

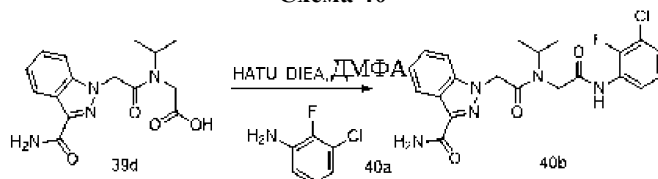
Реакция 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетида)уксусной кислоты (39d) (0,15 г, 0,47 ммоль) с (6-бромпиридин-2-ил)метанамин (39e) (0,115 г, 0,613 ммоль), по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 24 г, элюируя MeOH в CHCl_3 0-100%] 1-(2-(((6-бромпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (39f) (65 мг, 0,13 ммоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое на основании данных ЯМР анализа представляло собой смесь ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 и 8,46 (2т, J=6,1 Гц, 1H), 8,23-8,12 (м, 1H), 7,78-7,18 (м, 8H), 5,59 и 5,46 (2с, 2H), 4,63-4,50 (м, 1H), 4,46 (д, J=5,7 Гц) и 4,31 (д, J=6,1 Гц) (2д, 2H), 4,25 и 3,85 (2с, 2H), 1,25 (д, J=6,2 Гц) и 1,02 (дд, J=6,8, 2,0 Гц) (д и дд, 6H);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 /D $_2$ O) δ 8,17-8,09 (м, 1H), 7,69 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,61-7,33 (м, 4H), 7,31-7,16 (м, 1H), 5,57 (с) и 5,42 (с) (2с, 2H), 4,59-4,46 (м, 1H), 4,43 (с) и 4,29 (2с, 2H), 4,19 (с, 1H), 1,22 (д, J=6,4 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

МС (ES+): 487,5, 489,5 (M+2), 509,5, 511,5 (M+Na); (ES-): 485,4, 487,5 (M-1), 521,4, 523,4 (M+Cl).

Схема 40



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (40b).

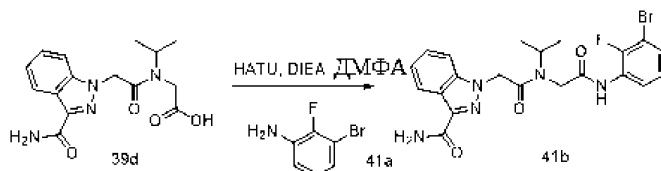
Реакция 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетидамо)уксусной кислоты (39d) (0,15 г, 0,47 ммоль) с 3-хлор-2-фторанилином (40a) (0,089 г, 0,613 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 24 г, элюируя MeOH в CHCl₃, 0-30%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (40b) (51 мг, 0,11 ммоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,34 и 9,86 (2с, 1H), 8,29-8,10 (м, 1H), 8,02-7,51 (м, 3H), 7,51-7,06 (м, 5H), 5,63 и 5,48 (с, 2H), 4,79-3,92 (м, 3H), 1,26 (д, J=6,6 Гц) и 1,06 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,60; (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров соотношением 2:3);

МС (ES+): 446,5 (M+1); МС (ES-): 444,4 (M-1), 480,4 (M+Cl).

Схема 41



Получение 1-(2-((2-((3-бром-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (41b).

Реакция 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетидамо)уксусной кислоты (39d) (0,15 г, 0,47 ммоль) с 3-бром-2-фторанилином (41a) (90 мг, 0,47 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 24 г, элюируя MeOH в CHCl₃, от 0-100%] 1-(2-((2-((3-бром-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (41b) (48 мг, 0,1 ммоль, выход 21%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

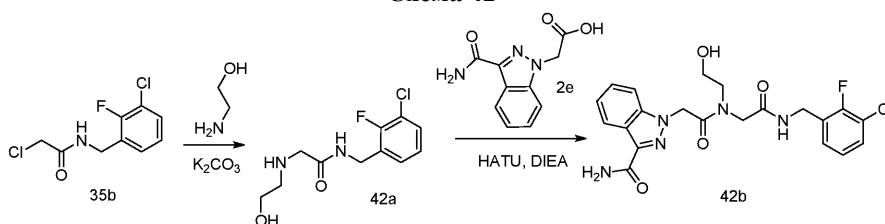
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,34 и 9,85 (2с, 1H), 8,28-7,02 (м, 9H), 5,63 и 5,49 (2с, 2H), 4,83-3,91 (м, 3H), 1,26 (д, J=6,5 Гц) и 1,06 (д, J=6,9 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -118,22 (д, J=3,7 Гц); (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 2:3);

МС (ES+): 490,4, 492,5 (M+2);

МС (ES-): 488,3, 490,3 (M-2).

Схема 42



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (42b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)ацетида (42a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с 2-аминоэтанолом (259 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)ацетид (42a) (402 мг, 1,54 ммоль, выход 73%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,23-7,11 (м, 1H), 4,54 (с, 1H), 4,36 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,52-3,40 (м, 2H), 3,16 (с, 3H), 2,55 (т, J=5,6 Гц, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,53 (пик ТФК), -121,72;

МС (ES+): 261,3 (M+1), 283,3 (M+Na); (ES-): 259,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (42b).

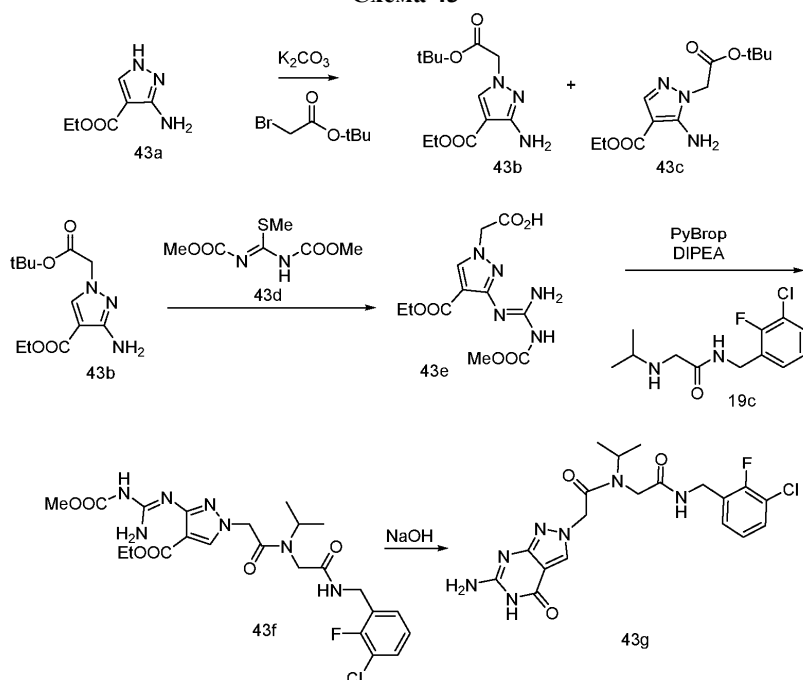
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидроксиэтил)амино)ацетамида (42a) (210 мг, 0,81 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (194 мг, 0,89 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (42b) (128 мг, 0,28 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 и 8,57 (2т, J=5,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 1H), 7,60-7,00 (м, 7H), 5,66 и 5,43 (2с, 2H), 5,24 и 4,762 (2т, J=5,1 Гц, 1H), 4,49-4,32 (м, 2H), 4,00 (с, 1H), 3,72-3,55 (м, 3H), 3,51-3,39 (м, 1H), 3,34-3,26 (м, 1H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,33, 121,63;

МС (ES⁻): 460,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 2:5].

Схема 43



Получение 2-(6-амино-4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (43g).

Стадия 1: получение этил-3-амино-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (43c).

К раствору этил-3-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (43a) (5 г, 31,6 ммоль) и трет-бутил-2-бромацетата (5,60 мл, 37,9 ммоль) в ДМФА (20 мл) прибавили карбонат калия (6,55 г, 47,4 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавили EtOAc (200 мл), промывали водой (2×100 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии на силикагеле, элюируя смесь гексанов/EtOAc (от 1:0 до 2:1) с получением этил-3-амино-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (43b) (1,16 г, 14%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,93 (с, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,69 (с, 2H), 4,17 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,42 (с, 9H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ES⁺): 270,4 (M+1) и 292,4 (M+Na); и этил-5-амино-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (43c) (1,56 г, 18%) в виде коричневой смолы.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,45 (с, 1H), 6,38 (с, 2H), 4,70 (с, 2H), 4,16 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,41 (с, 9H), 1,24 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ES⁻): 268,3 (M-1) и 304,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение (E)-2-(3-(амино(метоксикарбониламино)метиленамино)-4-(этоксикарбонил)-1H-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (43e).

Смесь этил-3-амино-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (43b) (571 мг, 2,12 ммоль) и метилового эфира (Z)-(метоксикарбониламино)(метилтио)метиленаминоуксусной кислоты (43d) (646 мг) в уксусной кислоте (5 мл) нагревали при перемешивании при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры и растирали с CHCl_3 с последующим фильтрованием, промыванием CHCl_3 , и сушкой в вакууме с получением (E)-2-(3-

(амино(метоксикарбониламино)метиленамино)-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (43e) (290 мг, 44%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,81 (уш. с., 1H), 8,34 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 4,97 (с, 2H), 4,28 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,54 (с, 3H), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ES+): 314 (M+1),

Стадия 3: получение (E)-этил-3-(амино(метоксикарбониламино)метиленамино)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (43f).

Реакция (E)-2-(3-(амино(метоксикарбониламино)метиленамино)-4-(этоксикарбонил)-1Н-пиразол-1-ил)уксусной кислоты (43e) (80 мг, 0,26 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (79 мг, 0,306 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2 после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле, элюируя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (от 1:0 до 19:1) дала (E)-этил-3-(амино(метоксикарбониламино)метиленамино)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилат (43f) (64 мг, 45%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР ((300 МГц, ДМСО- d_6) (в виде смеси двух ротационных изомеров): δ 11,60 (с, 1H), 8,75 и 8,33 (2т, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,06 (д, J=13,5 Гц, 1H), 7,59-7,05 (м, 3H), 5,25 и 5,05 (2с, 2H), 4,64-4,50 и 4,17-3,98 (2м, 1H), 4,46-4,22 (м, 4H), 4,07 и 3,83 (2с, 2H), 3,54 (с, 3H), 1,35-0,92 (м, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,28, -121,69;

МС (ES+): 554,6 (M+1) и 556,6 (M+3);

МС (ES-): 588,6 и 590,6 (M+Cl).

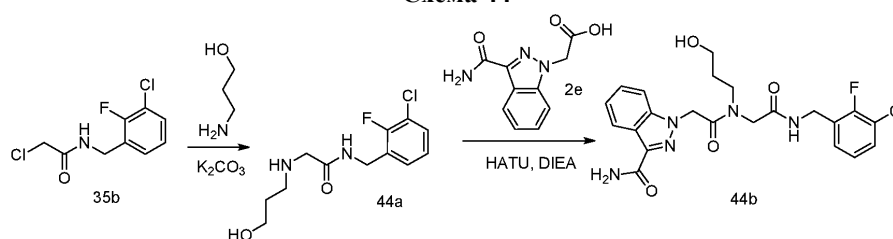
Стадия 4: получение 2-(6-амино-4-оксо-4,5-дигидро-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (43g).

К раствору (E)-этил-3-(амино(метоксикарбониламино)метиленамино)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-пиразол-4-карбоксилата (43f) (54 мг, 0,097 ммоль) в MeOH (8 мл) прибавили 1 N водный гидроксид натрия (0,49 мл, 0,98 ммоль) и кипятили в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры концентрировали в вакууме для удаления MeOH, разбавили водой (10 мл) и подкислили 4 N HCl. Полученный осадок собрали фильтрованием, сушили в вакууме с получением 2-(6-амино-4-оксо-4,5-дигидро-2Н-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (43д) (15 мг, 34%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,35 и 10,33 (2с, 1H), 8,74 и 8,36 (2т, 1H), 8,14 и 8,13 (2с, 1H), 7,60-7,07 (м, 3H), 6,20 (уш. с., 2H), 5,21 и 5,03 (2с, 2H), 4,41 (д, J=5,6 Гц) и 4,33 (д, J=5,7 Гц) (2д, 2H), 4,64-4,48 и 4,21-4,05 (2м, 1H), 4,10 и 3,83 (2с, 2H), 1,15 (д, J=6,4 Гц) и 0,97 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,35, -121,73. МС (ES+): 450,5 (M+1).

Схема 44



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-гидроксипропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (44b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-гидроксипропил)амино)ацетамида (44a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с 2-аминоэтанолом (318 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-гидроксипропил)амино)ацетамид (44a) (494 мг, 2,02 ммоль, выход 73%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,19 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 4,37 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,14 (с, 1H), 3,45 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,18 (с, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,56-2,52 (м, 1H), 1,61-1,49 (м, 2H);

МС (ES+) 275,4 (M+1); МС (ES $^-$), 273,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-гидроксипропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (44b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-гидроксипропил)амино)ацетамида (44a) (120 мг, 0,44 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (105 мг, 0,48 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((3-хлор-2-

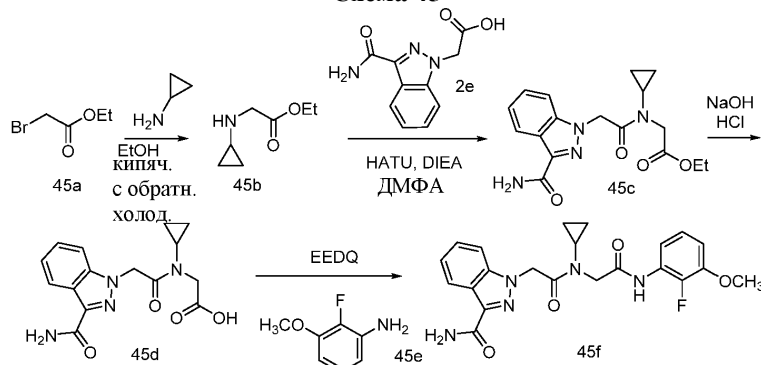
фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-гидроксипропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (44b) (59 мг, 0,12 ммоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,86 (т, J=5,5 Гц) и 8,51 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,60-7,06 (м, 7H), 5,63 и 5,45 (2с, 2H), 4,82-4,29 (м, 3H), 4,26 и 3,94 (2с, 2H), 3,65-3,48 (м, 2H), 3,35-3,23 (м, 2H), 1,89-1,46 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,30, 121,64;

МС (ES⁺) 476,5 (M+1); МС (ES⁻), 510,5 (M+Cl); ВЭЖХ, Rt 4,005 мин, 93,5338% [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 2:5].

Схема 45



Получение 1-(2-(циклопропил(2-((2-фтор-3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (45f).

Стадия 1: получение этил-2-(циклопропиламино)ацетата (45b) Реакция этил-2-бромацетата (45a) (10 г, 59,9 ммоль) с циклопропиламином (16,88 мл, 240 ммоль) в этаноле (80 мл) при комнатной температуре по методике, приведенной для стадии 1 схемы 39 дала после обработки реакционной смеси этил-2-(циклопропиламино)ацетат (45b) (7,2 г, 50,3 ммоль, выход 84%) в виде светло-оранжевой жидкости;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,09 (к, J=7,1 Гц, 2H), 3,30 (с, 2H), 2,60 (с, 1H), 2,23-2,09 (м, 1H), 1,19 (т, J=7,1 Гц, 3H), 0,37-0,28 (м, 2H), 0,24-0,17 (м, 2H);

МС (ES⁺) 144,2 (M+1).

Стадия 2: получение этил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетида)ацетата (45c).

Реакция этил-2-(циклопропиламино)ацетата (45b) (1,57 г, 10,95 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (2 г, 9,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси этил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетида)ацетат (45c) (2 г, 5,81 ммоль, выход 64%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,22-8,14 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,47-7,35 (м, 2H), 7,26 (дд, J=7,9, 6,9, 0,9 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,16-3,99 (м, 4H), 3,15-3,02 (м, 1H), 1,31-1,21 (м, 2H), 1,17 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,03-0,88 (м, 2H);

МС (ES⁺): 345,5 (M+1), 367,4 (M+Na), МС (ES⁻): 379,5 (M+Cl).

Стадия 3: получение 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетида)уксусной кислотой (45d)

Гидролиз эфира этил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетида)ацетата (45c) (1,8 г, 5,23 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 39 дал после обработки реакционной смеси 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетида)уксусную кислоту (45d) (1,5 г, 4,74 ммоль, выход 91%) в виде светло-оранжевой пены;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,76 (с, 1H), 8,18 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,64 (дт, J=8,6, 0,9 Гц, 1H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,26 (дд, J=8,0, 6,8, 0,9 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,12-2,99 (м, 1H), 1,06-0,86 (м, 4H).

Стадия 4: получение 1-(2-(циклопропил(2-((2-фтор-3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (45f).

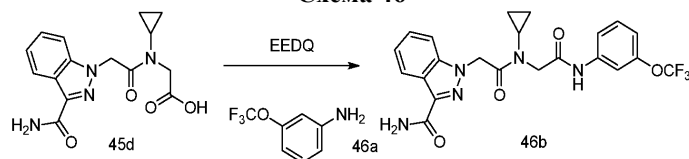
Реакция 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетида)уксусной кислоты (45d) (0,12 г, 0,38 ммоль) с 2-фтор-3-метоксианилином (0,054 г, 0,379 ммоль) (45e) (54 мг, 0,379 ммоль), по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 12 г, элюируя MeOH/EtOAc (9:1) в гексане 0-100%] 1-(2-(циклопропил(2-((2-фтор-3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (45f) (70 мг, 0,159 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,83 (с, 1H), 8,18 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,59-7,34 (м, 3H), 7,32-7,20 (м, 1H), 7,06 (тд, J=8,3, 1,8 Гц, 1H), 6,98-6,86 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,11 (с, 1H), 1,05-0,91 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -147,62;

МС (ES+): 440,5 (M+1), 462,5 (M+Na), МС (ES-): 438,5 (M-1).

Схема 46



Получение 1-(2-(циклопропил(2-оксо-2-((3-(трифторметокси)фенил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (46b).

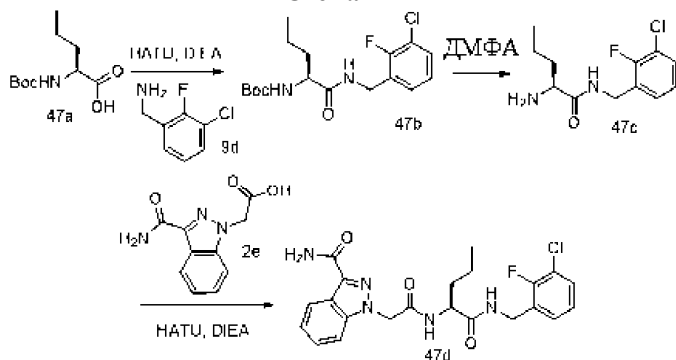
Реакция 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетида)уксусной кислоты (45d) (0,12 г, 0,38 ммоль) с 23-(трифторметокси)анилином (46a) (67 мг, 0,379 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 12 г, элюируя MeOH/EtOAc (9:1) в гексане 0-100%] 1-(2-(циклопропил(2-оксо-2-((3-(трифторметокси)фенил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (46b) (65 мг, 0,137 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,38 (с, 1H), 8,22-8,12 (м, 1H), 7,80-7,71 (м, 2H), 7,70-7,61 (м, 1H), 7,52-7,33 (м, 4H), 7,30-7,20 (м, 1H), 7,09-6,95 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,18-3,06 (м, 1H), 1,11-0,89 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -56,72;

МС (ES+): 476,5 (M+1), 498,5 (M+Na), МС (ES-): 474,5 (M-1).

Схема 47



Получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (47d).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (47b).

Реакция (S)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)пентановой кислоты (47a) (412 мг, 1,9 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (252 мг, 1,58 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-трет-бутил(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамат (47b), который использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ES+): 381,45 (M+Na); (ES-): 393,34 (M+Cl).

Стадия 2: получение (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)пентанамид (47c).

Реакция (S)-трет-бутил(1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопентан-2-ил)карбамата (47b) (567 мг, 1,58 ммоль) с ТФК (2,19 мл, 28,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)пентанамид (47c), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 259,4 (M+1).

Стадия 3: получение (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (47d).

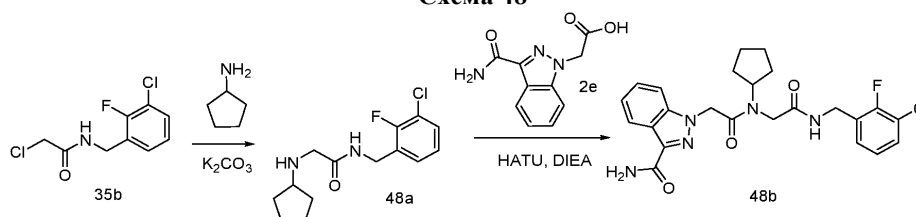
Реакция ТФК соли (S)-2-амино-N-(3-хлор-2-фторбензил)пентанамид (47c) (409 мг, 1,58 ммоль) из стадии-2, указанной выше, с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (416 мг, 1,9 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl_3 от 0 до 50%] (S)-1-(2-((1-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-1-оксопентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (47d) (12 мг, 0,026 ммоль, выход 2%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,59 (д, J=7,9 Гц, 1H), 8,17 (дт, J=8,2, 1,1 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,66-7,59 (м, 1H), 7,53-7,37 (м, 3H), 7,31-7,21 (м, 2H), 7,19-7,09 (м, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,38-4,20 (м, 3H), 1,66-1,53 (м, 2H), 1,33-1,26 (м, 2H), 0,86 (т, J=7,4 Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,48;

МС (ES⁺): 460,47 (M+1), 482,5 (M+Na); (ES⁻): 458,40 (M-1), 494,41 (M+Cl).

Схема 48



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (48b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопентиламино)ацетамида (48a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с циклопентиламином (216 мг, 2,54 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопентиламино)ацетамид (48a) в виде бесцветного масла, которое использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 285,4 (M+1); МС (ES⁻): 283,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (48b).

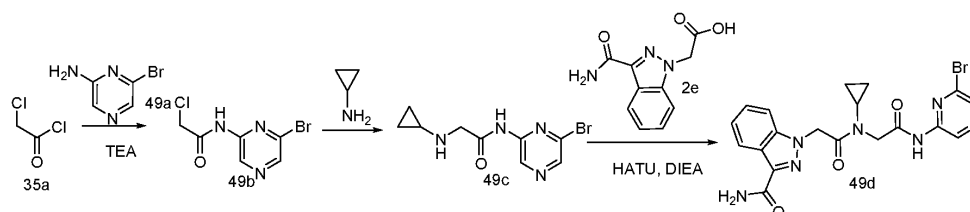
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопентиламино)ацетамида (48a) (240 мг, 0,84 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (203 мг, 0,93 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (48b) (315 мг, 0,65 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (т, J=5,6 Гц) и 8,40 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,64-7,00 (м, 7H), 5,63 и 5,45 (2с, 2H), 4,67-4,24 (м, 3H), 4,19 и 3,82 (2с, 2H), 2,06-1,84 (м, 1H), 1,75-1,28 (м, 7H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,17, 121,71;

МС (ES⁺) 486,6 (M+1); МС (ES⁻), 484,4 (M-1); ВЭЖХ, Rt 7,134 мин, 96,7156% [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 49



Получение 1-(2-((2-((6-бромпиразин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (49d).

Стадия 1: получение N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-хлорацетамида (49b).

Реакция 2-хлорацетилхлорида (35a) (0,24 мл, 3 ммоль) с 6-бромпиразин-2-амином (49a) (350 мг, 2,01 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-хлорацетамид (49b) (45 мг, 1,8 ммоль, выход 89%) в виде темно-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,51 (с, 1H), 9,28 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,60 (д, J=0,6 Гц, 1H), 4,39 (с, 2H);

МС (ES⁺): 250,2, 252,2 (M, M+2), МС (ES⁻): 248,1, 250,1 (M-2, M).

Стадия 2: получение N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (49c).

Реакция N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-хлорацетамида (49b) (480 мг, 1,92 ммоль) с циклопропиламином (0,34 мл, 4,79 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 100%] N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамид (49c) (33 мг, 1,22 ммоль, выход 64%) в виде оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,33 (с, 1H), 8,55 (с, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,43 (с, 2H), 2,24-2,10 (м, 1H), 0,41-0,30 (м, 2H), 0,29-0,18 (м, 2H);

МС (ES⁻): 269,2, 271,2 (M-2, M).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((6-бромпиразин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (49d).

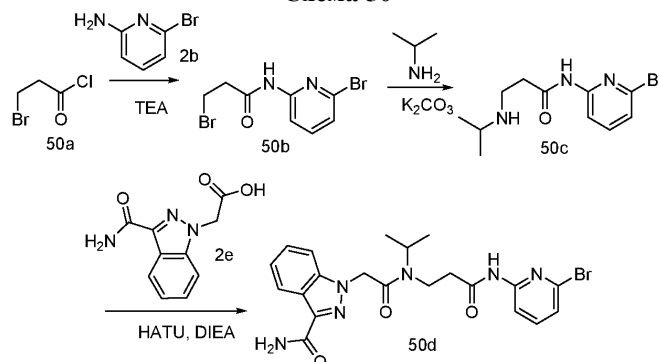
Реакция N-(6-бромпиразин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (49c) (90 мг, 0,33 ммоль) с 2-(3-

карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (73 мг, 0,33 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (49d) (110 мг, 0,23 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,17 (д, $J=8,2$, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,69-7,64 (м, 1H), 7,50-7,34 (м, 2H), 7,25 (д, $J=7,9$, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,20-3,06 (м, 1H), 1,14-0,84 (м, 4H);

МС (ES+): 472,4, 474,5 (M+1, M+3), МС (ES-): 470,4, 472,4.

Схема 50



Получение 1-(2-((3-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-оксопропил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (50d).

Стадия 1: получение 3-бром-N-(6-бромпиридин-2-ил)пропанамида (50b).

Реакция 3-бромпропаноилхлорида (50a) (1 г, 5,83 ммоль) с 6-бромпиридин-2-амином (2b) (1,01 г, 5,83 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 35 после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 40%] дала 3-бром-N-(6-бромпиридин-2-ил)пропанамида (50b) (1,26 г, 4,09 ммоль, выход 70,1%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 307,2 (M+1).

Стадия 2: получение N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-(изопропиламино)пропанамида (50c).

Реакция 3-бром-N-(6-бромпиридин-2-ил)пропанамида (50b) (520 мг, 1,69 ммоль) с пропан-2-амином (299 мг, 5,07 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-(изопропиламино)пропанамида (50c) (321 мг, 1,12 ммоль, выход 66%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+): 286,3 (M+1); МС (ES-): 284,3 (M-1).

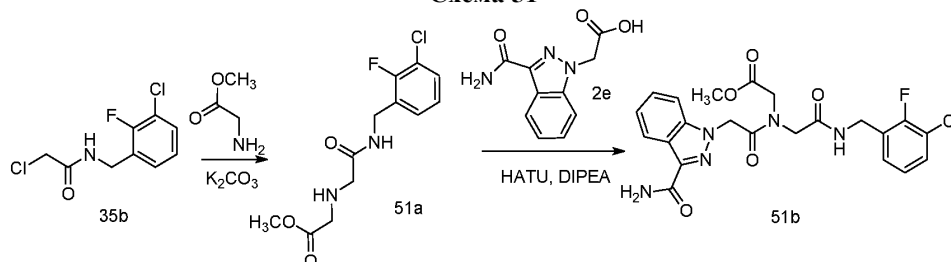
Стадия 3: получение 1-(2-((3-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-оксопропил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (50d).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-3-(изопропиламино)пропанамида (50c) (230 мг, 0,8 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (194 мг, 0,88 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя SМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 1-(2-((3-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-3-оксопропил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (50d) (325 мг, 0,67 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,06 и 10,82 (2с, 1H), 8,28-7,99 (м, 2H), 7,86-7,54 (м, 3H), 7,49-7,20 (м, 4H), 5,60 и 5,55 (2с, 2H), 4,41-4,12 (м, 1H), 3,71 (т, $J=7,1$ Гц) и 3,48-3,40 (м) (т и м, 2H), 2,90 (т, $J=7,1$ Гц) и 2,63-2,60 (м) (т и м, 2H), 1,25 (д, $J=6,5$ Гц) и 1,15 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

МС (ES+): 487,4 (M+1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 4:5].

Схема 51



Получение метил-2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-

оксоэтил)ацетида)ацетата (51b).

Стадия 1: получение метил-2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)ацетата (51a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с метил-2-аминоацетатом (266 мг, 2,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] метил-2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)ацетат (51a) (293 мг, 1,02 ммоль, выход 48%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+) 311,3 (M+Na).

Стадия 2: получение 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)ацетата (51b).

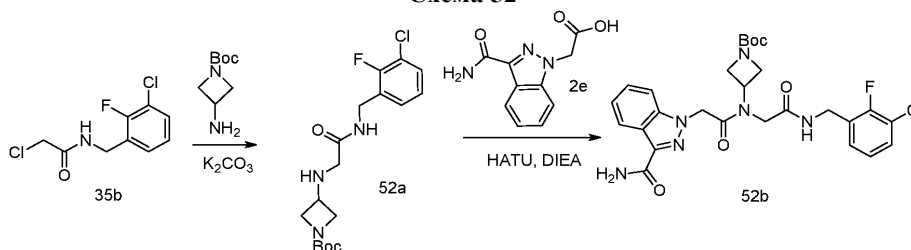
Реакция метил-2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)ацетата (51a) (200 мг, 0,69 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (167 мг, 0,76 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)ацетат (51b) (36 мг, 0,073 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (т, J=5,8 Гц) и 8,53 (т, J=5,3 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,52-7,09 (м, 7H), 5,54 и 5,51 (2с, 2H), 4,57-4,28 (м, 4H), 4,08 и 3,99 (2с, 2H), 3,75 и 3,61 (2с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,32, -121,61;

МС (ES+): 490,5 (M+1), 512,5 (M+Na); МС (ES-): 488,4 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 5:4].

Схема 52



Получение трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)азетидин-1-карбоксилата (52b).

Стадия 1: получение трет-бутил-3-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)азетидин-1-карбоксилата (52a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (925 мг, 3,92 ммоль) с трет-бутил-3-аминоазетидин-1-карбоксилатом (710 мг, 4,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] трет-бутил-3-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)азетидин-1-карбоксилат (52a) (785 мг, 2,11 ммоль, выход 51%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+) 372,4 (M+1); МС (ES-): 370,4 (M-1).

Стадия 2: получение трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)азетидин-1-карбоксилата (52b).

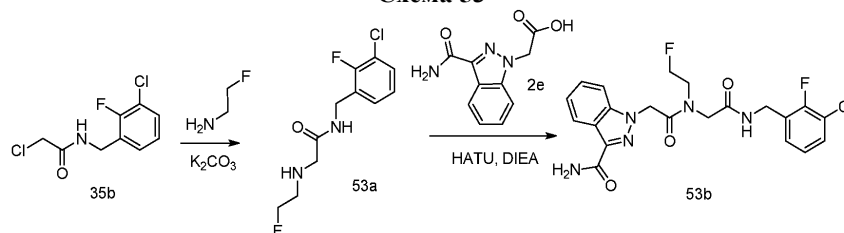
Реакция трет-бутил-3-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)азетидин-1-карбоксилата (52a) (440 мг, 1,18 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (285 мг, 1,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 60%] трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)азетидин-1-карбоксилат (52b) (325 мг, 0,57 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (т, J=5,6 Гц) и 8,59 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,59-7,02 (м, 7H), 5,60 и 5,43 (2с, 2H), 5,12-4,74 (м, 1H), 4,48 (д, J=5,4 Гц) и 4,33 (д, J=5,6 Гц) (2д, 2H), 4,39 и 4,10 (2с, 2H), 4,16 (т, J=8,7 Гц) и 4,01-3,76 (м) (т и м, 4H), 1,39 и 1,35 (2с, 9H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,26, 121,61;

МС (ES+) 573,7 (M+1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 53



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-фторэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (53b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-фторэтил)амино)ацетамида (53a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с трет-фторэтанамин гидрохлоридом (422 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-фторэтил)амино)ацетамид (53a) (224 мг, 0,85 ммоль, выход 40%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,39 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,31-7,23 (м, 1H), 7,23-7,13 (м, 1H), 4,60-4,50 (м, 1H), 4,41-4,32 (м, 3H), 3,19 (с, 2H), 2,82 (т, J=5,0 Гц, 1H), 2,72 (т, J=5,0 Гц, 1H), 2,47-2,37 (м, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,69;

МС (ES⁺) 263,4 (M+1); 261,3 (M-1);

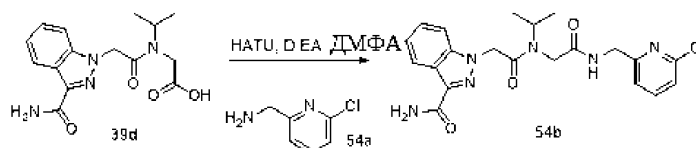
Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-фторэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (53b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-фторэтил)амино)ацетамида (53a) (178 мг, 0,68 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (163 мг, 0,745 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-фторэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (53b) (162 мг, 0,349 ммоль, выход 51,5%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (т, J=5,7 Гц) и 8,54 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,57-7,07 (м, 7H), 5,59 и 5,48 (2с, 2H), 4,88-4,62 (м, 1H), 4,61-4,29 (м, 3H), 4,35 и 4,03 (2с, 2H), 3,97-3,80 (м, 1H), 3,62 (т, J=4,8 Гц) и 3,53 (т, J=4,9 Гц) (2т, 1H);

МС (ES⁺): 464,5 (M+1); МС (ES⁻): 462,4 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 54



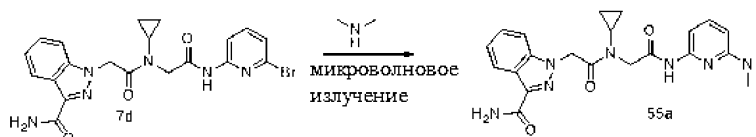
Получение 1-(2-((2-(((6-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (54b).

Реакция 2-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-изопропилацетидамо)уксусной кислоты (39d) (0,15 г, 0,47 ммоль) с (6-хлорпиридин-2-ил)метанамин (54a) (122 мг, 0,57 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 24 г, элюируя MeOH в CHCl₃ от 0-50%] 1-(2-((2-(((6-хлорпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (54b) (101 мг, 0,23 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (т, J=6,0 Гц) и 8,47 (т, J=6,1 Гц) (2т, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,85 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,69 (д, J=4,4 Гц, 1H), 7,61 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,53 (дт, J=8,5, 1,0 Гц, 1H), 7,46-7,30 (м, 3H), 7,31-7,16 (м, 1H), 5,60 и 5,47 (2с, 2H), 4,62-4,50 (м, 1H), 4,47 (д, J=5,8 Гц и 4,32 (д, J=6,0 Гц) (2д, 2H), 4,23 и 3,86 (2с, 2H), 1,25 (д, J=6,5 Гц) и 1,02 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H); (на основании ЯМР соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров ~ соотношении 1:2);

МС (ES⁺): 443,5 (M+1), 465,5 (M+Na); (ES⁻): 441,4 (M-1), 477,4 (M+Cl).

Схема 55



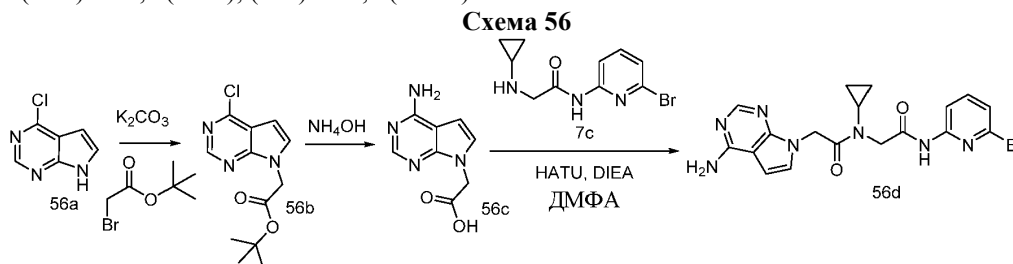
Получение 1-(2-(циклопропил(2-((6-(диметиламино)пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (55a).

оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (55a).

К раствору 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (7d) (105 мг, 0,22 ммоль) в диоксане (1 мл) прибавили водный диметиламин (0,56 мл, 4,46 ммоль) и нагревали в микроволновой печи при 150°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охладил до комнатной температуры, разбавили водой (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×40 мл). Органические слои смешали, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 100%] с получением 1-(2-(циклопропил(2-((6-((диметиламино)пиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (55a) (55 мг, 0,13 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,00 (с, 1H), 8,21-8,11 (м, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,66 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,52-7,34 (м, 3H), 7,30-7,15 (м, 2H), 6,31 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,17-3,05 (м, 1H), 2,98 (с, 6H), 1,08-0,86 (м, 4H);

МС (ES⁺): 436,6 (M+1); (ES⁻): 470,5 (M+Cl).



Получение 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (56d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (56b).

Реакция 4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидина (56a) (1,5 г, 9,77 ммоль) в ацетонитриле (60 мл) с трет-бутил-2-бромацетатом (2,16 мл, 14,65 ммоль) с использованием карбоната калия (2,7 г, 19,54 ммоль) в качестве основания по методу, приведенному для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0 до 50%] трет-бутил-2-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетат (56b) (2,2 г, 8,22 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 7,75 (д, J=3,6 Гц, 1H), 6,68 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,09 (с, 2H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES⁺) 268,4 (M+1), МС (ES⁻) 302,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (56с).

Реакция трет-бутил-2-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (56b) (512 мг, 1,91 ммоль) с водным конц. гидроксидом аммония (1,5 мл, 38,3 ммоль) в микроволновой печи по методу, приведенному для схемы 55 дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусную кислоту (56с) (312 мг, 1,62 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (с, 1H), 7,02 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,82 (с, 2H), 6,43 (д, J=3,5 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H);

МС (ES⁺): 193,2 (M+1); (ES⁻): 191,2 (M-1).

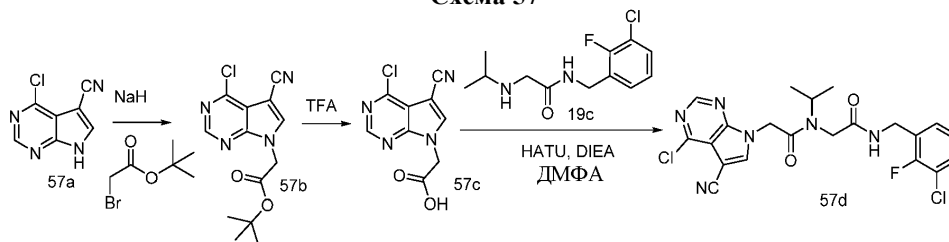
Стадия 3: получение 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (56d).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (7с) (8 мг, 0,3 ммоль) с 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислотой (56с) (57 мг, 0,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (56d) (22 мг, 0,05 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,93 (с, 1H), 8,07-7,95 (м, 2H), 7,72 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,7, 0,7 Гц, 1H), 7,07 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,95 (с, 2H), 6,51 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,27 (с, 2H), 4,16 (с, 2H), 3,11-2,95 (м, 1H), 1,02-0,85 (м, 4H);

МС (ES⁺): 444,5, 446,4 (M+1, M+3), МС (ES⁻): 442,3, 444,4.

Схема 57



Получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-N-изопропилацетамида (57d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)ацетата (57b).

К раствору 4-хлор-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбонитрила (57a) (811 мг, 4,54 ммоль) в ДМФА (10 мл) прибавили при комнатной температуре, NaH (60% в минеральном масле, 218 мг, 5,45 ммоль) перемешивали в течение 5 мин с последующим прибавлением трет-бутил-2-бромацетата (0,81 мл, 5,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, погасили EtOAc (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (75 мл). Органический слой отделили промывали водой (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 30%] с получением трет-бутил-2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)ацетата (57b) (989 мг, 3,38 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,86 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES+): 293,4 (M+1), 315,3 (M+Na); (ES-): 291,3 (M-1), 327,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (57с).

Реакция трет-бутил-2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)ацетата (57b) (500 мг, 1,71 ммоль) с ТФК (1,32 мл, 17,08 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)уксусную кислоту (57с) (310 мг, 1,31 ммоль, выход 77%), которую использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 237,3 (M+1); (ES-): 235,2 (M-1).

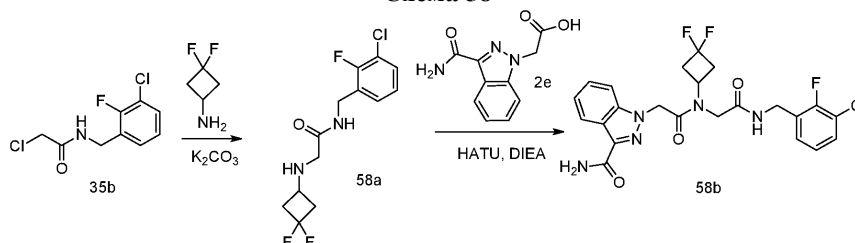
Стадия 3: получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-N-изопропилацетамида (57d).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (387 мг, 1,5 ммоль) с 2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)уксусной кислотой (57с) (295 мг, 1,25 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [первая колонка: силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl₃ 0-100%; вторая колонка: силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси гексанов 0-100%;] N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(4-хлор-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-N-изопропилацетамид (57d) (115 мг, 0,241 ммоль, выход 19%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 8,82 и 8,82 (2с, 1H), 8,79 и 8,33 (2т, 1H), 8,64 и 8,61 (2с, 1H), 7,57-7,33 (м, 2H), 7,30-7,03 (м, 1H), 5,46 и 5,33 (2с, 2H), 4,62-4,47 и 4,26-4,20 (2м, 1H), 4,44 (д, J=5,6 Гц) и 4,30 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,18 и 3,84 (2с, 2H), 1,24 (д, J=6,4 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*₆) δ -121,27, -121,63; [на основании ЯМР соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров ~соотношение 2:3 ratio]; МС (ES+): 477,5 (M+1); (ES-): 475,5, 477,5 (M-1).

Схема 58



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (58b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)ацетамида (58a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамидг (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с 3,3-дифторциклобутанамин гидрохлоридом (502 мг, 3,49 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3,3-

дифторциклобутил)амино)ацетамид (58a) (110 мг, 0,36 ммоль, 17%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,39 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,14 (м, 1H), 4,35 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 3,17-3,03 (м, 3H), 2,80-2,61 (м, 3H), 2,41-2,22 (м, 2H);

МС (ES⁺): 307,3, 309,3 (M+1, M+3).

Стадия 2: получение трет-бутил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (58b).

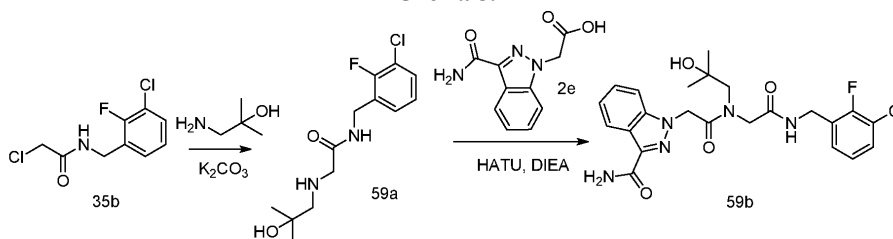
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3,3-дифторциклобутил)амино)ацетамида (58a) (110 мг, 0,36 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (86 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] трет-бутил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3,3-дифторциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (58b) (115 мг, 0,23 ммоль, выход 63%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,90 (т, $J=5,9$ Гц) и 8,57 (т, $J=6,6$ Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,79-7,63 (м, 1H), 7,56-7,07 (м, 7H), 5,65 и 5,43 (2с, 2H), 4,64-4,02 (м, 5H), 3,12-2,85 (м, 2H), 2,80-2,65 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -82,66, -99,20, -121,23, -121,60;

МС (ES⁺): 508,5 (M+1); МС (ES⁻): 506,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 5:1].

Схема 59



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (59b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)ацетамида (59a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с 1-амино-2-метилпропан-2-олом (378 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)ацетамид (59a) (200 мг, 0,69 ммоль, 33%) в виде бесцветного масла;

МС (ES⁺) 289,4 (M+1); (ES⁻) 287,3.

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (59b).

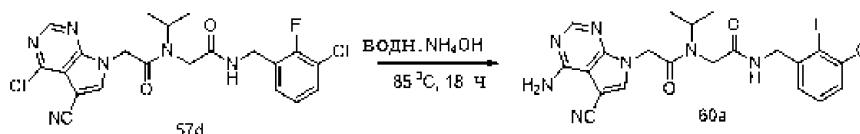
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидрокси-2-метилпропил)амино)ацетамида (59a) (200 мг, 0,69 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (167 мг, 0,76 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидрокси-2-метилпропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (59b) (239 мг, 0,49 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,83 (т, $J=5,6$ Гц и 8,49 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,71 (д, $J=11,8$ Гц, 1H), 7,57-7,01 (м, 7H), 5,69 и 5,44 (2с, 2H), 5,08 и 4,59 (2с, 1H), 4,52-4,28 (м, 3H), 4,07 (с, 1H), 3,50 и 3,20 (2с, 2H), 1,24 и 1,03 (2с, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO) δ -121,34, -121,67;

МС (ES⁺): 490,5 (M+1); МС (ES⁻): 488,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 60



Получение 2-(4-амино-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (60a).

К раствору N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(4-хлор-5-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-изопропилацетамида (57d) (80 мг, 0,17 ммоль) в диоксане (3 мл) прибавили водный раствор гидроксида аммония (1,83 мл, 46,9 ммоль) и нагревали при 85°C в течение 18 ч. Реакцион-

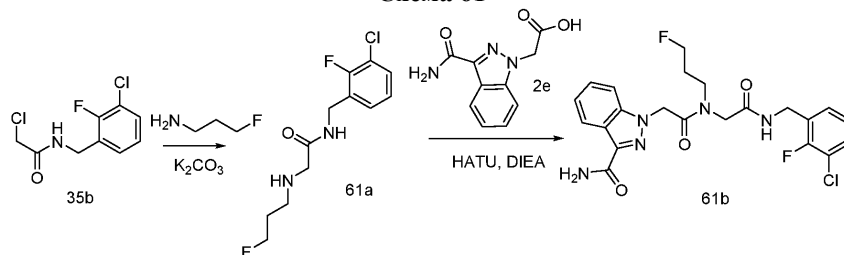
ную смесь охладил до комнатной температуры и избыток растворителя удалил при пониженном давлении. Полученный остаток растирали с CHCl_3 и полученное твердое вещество собрали фильтрованием, промыли MeOH , выпарили досуха с получением 2-(4-амино-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (60a) (36 мг, 0,079 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,77 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,31 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,18 и 8,18 (2с, 1H), 8,07 и 8,06 (2с, 1H), 7,57-7,33 (м, 2H), 7,28-7,06 (м, 1H), 6,84 (с, 2H), 5,25 и 5,12 (2с, 2H), 4,63-4,48 и 4,26-4,19 (2м, 1H), 4,43 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,15 и 3,83 (2с, 2H), 1,21 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,97 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,31, -121,67 [на основании ЯМР соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров ~ в соотношении 1:1];

МС (ES+): 458,5 (M+1), 480,5 (M+Na); (ES-): 456,4 (M-1), 492,5 (M+Cl).

Схема 61



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-фторпропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (61b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-фторпропил)амино)ацетамида (61a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (494 мг, 2,09 ммоль) с 3-фторпропан-1-амин гидрохлоридом (250 мг, 2,201 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-фторпропил)амино)ацетамид (61a) (287 мг, 1,04 ммоль, 47%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+): 277,4, 279,3 (M+1, M+3); (ES-): 275,3.

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-фторпропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (61b).

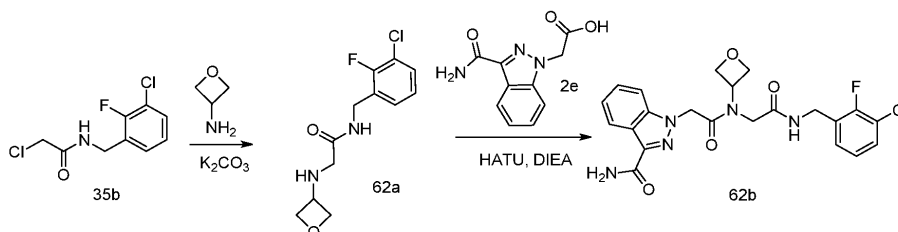
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-фторпропил)амино)ацетамида (61a) (144 мг, 0,52 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (125 мг, 0,57 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя CMA80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-фторпропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (61b) (145 мг, 0,30 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,87 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,52 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,78-7,66 (м, 1H), 7,61-7,07 (м, 7H), 5,58 и 5,45 (2с, 2H), 4,70 и 4,54 (2т, $J=5,6$ Гц, 1H), 4,51-4,30 (м, 3H), 4,27 и 3,97 (2с, 2H), 3,62 (т, $J=7,1$ Гц) и 3,39-3,33 (т и м, 2H), 2,17-1,96 и 1,90-1,68 (2м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO) δ -121,27, -121,62;

МС (ES+) 478,5 (M+1); МС (ES-), 476,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 5:4].

Схема 62



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(оксетан-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (62b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(оксетан-3-иламино)ацетамида (62a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с оксетан-3-амином (310 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(оксетан-3-иламино)ацетамид (62a) (365 мг, 1,34 ммоль, выход 63%) в виде желтого масла;

МС (ES+) 273,3, 275,3 (M+1, M+3); (ES-): 271,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(оксетан-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (62b).

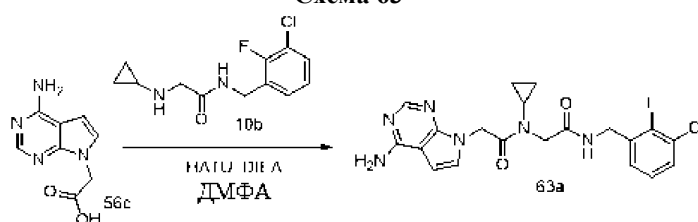
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(оксетан-3-иламино)ацетамида (62a) (200 мг, 0,73 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (177 мг, 0,81 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(оксетан-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (62b) (192 мг, 0,41 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (т, J=5,7 Гц) и 8,59 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,68 (д, J=14,5 Гц, 1H), 7,57-7,05 (м, 7H), 5,58 и 5,44 (2с, 2H), 5,12 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,80 (т, J=7,2 Гц) и 4,69 (т, J=6,7 Гц (2т, 2H), 4,58 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,54-4,45 (м, 2H), 4,43 и 4,24 (2с, 2H), 4,34 (д, J=5,6 Гц, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,26, -121,67;

МС (ES+): 474,5 (M+1); МС (ES-): 472,4 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 5:4].

Схема 63



Получение 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (63a).

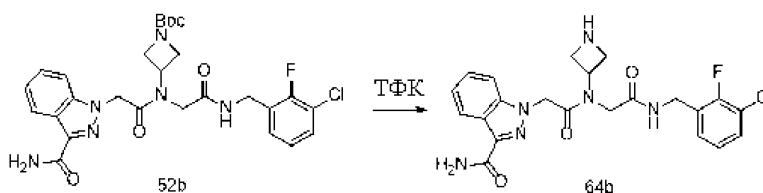
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (85 мг, 0,33 ммоль) с 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)уксусной кислотой (56c) (64 мг, 0,33 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] 2-(4-амино-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (63a) (42 мг, 0,097 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,44 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,47 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,15 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,06 (д, J=3,5 Гц, 1H), 6,96 (с, 2H), 6,52 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,07-2,94 (м, 1H), 1,01-0,82 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,62;

МС (ES+): 431,5 и 433,4 (M+1), МС (ES-): 429,5 (M-1).

Схема 64



Получение 1-(2-(азетидин-3-ил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (64b).

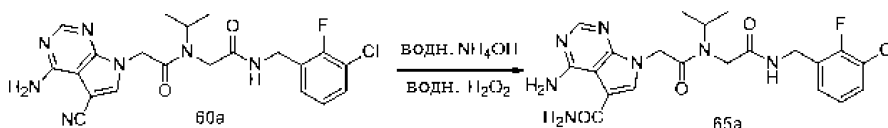
Реакция трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)азетидин-1-карбоксилата (52b) (236 мг, 0,41 ммоль) с ТФК (0,19 мл, 2,47 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-(азетидин-3-ил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (64b) (112 мг, 0,24 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,94 (т, J=5,7 Гц) и 8,51 (т, J=6,0 Гц) (2т, 1H), 8,17 (д, J=8,2 Гц, 1H), 7,68 (уш. с., 1H), 7,52-7,22 (м, 7H), 5,55 и 5,41 (2с, 2H), 4,91 (м, 1H), 4,47 (д, J=5,3 Гц) и 4,33 (д, J=5,5 Гц) (2д, 2H), 4,42 и 4,18 (2с, 2H), 3,62 (д, J=7,2 Гц, 2H), 3,41 (д, J=7,6 Гц, 2H), 3,35 (с, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,28, -121,64;

МС (ES+) 473,5 (M+1); МС (ES-), 471,4 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 65



Получение 4-амино-7-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксамида (65а).

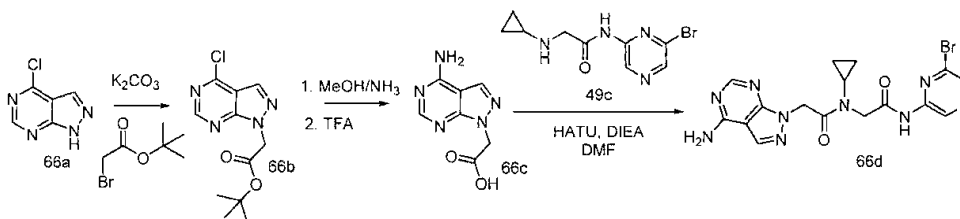
К раствору 2-(4-амино-5-циано-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-7-ил)-*N*-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-изопропилацетамида (60а) (32 мг, 0,07 ммоль) в этаноле (5 мл) прибавили водн. гидроксид аммония (0,54 мл, 13,98 ммоль) с последующим прибавлением водн. пероксида водорода (35%, 0,122 мл, 1,398 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Избыток растворителя удалили при пониженном давлении и полученный остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в CHCl₃ 0-50%) с получением 4-амино-7-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-7Н-пирроло[2,3-*d*]пиримидин-5-карбоксамида (65а) (14 мг, 0,029 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,79 (т, *J*=5,7 Гц) и 8,35 (т, *J*=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,04 и 8,04 (2с, 1H), 7,90 и 7,88 (2с, 1H), 7,58-7,35 (м, 2H), 7,34-7,07 (м, 3H), 5,21 и 5,08 (2с, 2H), 4,63-4,51 и 4,28-4,23 (2м, 1H), 4,43 (д, *J*=5,6 Гц) и 4,31 (д, *J*=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 1,20 (д, *J*=6,4 Гц) и 0,97 (д, *J*=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-*d*₆) δ -121,32, -121,70 [на основании ЯМР соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров ~ в соотношении 1:1];

МС (ES⁺): 476,5 (M+1), 498,5 (M+Na); (ES⁻): 474,5 (M-1), 510,3 (M+Cl).

Схема 66



Получение 2-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-*N*-(2-((6-бромпиразин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-циклопропилацетамида (66d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)ацетата (66b).

Реакция 4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидина (66а) (6,82 г, 44,16 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (7,82 мл, 52,96 ммоль) с использованием карбоната калия (9,14 г, 66,13 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0 до 60%] трет-бутил-2-(4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)ацетат (66b) (4,5 г, 16,75 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: получение 2-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (66с)

Раствор трет-бутил-2-(4-хлор-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)ацетата (66b) (300 мг, 1,12 ммоль) в метанольном растворе аммиака (3,72 мл, 11,16 ммоль) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней, концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси гексанов от 0 до 100%] с получением промежуточного продукта. Данный материал растворили в ДХМ (5 мл), прибавили ТФК (0,86 мл, 11,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Растворитель удалили в вакууме и полученный остаток суспендировали в толуоле (10 мл) и выпарили. Твердое вещество сушили в вакууме с получением 2-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)уксусной кислоты (66с) (0,14 г, 0,73 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,24 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 5,16 (с, 2H);

МС (ES⁺) 194,2 (M+1).

Стадия 3: получение 2-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-*N*-(2-((6-бромпиразин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-циклопропилацетамида (66d).

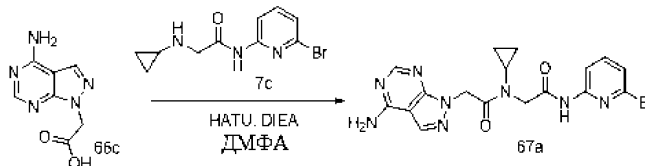
Реакция *N*-(6-бромпиразин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (49с) (70 мг, 0,26 ммоль) с 2-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)уксусной кислотой (66с) (50 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] 2-(4-амино-1Н-пиразоло[3,4-*d*]пиримидин-1-ил)-*N*-(2-((6-бромпиразин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-*N*-циклопропилацетамид (66d) (62 мг, 0,14 ммоль,

выход 54%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,27 (с, 1H), 9,25 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,87-7,54 (м, 2H), 5,45 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,14-3,02 (м, 1H), 1,02-0,88 (м, 4H);

МС (ES+): 446,4 и 448,4 (M+1), 468,4 и 470,4 (M+Na).

Схема 67



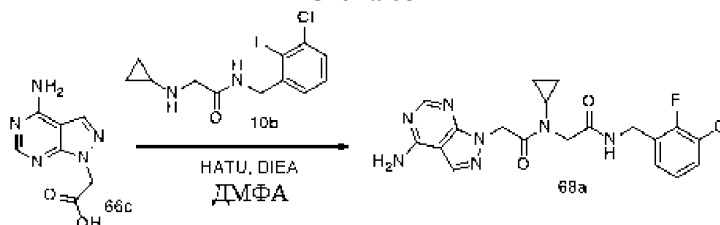
Получение 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (67a).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (7с) (70 мг, 0,26 ммоль) с 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислотой (66с) (50 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (67a) (68 мг, 0,153 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,93 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 8,02 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,86-7,53 (м, 3H), 7,33 (дд, $J=7,7, 0,7$ Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 3,12-3,00 (м, 1H), 1,01-0,86 (м, 4H);

МС (ES+); 445,4 и 447,4 (M+1), 467,4 и 469,5 (M+Na), МС (ES-): 443,4 и 445,4 (M-1).

Схема 68



Получение 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (68a).

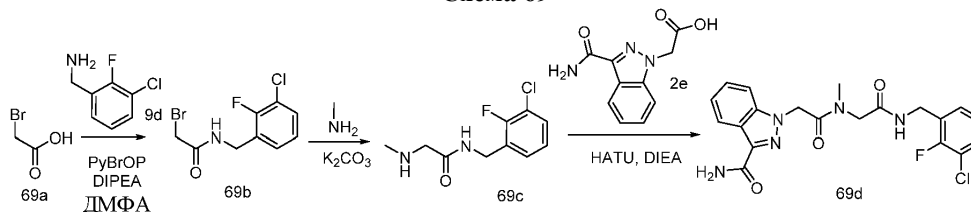
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (70 мг, 0,27 ммоль) с 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)уксусной кислотой (66с) (53 мг, 0,27 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 2-(4-амино-1H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (68a) (85 мг, 0,2 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,08 (с, 1H), 7,88-7,52 (м, 2H), 7,47 (тд, $J=7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,19-7,10 (м, 1H), 5,42 (с, 2H), 4,32 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,95 (с, 2H), 3,09-2,95 (м, 1H), 0,99-0,82 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,62;

МС (ES+): 432,5 и 433,5 (M+1), 454,4 (M+23), МС (ES-): 430,4 и 432,4 (M-1).

Схема 69



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (69d).

Стадия 1: получение 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b).

Реакция 2-бромуксусной кислоты (69a) (2,09 г, 15,04 ммоль) с 3-хлор-2-фторбензиламином (9d) (2,0 г, 12,53 ммоль) по методике, приведенной на схеме 32 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов 0-100%] 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамид (69b) (2,58 г, 9,21 ммоль, выход 74%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,86 (т, $J=5,9$ Гц, 1H, обменивающийся с D_2O), 7,51 (дд, $J=7,9, 7,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 4,44-4,27 (м, 2H), 3,91 (с, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,04;

МС (ES+): 280,2, 282,2 (M+2); (ES-): 278,2, 280,2 (M-2).

Стадия 2: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(метиламино)ацетамида (69с).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (300 мг, 1,07 ммоль) с метиламином (2М в MeOH) (0,962 мл, 1,925 ммоль) в этаноле (20 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(метиламино)ацетамид (69с) (217 мг, 0,94 ммоль, выход 88%) в виде желтого масла, которое было использовано в таком виде на следующей стадии;

МС (ES-): 229,2 (M-1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (69d).

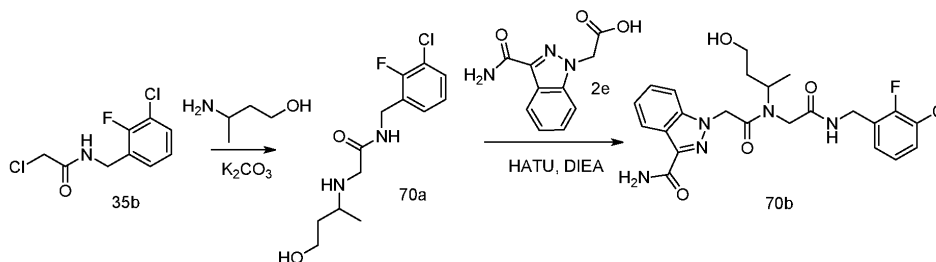
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(метиламино)ацетамида (69с) (217 мг, 0,94 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (572 мг, 2,61 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl_3 0-50%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (69d) (139 мг, выход 34%) в виде бледно-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93-8,78 и 8,59-8,45 (2м, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,79-7,58 (м, 2H), 7,58-7,33 (м, 3H), 7,34-7,05 (м, 3H), 5,57 и 5,44 (2с, 2H), 4,46 (д, J=5,1 Гц) и 4,35 (д, J=5,6 Гц) (2д, 2H), 4,25 и 4,00 (2с, 2H), 3,19 и 2,81 (с, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,40, -121,64 [на основании ЯМР соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров ~ соотношение 2:3];

МС (ES+): 432,5 (M+1).

Схема 70



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (70b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамида (70а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (494 мг, 2,09 ммоль) с 3-аминобутан-1-олом (378 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамид (70а) (200 мг, 0,69 ммоль, 33%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+) 289,4 (M+1); (ES-) 287,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (70b).

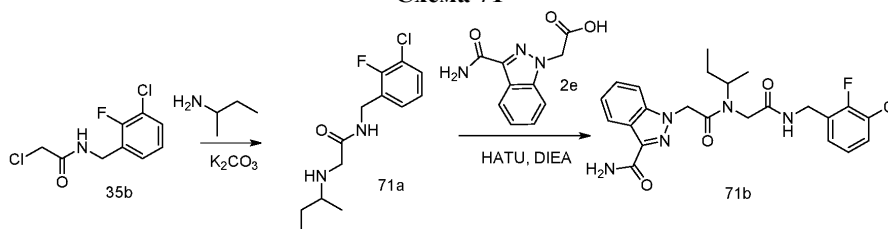
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамида (70а) (200 мг, 0,69 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (167 мг, 0,76 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ [C18 колонка, MeOH в воде 0-100%] дала 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (70b) (102 мг, 0,21 ммоль, выход 30%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (т, J=5,5 Гц) и 8,40 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,72 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,58-7,00 (м, 7H), 5,79-5,40 (м, 2H), 4,57-3,41 (м, 7H), 3,31 (т, J=6,5 Гц, 1H), 1,80-1,41 (м, 2H), 1,25 (д, J=6,5 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -74,30 (пик ТФК), -121,26, -121,77;

МС (ES $^+$) 490,5 (M+1); МС (ES $^-$), 488,4 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 4:5].

Схема 71



Получение 1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (71b).

Стадия 1: получение 2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (71a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с бутан-2-амином (775 мг, 10,59 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] 2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамид (71a) (170 мг, 0,62 ммоль, 29%) в виде желтого масла;

МС (ES⁺): 273,4 (M+1); МС (ES⁻): 271,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (71b).

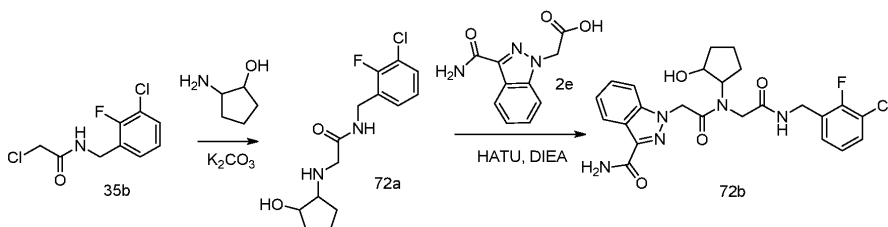
Реакция 2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (71a) (170 мг, 0,62 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (150 мг, 0,69 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (71b) (178 мг, 0,38 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (т, J=5,7 Гц) и 8,36 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 1H), 7,60-7,02 (м, 7H), 5,66-5,39 (м, 2H), 4,57-3,71 (м, 5H), 1,69-1,28 (м, 2H), 1,26-0,61 (м, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,19, -121,76;

МС (ES⁺) 474,5 (M+1); МС (ES⁻), 472,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 2:1].

Схема 72



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (72b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидроксициклопентил)амино)ацетамида (72a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с 2-аминоциклопентанолом (375 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидроксициклопентил)амино)ацетамид (72a) (158 мг, 0,53 ммоль, 36%) в виде желтого масла;

МС (ES⁺): 301,3; (ES⁻): 299,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (72b).

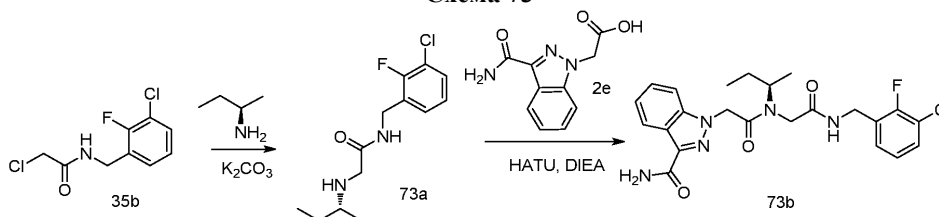
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-гидроксициклопентил)амино)ацетамида (72a) (158 мг, 0,53 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (127 мг, 0,58 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамидом (72b) (128 мг, 0,26 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,87 (т, J=5,7 Гц) и 8,47 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,77-7,64 (м, 1H), 7,60-6,99 (м, 7H), 5,69 и 5,43 (2с, 1H), 5,36 (д, J=4,7 Гц) и 4,75 (д, J=4,8 Гц) (2д, 2H), 4,50-3,70 (м, 6H), 2,04-1,28 (м, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,68;

МС (ES+) 502,6 (M+1); МС (ES $^-$): 500,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 1:3].

Схема 73



Получение (R)-1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (73b).

Стадия 1: получение (R)-2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (73а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (200 мг, 0,85 ммоль) с (R)-бутан-2-амин (155 мг, 2,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (R)-2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамид (73а) (100 мг, 0,37 ммоль, 43%) в виде желтого масла;

МС (ES+): 273,3 (M+1); МС (ES $^-$): 271,3 (M-1).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (73b).

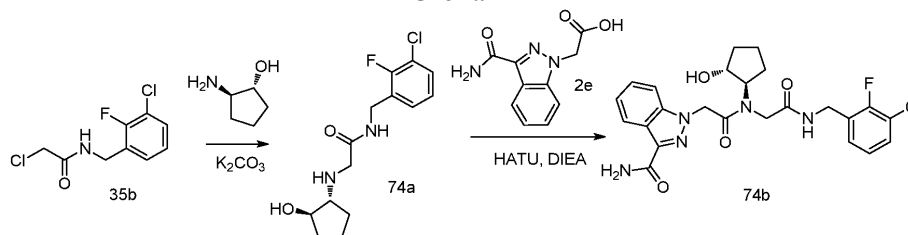
Реакция (R)-2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (73а) (100 мг, 0,37 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (88 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] (R)-1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (73b) (101 мг, 0,21 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (т, J=5,5 Гц) и 8,36 (т, J=5,7 Гц) (2т, 1H), 8,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,82-7,65 (м, 1H), 7,59-7,01 (м, 7H), 5,68-5,39 (м, 2H), 4,55-3,71 (м, 5H), 1,67-1,28 (м, 2H), 1,26-0,65 (м, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,19, -121,76;

МС (ES+) 474,6 (M+1); 496,5 (M+Na); МС (ES $^-$), 472,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 1:3].

Схема 74



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (74b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)ацетамида (74а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с (1R, 2R)-2-аминоциклопентанолом (510 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)ацетамид (74а) (312 мг, 1,04 ммоль, 70%) в виде желтого масла;

МС (ES+): 301,3 (M+1); МС (ES $^-$): 299,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (74b).

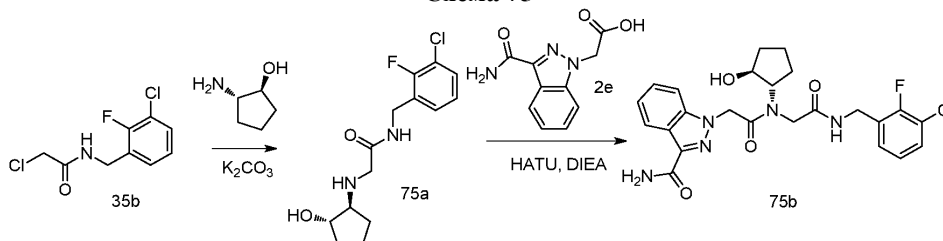
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)ацетамида (74а) (135 мг, 0,55 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (132 мг, 0,6 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил) ((1R,2R)-2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (74b) (95 мг, 0,189 ммоль, выход 34,5%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (т, J=5,8 Гц) и 8,47 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,58-7,00 (м, 7H), 5,69 и 5,43 (2с, 2H), 5,37 (д, J=4,7 Гц) и 4,76 (д, J=4,8 Гц) (2д, 1H), 4,52-3,71 (м, 6H), 2,03-1,37 (м, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,68;

МС (ES+) 502,6 (M+1); 524,5 (M+Na); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 2:7].

Схема 75



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (75b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)ацетамида (75a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с (1S,2S)-2-аминоциклопентанолом (510 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)ацетамид (75a) (285 мг, 0,95 ммоль, 64%) в виде желтого масла;

МС (ES+): 301,4 (M+1); МС (ES-): 299,4 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (75b).

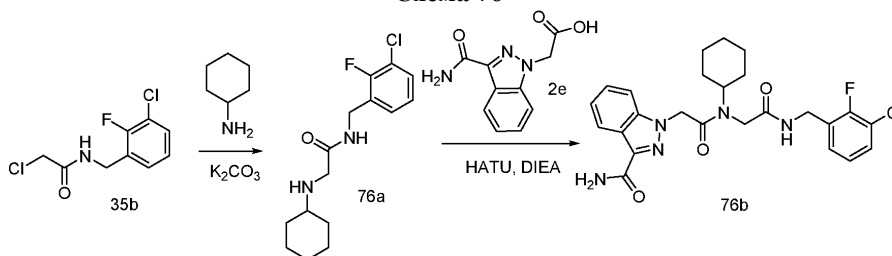
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)ацетамида (75a) (165 мг, 0,55 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (132 мг, 0,6 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1S,2S)-2-гидроксициклопентил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (75b) (185 мг, 0,369 ммоль, выход 67,2%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (т, J=5,6 Гц) и 8,48 (т, J=5,7 Гц) (2с, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,78-7,63 (м, 1H), 7,57-6,99 (м, 7H), 5,69 и 5,44 (2с, 2H), 5,37 (д, J=4,6 Гц) и 4,76 (д, J=4,7 Гц) (2д, 1H), 4,51-3,72 (м, 6H), 2,03-1,45 (м, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,21, -121,67;

МС (ES+): 524,5 (M+Na); (ES-): 500,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 2:7].

Схема 76



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (76b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклогексиламино)ацетамида (76a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (400 мг, 1,69 ммоль) с циклогексанамин (840 мг, 8,87 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклогексиламино)ацетамид (76a) (331 мг, 1,11 ммоль, 65%) в виде желтого масла;

МС (ES+): 299,4 (M+1); МС (ES-): 297,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (76b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклогексиламино)ацетамида (76a) (145 мг, 0,49 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (117 мг, 0,53 ммоль) по методике, приведенной для

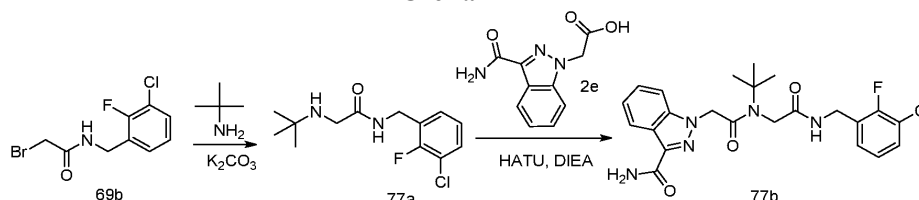
стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (76b) (176 мг, 0,352 ммоль, выход 72,5%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,82 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,33 (т, $J=5,8$ Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,76-7,65 (м, 1H), 7,64-7,02 (м, 7H), 5,60 и 5,47 (2с, 2H), 4,46 (д, $J=5,5$ Гц) и 4,32 (д, $J=5,7$ Гц) (2д, 2H), 4,24-3,70 (м, 3H), 1,90-0,93 (м, 10H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,11, -121,68;

МС (ES+): 500,5 (M+1); МС (ES-): 498,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 77



Получение 1-(2-(трет-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (77b).

Стадия 1: получение 2-(трет-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (77a).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (300 мг, 1,07 ммоль) с 2-метилпропан-2-амином (0,2 мл, 1,93 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси 2-(трет-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамид (77a) (226 мг, 0,83 ммоль, 77%) в виде желтого масла, которое использовали в таком виде без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,38 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,51-7,43 (м, 1H), 7,30-7,23 (м, 1H), 7,22-7,15 (м, 1H), 4,36 (д, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,09 (с, 2H), 2,28 (с, 1H), 1,00 (с, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,72;

МС (ES+): 273,4 (M+1); МС (ES-): 271,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-(трет-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (77b).

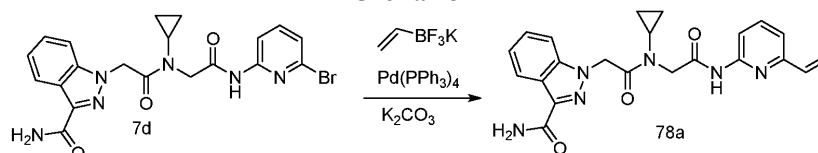
Реакция 2-(трет-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (77a) (210 мг, 0,77 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (203 мг, 0,92 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в CHCl_3 от 0 до 50%] 1-(2-(трет-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (77b) (37 мг, 0,078 ммоль, выход 10%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,81 (т, $J=5,7$ Гц, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,18 (дт, $J=8,3$, 1,0 Гц, 1H), 7,76 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,47-7,33 (м, 3H), 7,31-7,16 (м, 2H), 5,39 (с, 2H), 4,47 (д, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,25 (с, 2H), 1,29 (с, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,23;

МС (ES+): 474,5 (M+1), 496,4 (M+Na); МС (ES-): 508,6 (M+Cl).

Схема 78



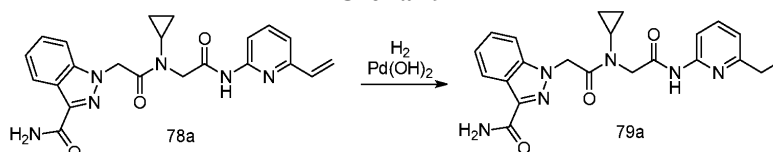
Получение 1-(2-(циклопропил(2-оксо-2-((6-винилпиридин-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (78a).

К дегазированному раствору 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (170 мг, 0,36 ммоль) в диоксане (5 мл) прибавили винилфторборат калия (97 мг, 0,72 ммоль), тетракистрифенилфосфинпалладий (0) (42 мг, 0,036 ммоль), дегазированный раствор карбоната калия (100 мг, 0,72 ммоль) в воде (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона в течение 16 ч, погасили водой (30 мл) и EtOAc (40 мл). Органические слои отделили и водный слой экстрагировали EtOAc (20 мл). Органические слои смешали, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc-MeOH (9:1) в гексане от 0 до 100%] с получением 1-(2-(циклопропил(2-оксо-2-((6-винилпиридин-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (78a) (80 мг, 0,191 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,57 (с, 1H), 8,17 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,91 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,81-7,70 (м, 2H), 7,67 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,50-7,33 (м, 2H), 7,31-7,13 (м, 2H), 6,72 (дд, $J=17,4, 10,8$ Гц, 1H), 6,19 (дд, $J=17,5, 1,8$ Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,46 (дд, $J=10,7, 1,7$ Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,20-3,05 (м, 1H), 1,10-0,84 (м, 4H);

МС (ES+): 419,5 (M+1); (ES-) 453,4,5 (M+Cl).

Схема 79



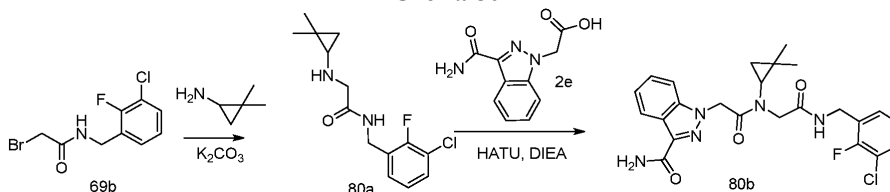
Получение 1-(2-(циклопропил(2-((6-этилпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (79a)

Раствор 1-(2-(циклопропил(2-оксо-2-((6-винилпиридин-2-ил)амино)этил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (78a) (35 мг, 0,084 ммоль) в EtOAc (5 мл), содержащий PdOH₂ (12 мг, 0,084 ммоль) гидрировали при атмосферном давлении в течение 16 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита для удаления катализатора и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] с получением 1-(2-(циклопропил(2-((6-этилпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (79a) (18 мг, 0,043 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,53 (с, 1H), 8,17 (д, $J=8,1, 1,0$ Гц, 1H), 7,83 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,76 (с, 1H), 7,72-7,62 (м, 2H), 7,48-7,35 (м, 2H), 7,30-7,20 (м, 1H), 6,96 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,17-3,05 (м, 1H), 2,65 (к, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,19 (т, $J=7,6$ Гц, 3H), 1,07-0,87 (м, 4H);

МС (ES+): 421,5 (M+1); (ES-): 419,5 (M-1).

Схема 80



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2,2-диметилциклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (80b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2,2-диметилциклопропил)амино)ацетамида (80a).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (300 мг, 1,07 ммоль) с 2,2-диметилциклопропанамин (182 мг, 2,14 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2,2-диметилциклопропил)амино)ацетамид (80a) (305 мг, 1,07 ммоль, 100%) в виде желтого масла, которое использовали в таком виде без дополнительной очистки;

МС (ES+): 285,4 (M+1); МС (ES-): 283,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2,2-диметилциклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (80b).

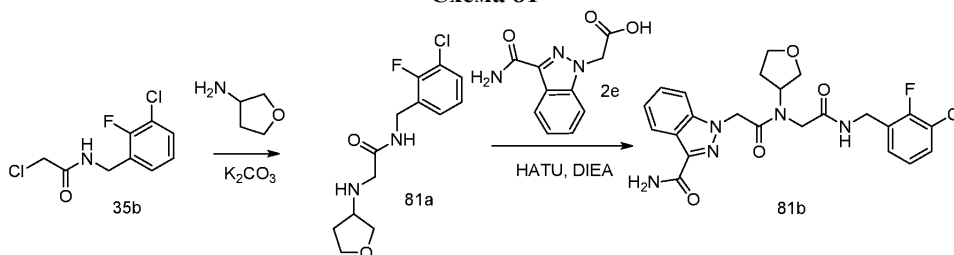
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2,2-диметилциклопропил)амино)ацетамида (80a) (305 мг, 1,07 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (282 мг, 1,29 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 50%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(2,2-диметилциклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (80b) (68 мг, 0,14 ммоль, выход 1%) в виде белого твердого вещества в форме смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,83 ($J=5,7$ Гц) и 8,50 ($J=5,8$ Гц (2т, 1H), 8,22-8,16 (м, 1H), 7,73 и 7,70 (2с, 1H), 7,58-7,36 (м, 4H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,11 (тд, $J=7,8, 1,0$ Гц, 1H), 5,74-5,25 (м, 2H), 4,37-4,30 (м, 2H), 4,17-3,81 (м, 2H), 2,96 (дд, $J=8,0, 4,5$ Гц, 1H), 1,28 и 0,96 (2с, 3H), 1,18 и 0,91 (2с, 3H), 0,87-0,74 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,23, -121,56;

МС (ES+): 486,5 (M+1), 508,5 (M+Na); МС (ES-): 484,5 (M-1), 520,5 (M+Cl).

Схема 81



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (81b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамида (81a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (300 мг, 1,27 ммоль) с тетрагидрофуран-3-амином (332 мг, 3,81 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамид (81a) (152 мг, 0,53 ммоль, выход 42%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (т, $J=6,0$ Гц, 1H, обменивающийся с D_2O), 7,48 (тд, $J=7,8, 1,8$ Гц, 1H), 7,33-7,24 (м, 1H), 7,24-7,12 (м, 1H), 4,36 (д, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,83-3,55 (м, 3H), 3,46-3,36 (м, 1H), 3,30-3,18 (м, 1H), 3,14 (с, 2H), 2,35 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 1,95-1,80 (м, 1H), 1,72-1,55 (м, 1H);

МС (ES+), 287,3 (M+1); (ES-): 285,3 (M-1).

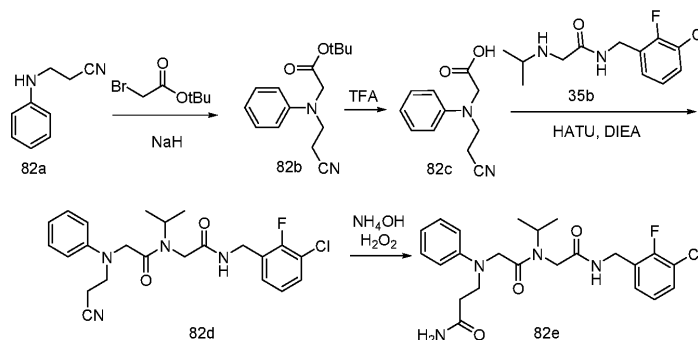
Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (81b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамида (81a) (110 мг, 0,38 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (93 мг, 0,42 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (81b) (136 мг, 0,28 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,89 (т, $J=5,6$ Гц) и 8,49 (т, $J=5,8$ Гц) (2т, 1H), 8,25-8,09 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,61-7,00 (м, 7H), 5,75-5,56 (м) и 5,40 (с) (2H), 4,95-4,71 (м, 1H), 4,47 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,5$ Гц) (2д, 2H), 4,25 (с) и 4,03-3,73 (м) (4H), 3,63-3,48 (м, 2H), 2,17-1,62 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,27, -121,73; МС (ES+) 488,5 (M+1); 510,5 (M+Na); МС (ES-), 486,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 82



Получение 3-((2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)(фенил)амино)пропанамид (82e).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)ацетата (82b).

Реакция 3-(фениламино)пропаннитрила (82a) (1,0 г, 6,84 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (1,11 мл, 7,52 ммоль), используя гидрид (0,274 г, 6,84 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 1 схемы 57, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 50%] трет-бутил-2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)ацетат (82b) (148 мг, 0,57 ммоль, выход 8%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,24-7,11 (м, 2H), 6,76-6,51 (м, 3H), 4,09 (с, 2H), 3,70 (т, $J=6,9$ Гц, 2H), 2,74 (т, $J=6,8$ Гц, 2H), 1,39 (с, 9H); МС (ES+): 283,5 (M+Na).

Стадия 2: получение 2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)уксусной кислоты (82c).

Реакция трет-бутил-2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)ацетата (82b) (141 мг, 0,542 ммоль) с ТФК (0,42 мл, 5,42 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной сме-

си 2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)уксусную кислоту (82с), которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 205,3 (M+1); МС (ES-): 203,3 (M-1).

Стадия 3: получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)-N-изопропилацетамида (82d).

Реакция 2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)уксусной кислоты (82с) (110 мг, 0,544 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (35b) (141 мг, 0,54 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)-N-изопропилацетамид (82d), который использовали в таком виде на следующей стадии; МС (ES-): 443,5 (M-1).

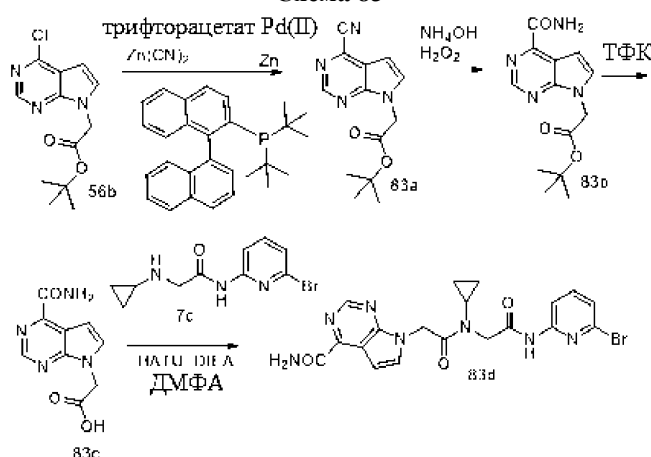
Стадия 4: получение 3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил(фенил)аминопропанамида (82е).

Реакция N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-((2-цианоэтил)(фенил)амино)-N-изопропилацетамида (82d) (242 мг, 0,54 ммоль) в этаноле (5 мл), используя водн. NH₄OH (2,12 мл, 54,4 ммоль) и H₂O₂ (водн. 35%, 0,95 мл, 10,88 ммоль) по методике, приведенной на схеме 65, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [первая колонка: силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl₃ 0-30%; вторая колонка: силикагель (12 г), элюируя MeOH в CHCl₃ 0-10%] 3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил(фенил)аминопропанамида (82е) (53 мг, 0,11 ммоль, выход 21%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком в форме смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,70 (т, J=5,8 Гц) и 8,28 (т, J=6,0 Гц) (2т, 1H), 7,56-7,31 (м, 3H), 7,30-7,15 (м, 1H), 7,15-7,03 (м, 2H), 6,82 (уш. с., 1H), 6,70-6,49 (м, 3H), 4,67-4,52 и 4,19-4,05 (м, 1H), 4,46-4,30 (м, 2H), 4,30 и 4,14 (с, 2H), 4,01 и 3,79 (с, 2H), 3,57-3,44 (м, 2H), 2,41-2,31 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,4 Гц) и 0,97 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,30, -121,90; МС (ES+): 463,5 (M+1), 485,5 (M+Na); МС (ES-): 461,5 (M-1), 497,5 (M+Cl).

Схема 83



Получение 7-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-карбоксамид (83d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(4-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (83а).

К дегазированному раствору трет-бутил-2-(4-хлор-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (56b) (0,54 г, 2,02 ммоль) в DMA (10 мл) прибавили дицианоцинк (237 мг, 2,02 ммоль), 1,1'-бинафтил-2-илдитрет-бутилфосфин (80 мг, 0,20 ммоль), трифторацетат палладия (II) (34 мг, 0,10 ммоль), Zn (66 мг, 1,01 ммоль) и нагревали при 95°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (20 мл), отфильтровали через слой целита и промыли EtOAc (2×15 мл). Объединенные порции фильтрата промывали водой (2×40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0 до 100%] с получением трет-бутил-2-(4-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (83а) (80 мг, 0,31 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (с, 1H), 8,01 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,90 (д, J=3,7 Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES-): 257,3 (M-1).

Стадия 2: получение трет-бутил-2-(4-карбамоил-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (83b).

Реакция трет-бутил-2-(4-циано-7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-7-ил)ацетата (83а) (350 мг, 1,36 ммоль) в этаноле (10 мл), используя водн. NH₄OH (1,06 мл, 27,1 ммоль) и H₂O₂ (водн. 35%, 0,42 мл, 13,55

ммоль) по методике, приведенной на схеме 65, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-2-(4-карбамоил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)ацетат (83b) (360 мг, 1,30 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (с, 1Н), 8,33 (с, 1Н), 7,88 (с, 1Н), 7,76 (д, $J=3,6$ Гц, 1Н), 7,07 (д, $J=3,5$ Гц, 1Н), 5,09 (с, 2Н), 1,41 (с, 9Н);

МС (ES+): 277,4 (M+1); МС (ES-): 275,3 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(4-карбамоил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)уксусной кислоты (83с).

Реакция трет-бутил-2-(4-карбамоил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)ацетата (83b) (340 мг, 1,23 ммоль) с ТФК (0,95 мл, 12,31 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(4-карбамоил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)уксусную кислоту (83с), которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 221,3

(M+1); МС (ES-): 219,2 (M-1).

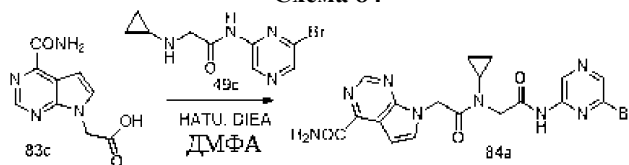
Стадия 4: получение 7-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-карбоксамида (83d).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (7с) (70 мг, 0,26 ммоль) с 2-(4-карбамоил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)уксусной кислотой (83с) (57 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 7-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-карбоксамида (83d) (60 мг, 0,13 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,94 (с, 1Н), 8,86 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 8,01 (д, $J=8,1$ Гц, 1Н), 7,86 (с, 1Н), 7,77-7,65 (м, 2Н), 7,32 (д, $J=7,7$, 0,7 Гц, 1Н), 7,05 (д, $J=3,5$ Гц, 1Н), 5,50 (с, 2Н), 4,17 (с, 2Н), 3,14-3,02 (м, 1Н), 1,04-0,89 (м, 4Н);

МС (ES+): 472,5, 474,5 (M+1); МС (ES-): 470,4, 472,4 (M-1).

Схема 84



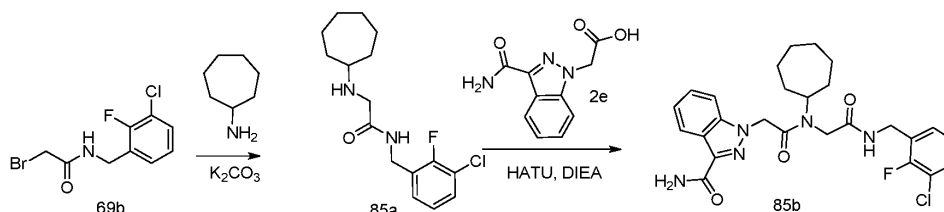
Получение 7-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-карбоксамида (84а).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (49с) (70 мг, 0,26 ммоль) с 2-(4-карбамоил-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-7-ил)уксусной кислотой (83с) (57 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] 7-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-7Н-пирроло[2,3-д]пиримидин-4-карбоксамида (84а) (55 мг, 0,12 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,28 (с, 1Н), 9,24 (с, 1Н), 8,86 (с, 1Н), 8,54 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,85 (с, 1Н), 7,72 (д, $J=3,5$ Гц, 1Н), 7,05 (д, $J=3,5$ Гц, 1Н), 5,51 (с, 2Н), 4,22 (с, 2Н), 3,15-3,05 (м, 1Н), 1,06-0,92 (м, 4Н);

МС (ES+): 473,4 и 475,4 (M+1); МС (ES-): 471,3 и 473,3 (M-1).

Схема 85



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклогептил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (85b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклогептиламино)ацетамида (85а).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (313 мг, 1,12 ммоль) с циклогептанаминном (0,17 мл, 1,34 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклогептиламино)ацетамид (85а) в виде желтого масла, которое использовали в таком виде без дополнительной очистки;

МС (ES+): 313,4 (M+1); МС (ES-): 311,4 (M-1), 347,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклогептил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамида (85b).

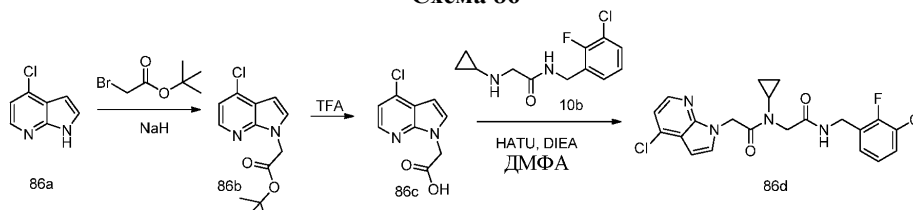
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (85a) (347 мг, 1,12 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (365 мг, 1,66 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 10%] 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (85b) (136 мг, 0,27 ммоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,85 (т, J=5,8 Гц) и 8,37 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,23-8,13 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,65-7,35 (м, 5H), 7,32-6,96 (м, 2H), 5,59 и 5,46 (с, 2H), 4,46 (д, J=5,6 Гц) и 4,31 (д, J=5,7 Гц) (2д, 2H), 4,27-4,21 и 3,98-3,87 (м, 1H), 4,19 и 3,82 (2с, 2H), 1,69-1,40 (м, 11H), 1,36-1,23 (м, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,10, -121,72;

МС (ES+): 514,8 и 516,7 (M+1), 536,7 и 538,6 (M+Na); МС (ES-): 512,3, 514,6 (M-1), 548,5 (M+Cl).

Схема 86



Получение 2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (86d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)ацетата (86b).

Реакция 4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридина (86a) (2,0 г, 13,11 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (2,32 мл, 15,73 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 50%] трет-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)ацетат (86b) (3 г, 11,25 ммоль, выход 86%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,21 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,66 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,05 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 2: получение 2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (86с).

Реакция трет-бутил-2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)ацетата (86b) (1,5 г, 5,62 ммоль) с ТФК (4,33 мл, 56,2 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)уксусную кислоту (86с) (940 мг, 4,46 ммоль, выход 79%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,08 (с, 1H), 8,20 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,67 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,26 (д, J=5,2 Гц, 1H), 6,56 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,06 (с, 2H);

МС (ES+): 211,2 (M+1); (ES-) 209,1 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (86d).

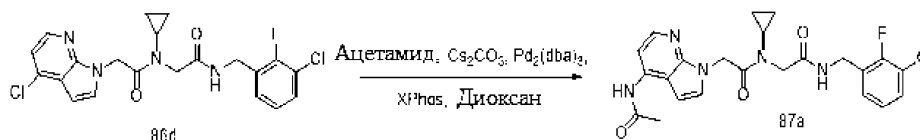
Реакция 2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (86с) (330 мг, 1,57 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (402 мг, 1,57 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH-EtOAc (1:9) в смеси гексанов от 0 до 70%] 2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (86d) (580 мг, 1,29 ммоль, выход 82%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,45 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,18 (д, J=5,2 Гц, 1H), 7,61 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,47 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,18-7,10 (м, 1H), 6,56 (д, J=3,5 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,09-2,98 (м, 1H), 1,05-0,87 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,61;

МС (ES-): 447,3 и 449,5 (M-1), 483,4 и 485,4 (M+Cl).

Схема 87



Получение 2-(4-ацетидамо-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (87a).

К дегазированному раствору 2-(4-хлор-1H-пирроло[2,3-б]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (86d) (300 мг, 0,67 ммоль) в диоксане (10 мл)

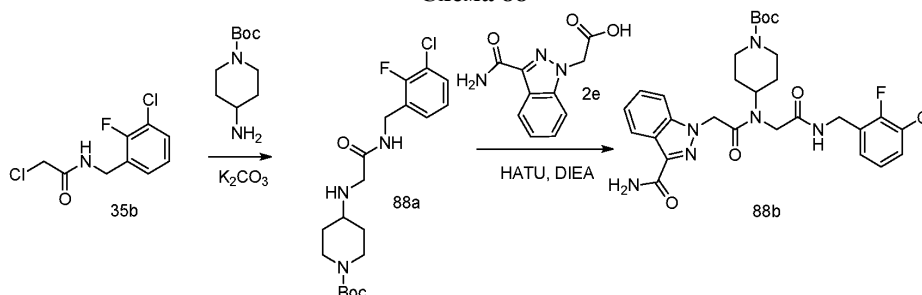
прибавили карбонат цезия (326 мг, 1,0 ммоль), ацетамид (79 мг, 1,34 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил) фосфин (32 мг, 0,067 ммоль), Pd₂(dba)₃ (31 мг, 0,033 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (5 мл), отфильтровали через слой целита и слой промыли EtOAc (2×5 мл). Фильтрат промывали водой (2×30 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 40%] с получением 2-(4-ацетидамо-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (87a) (105 мг, 0,22 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,05 (с, 1H), 8,44 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,06 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,83 (д, J=5,4 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,35 (д, J=3,6 Гц, 1H), 7,27-7,07 (м, 2H), 6,82 (д, J=3,6 Гц, 1H), 5,37 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,09-2,97 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,03-0,84 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,62;

МС (ES+) 472,5 (M+1); МС (ES-): 470,5 (M-1), 506,5 (M+Cl).

Схема 88



Получение трет-бутил-4-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетидамо)пиперидин-1-карбоксилата (88b).

Стадия 1: получение трет-бутил-4-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (88a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 5,3 ммоль) с трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилатом (1,06 г, 5,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] трет-бутил-4-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (88a) (762 мг, 1,91 ммоль, 90%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,53-7,40 (м, 1H), 7,34-7,23 (м, 1H), 7,23-7,14 (м, 1H), 4,36 (д, J=6, 0 Гц, 2H), 3,79 (д, J=13,1 Гц, 2H), 3,16 (с, 2H), 2,87-2,63 (м, 2H), 2,48-2,40 (м, 1H), 2,27 (с, 1H), 1,79-1,64 (м, 2H), 1,38 (с, 9H), 1,20-1,01 (м, 2H);

МС (ES+): 400,5 (M+1); МС (ES-): 398,4 (M-1).

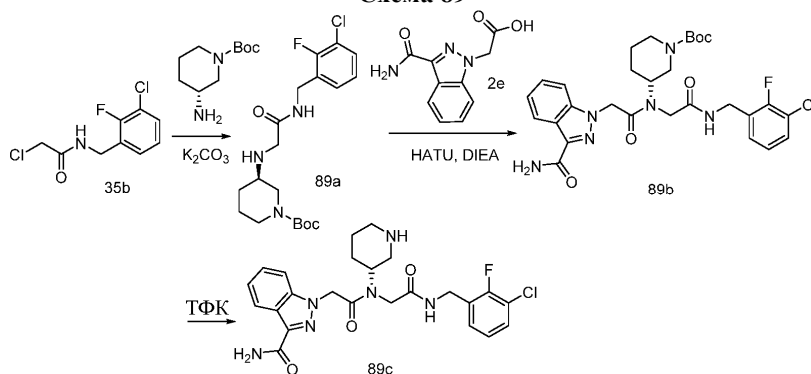
Стадия 2: получение трет-бутил-4-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетидамо)пиперидин-1-карбоксилата (88b).

Реакция трет-бутил-4-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (88a) (660 мг, 1,65 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (398 мг, 1,82 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 60%] трет-бутил-4-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетидамо)пиперидин-1-карбоксилат (88b) (442 мг, 0,74 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78 (т, J=5,7 Гц) и 8,36 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,18 (м, 1H), 7,71 (м, 1H), 7,60-7,06 (м, 7H), 5,67 и 5,48 (2с, 2H), 4,46 (д, J=3,7 Гц) и 4,31 (д, J=4,9 Гц) (2д, 2H), 4,21 и 3,86 (2с, 2H), 4,37-3,90 (м, 3H), 2,77 (м, 2H), 1,40 (м, 13H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,12, -121,67;

МС (ES+): 623,6 и 625,7 (M+Na); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 2:1].

Схема 89

Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пиперидин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (89с).

Стадия 1: получение (R)-трет-бутил-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (89а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетиамид (35b) (500 мг, 5,3 ммоль) с (R)-трет-бутил-3-аминопиперидин-1-карбоксилатом (1,06 г, 5,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (R)-трет-бутил-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилат (89а) (850 мг, 2,13 ммоль, 100%) в виде желтого масла;

МС (ES⁺): 400,5 (M+1); МС (ES⁻): 398,4 (M-1).

Стадия 2: получение (R)-трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетиамидо)пиперидин-1-карбоксилата (89b).

Реакция (R)-трет-бутил-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (89а) (710 мг, 1,78 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (428 мг, 1,95 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в СНСl₃ от 0 до 60%] (R)-трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетиамидо)пиперидин-1-карбоксилат (89b) (520 мг, 0,87 ммоль, выход 49%) в виде белого твердого вещества. МС (ES⁺): 602,6 (M+1).

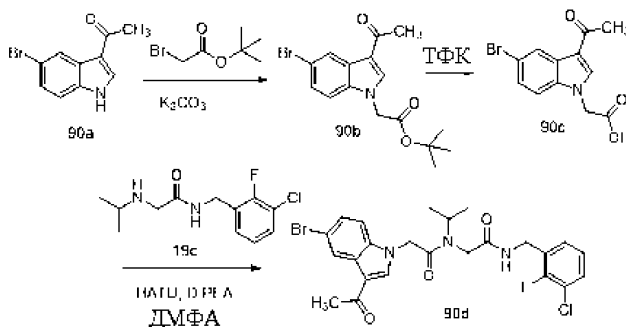
Стадия 3: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пиперидин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (89с).

Реакция (R)-трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетиамидо)пиперидин-1-карбоксилата (89b) (495 мг, 0,82 ммоль) с TФК (0,32 мл, 4,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в СНСl₃ от 0 до 60%] (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пиперидин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (89с) (300 мг, 0,6 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества;

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (т, J=5,6 Гц) и 8,37 (т, J=5,9 Н) (2т, 1Н), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 7,78-7,64 (м, 1Н), 7,63-7,03 (м, 7Н), 5,75-5,51 (м) и 5,45 (с) (2Н), 4,52-4,38 (м, 1Н), 4,31 (д, J=5,7 Гц) и 4,22 (д, J=4,6 Гц) (2д, 2Н), 4,17-4,04 и 3,85-3,75 (2м, 1Н), 3,89 и 3,17 (2с, 2Н), 3,12-2,65 (м, 2Н), 2,45-2,18 (м, 2Н), 1,96-1,25 (м, 4Н);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,45 (пик TФК), -121,17, -121,70;

МС (ES⁺) 501,5 (M+1); 499,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 2:1].

Схема 90

Получение 2-(3-ацетил-5-бром-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-

изопропилацетамида (90d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (90b).

Реакция 1-(5-бром-1H-индол-3-ил)этанона (90a) (полученный по методу, приведенному Denis, Jean-Noel et al. в международной публикации РСТ, WO 2013/014102, 8,24 г, 34,6 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (6,14 мл, 41,5 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетат (90b) (11,26 г, 32,0 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (с, 1H), 8,35-8,29 (м, 1H), 7,54-7,36 (м, 2H), 5,14 (с, 2H), 2,44 (с, 3H), 1,43 (с, 9H);

МС (ES+): 352,2, 354,3 (M+2), 374,4, 376,3 (M+Na); (ES-): 350,3, 352,3 (M-2), 386,3, 388,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (90с).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (90b) (11,15 г, 31,7 ммоль) с ТФК (48,8 мл, 633 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (90с) (11,38 г, 38,4 ммоль, выход 88%) в виде розового твердого вещества в форме аддукта ТФК;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,33 (уш. с., 1H, обменивающийся с D_2O), 8,40 (с, 1H), 8,32 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,8$, 1H), 7,40 (дд, $J=8,7$, 2,0 Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,44 (с, 3H);

МС (ES+): 296,2, 298,2 (M+2); (ES-) 294,2, 296,2 (M-2).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (90d).

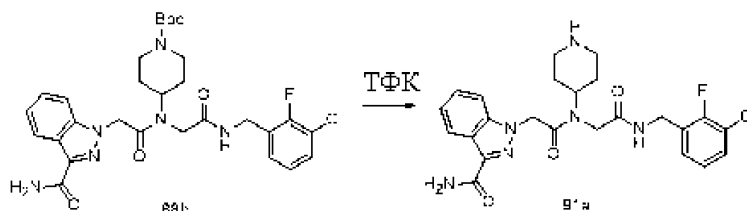
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (90с) (1,6 г, 5,4 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (1,4 г, 5,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (40 г), элюируя MeOH в CHCl_3 0-100%] 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (90d) (1,67 г, 3,11 ммоль, выход 58%) в виде бледно-желтого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,36-8,28 (м, 2H, другой триплет амидного протона одного из двух ротационных изомеров перекрылся в указанной области), 7,56-7,29 (м, 4H), 7,22 (тд, $J=7,9$, 1,1 Гц) и 6,99 (тд, $J=7,9$, 1,1 Гц) (2 тд, 1H), 5,37 и 5,18 (2с, 2H), 4,65-4,51 и 4,27-4,18 (2м, 1H), 4,47 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,33 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 2,44 и 2,42 (2с, 3H), 1,25 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,19, -121,76;

МС (ES+): 536,49 и 538,49 (M+1), 558,5 и 560,5 (M+Na); (ES-): 534,36 и 536,41 (M-1), 570,4 и 572,4 (M+Cl).

Схема 91



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (91a).

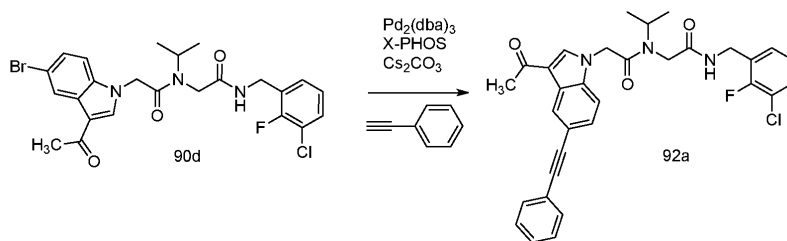
Реакция трет-бутил-4-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетамидо)пиперидин-1-карбоксилата (88b) (500 мг, 0,92 ммоль) с ТФК (0,35 мл, 4,58 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пиперидин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (91a) (386 мг, 0,77 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,89 (т, $J=5,6$ Гц) и 8,42 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,23-8,12 (м, 1H), 7,77-7,64 (м, 1H), 7,64-7,04 (м, 7H), 5,65 и 5,44 (с, 2H), 4,47 (д, $J=5,4$ Гц) и 4,32 (д, $J=5,7$ Гц) (2д, 2H), 4,21 и 3,84 (2с, 2H), 4,32-4,30 и 4,12-3,95 (2м, 1H), 3,22-3,01 (м, 2H), 2,85-2,69 и 2,69-2,56 (2м, 2H), 1,94-1,40 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -73,53 (пик ТФК), -121,18, -121,66;

МС (ES+): 501,6 (M+1); 499,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 3:2].

Схема 92



Получение 2-(3-ацетил-5-(фенилэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (92а).

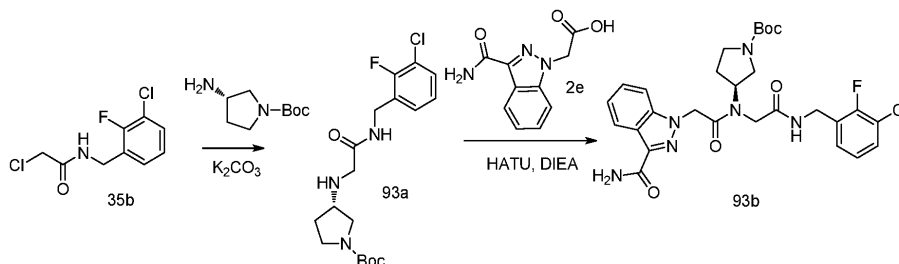
Смесь твердых 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (113 мг, 0,21 ммоль), Cs₂CO₃ (69 мг, 0,21 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (X-PHOS, 20 мг, 0,04 ммоль), Pd₂(dba)₃ (19 мг, 0,02 ммоль) продували напором азота в течение 10 мин, затем прибавили фенилацетилен (0,023 мл, 0,21 ммоль) и безводный толуол (10 мл) под напором азота. Реакционную колбу нагревали при 90°C в течение 8 ч. Реакционную смесь разбавили EtOAc (50 мл), отфильтровали через слой целита с последующим промыванием слоя EtOAc (3×20 мл). Фильтрат промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и выпарили досуха. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 20%] с получением 2-(3-ацетил-5-(фенилэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (92а) (63 мг, выход 54%) в виде коричневого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (т, J=5,7 Гц) и 8,43-8,26 (м) (3H), 7,63-7,34 (м, 9H), 7,30-6,96 (м, 1H), 5,39 и 5,21 (2с, 2H), 4,67-4,53 и 4,32-4,19 (2м, 1H), 4,48 (д, J=5,9 Гц) и 4,34 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,86 (2с, 2H), 2,46 и 2,44 (2с, 3H), 1,26 (д, J=6,4 Гц) и 1,01 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,18, -121,77;

МС (ES⁺): 558,7 и 560,6 (M+1); (ES⁻): 556,6 и 558,6 (M-1).

Схема 93



Получение (S)-трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетидамо)пирролидин-1-карбоксилата (93b).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (93а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с (S)-трет-бутил-3-аминопирролидин-1-карбоксилатом (690 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (S)-трет-бутил-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилат (93а) (500 мг, 1,3 ммоль, 87%) в виде желтого масла;

МС (ES⁺): 386,5 (M+1).

Стадия 2: получение (S)-трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетидамо)пирролидин-1-карбоксилата (93b).

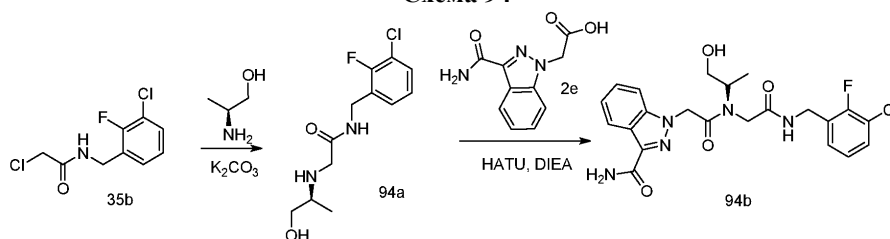
Реакция (S)-трет-бутил-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (93а) (300 мг, 0,78 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (187 мг, 0,86 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 60%] (S)-трет-бутил-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетидамо)пирролидин-1-карбоксилат (93b) (352 мг, 0,6 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (т, J=5,6 Гц) и 8,44 (т, J=5,0 Гц) (2т, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,77-7,65 (м, 1H), 7,64-7,01 (м, 7H), 5,70 и 5,42 (2с, 2H), 4,84-4,63 (м, 1H), 4,47 (д, J=5,1 Гц) и 4,31 (д, J=5,7 Гц) (2д, 2H), 4,26 и 3,91 (2с, 2H), 3,46-2,95 (м, 2H), 2,19-1,80 (м, 2H), 1,41 и 1,37 (2с, 9H), 0,89-0,77 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,24, -121,68;

МС (ES⁺): 587,6 (M+1); МС (ES⁻): 585,6 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров].

Схема 94



Получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (94b).

Стадия 1: получение (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)ацетамида (94a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с (S)-2-аминопропан-1-олом (278 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)ацетамид (94a) (200 мг, 0,73 ммоль, 49%) в виде желтого масла;

МС (ES⁺): 275,4, 277,4 (M+1, M+3).

Стадия 2: получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (94b).

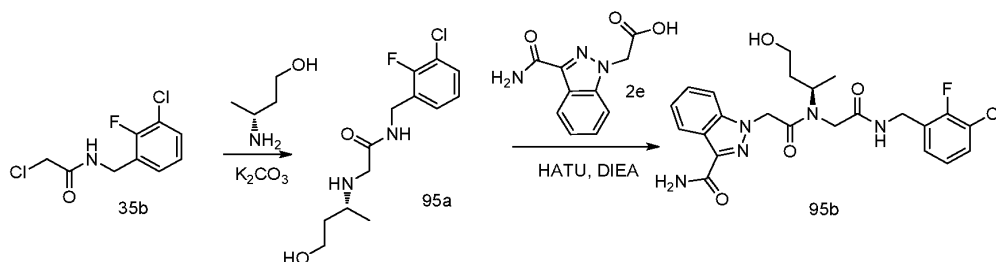
Реакция (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)ацетамида (94a) (200 мг, 0,73 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (176 мг, 0,8 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 60%] (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (94b) (210 мг, 0,44 ммоль, выход 61%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,90-8,46 (м, 1H), 8,25-8,12 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60-6,89 (м, 7H), 5,83-5,31 (м, 3H), 4,86-4,11 (м, 4H), 4,00-3,72 (м, 1H), 3,55-3,39 (м, 1H), 3,32-3,13 (м, 1H), 1,17-0,88 (м, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,26, -121,65;

МС (ES⁺): 476,5 (M+1); (ES⁻): 474,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров].

Схема 95



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (95b).

Стадия 1: получение (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамида (95a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с (R)-3-аминобутан-1-олом (378 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамид (95a) (150 мг, 0,52 ммоль, 25%) в виде желтого масла;

МС (ES⁺): 289,4 (M+1); МС (ES⁻): 287,3 (M-1).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (95b).

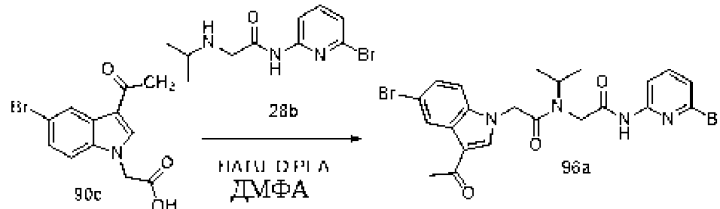
Реакция (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамида (95a) (150 мг, 0,52 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (125 мг, 0,57 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 60%] (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (95b) (43 мг, 0,088 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,90-8,46 (м, 1H), 8,25-8,12 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,60-6,89 (м, 7H), 5,83-5,31 и 4,86-4,11 и 4,00-3,72 (3м, 8H), 3,55-3,39 и 3,32-3,13 (2м, 2H), 1,17-0,88 (м, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,26, -121,77;

МС (ES+): 490,5 (M+1); (ES-): 488,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 96



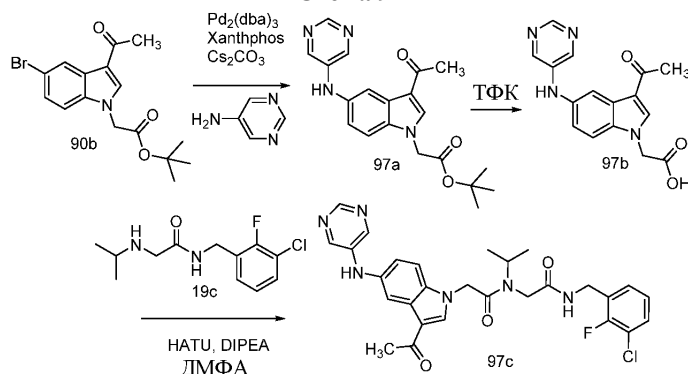
Получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (96а).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида (28b) (1,1 г, 4,05 ммоль) с 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (90с) (1,2 г, 4,05 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (96а) (1,5 г, 2,73 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (в виде смеси ротационных изомеров) δ 11,20 и 10,81 (2с, 1H), 8,36-8,28 (м, 2H), 8,17 и 8,01 (2д, J=8,1 Гц, 1H), 7,81 и 7,70 (2т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,27 (м, 3H), 5,41 и 5,20 (2с, 2H), 4,69-4,55 и 4,32-4,20 (2м, 1H), 4,42 и 4,04 (2с, 2H), 2,44 и 2,43 (2с, 3H), 1,26 и 1,03 (2д, J=6,4 Гц, 6H);

МС (ES+): 551,4, 553,4 (M+1); МС (ES-): 583,4, 585,4 (M+Cl).

Схема 97



Получение 2-(3-ацетил-5-(5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (97с).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (97а).

К дегазированному ДМФА (12 мл) в герметично закрытом реакторе прибавили трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетат (90b) (1,05 г, 2,98 ммоль), карбонат цезия (1,94 г, 5,96 ммоль), пиримидин-5-амин (340 мг, 3,58 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (273 мг, 0,3 ммоль), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (Xanthphos, 172 мг, 0,3 ммоль) и нагревали при перемешивании при 100°C в течение 16 ч. Смесь охладил до комнатной температуры, разбавили EtOAc (30 мл) и отфильтровали через слой целита. Слой промыли EtOAc (2x15 мл) и объединенные порции фильтрата концентрировали с получением сырого остатка, который очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (40 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] с получением трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (97а) (0,34 г, 0,93 ммоль, выход 31%) в виде светло-желтого твердого вещества;

МС (ES+): 367,5 (M+1), МС (ES-): 401,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (97b).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (97а) (340 мг, 0,93 ммоль) с ТФК (1,43 мл, 18,56 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-(5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (97b) (250 мг, 0,81 ммоль, выход 87%) в виде светло-оранжевого твердого вещества. ^1H ЯМР показал продукт как смесь ротационных изомеров и данные соответствующие главному ротационному изомеру;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,7-13,1 (уш. с., 1H, обменивающийся с D_2O), 8,67-8,51 (м, 2H), 8,48 (с, 2H), 8,31 (с, 1H), 8,01 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,18-7,07 (м, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,41 (с, 3H);

МС (ES+) 311,4 (M+1), МС (ES-) 309,3 (M-1).

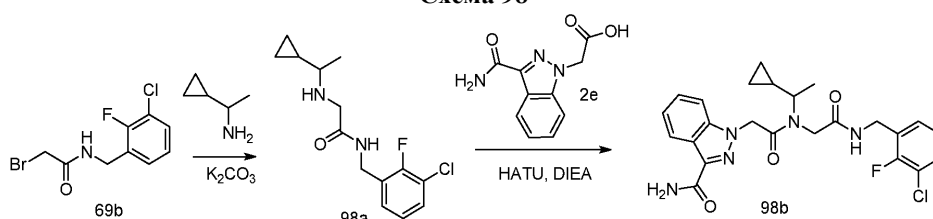
Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (97с).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (97b) (80 мг, 0,26 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (67 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl_3 0-100%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (97с) (68 мг, 0,12 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) (в виде смеси двух ротационных изомеров) δ 8,83 и 8,35 (2т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,57 и 8,56 (2с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,25 и 8,20 (2с, 1H), 8,00 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,57-7,34 (м, 3H), 7,25-6,96 (м, 2H), 5,34 и 5,15 (2с, 2H), 4,69-4,51 и 4,28-4,21 (2м, 1H), 4,47 и 4,34 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,18 и 3,85 (2с, 2H), 2,41 и 2,40 (2с, 3H), 1,25 и 1,00 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) (в виде смеси двух ротационных изомеров) δ -121,18 и -121,77;
МС (ES+): 551,6 (M+1), МС (ES-): 549,5 (M-1).

Схема 98



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (98b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамида (98a).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (307 мг, 1,09 ммоль) с 1-циклопропилэтанамин (93 мг, 1,09 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамид (98a) в виде желтого масла, который использовали в таком виде без дополнительной очистки;

МС (ES+): 285,4 (M+1); МС (ES-): 283,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (98b).

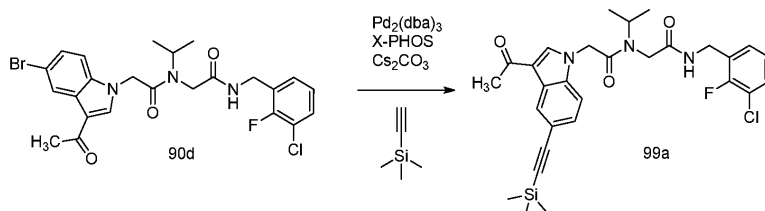
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамида (98a) (312 мг, 1,1 ммоль) с 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (288 мг, 1,32 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя MeOH в CHCl_3 от 0 до 10%] 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (98b) (115 мг, 0,24 ммоль, выход 22%) в виде бледно-желтого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,82 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,30 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,74 и 7,70 (2с, 1H), 7,61-7,33 (м, 5H), 7,30-7,00 (м, 2H), 5,76-5,35 (м, 2H), 4,54-4,21 (м) и 3,96 (с) (4H), 3,80-3,46 (м, 1H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,02 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 3H), 0,93-0,76 (м) и 0,64-0,37 (м) и 0,31-0,14 (м) и 0,13-0,02 (м) (5H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -121,19, -121,75;

МС (ES+): 486,5 (M+1), 508,5 (M+Na); (ES-) 484,5 (M-1), 520,5 (M+Cl).

Схема 99



Получение 2-(3-ацетил-5-((триметилсилил)этинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (99a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (504 мг, 0,94 ммоль) с этинилтриметилсиланом (0,13 мл, 0,94 ммоль) по методу, приведенному на схеме 92, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя MeOH в CHCl_3 от 0 до 100%; вторая колонка: силикагель

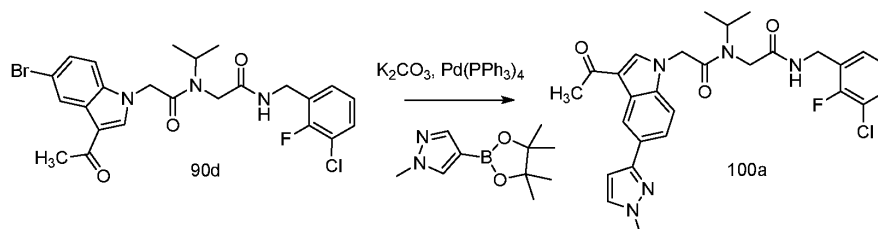
(12 г), элюируя MeOH/EtOAc (9:1) в смеси гексанов от 0 до 100%] 2-(3-ацетил-5-((триметилсилил)этинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (99a) (21 мг, 0,038 ммоль, выход 4%) в виде желтого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,42-8,22 (м) (3H), 7,62-6,96 (м, 5H), 5,37 и 5,19 (2с, 2H), 4,65-4,52 и 4,26-4,21 (2м, 1H), 4,47 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,32 (д, $J=5,7$ Гц) (2д, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 2,44 и 2,42 (2с, 3H), 1,25 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H), 0,40-0,08 (м, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,20, -121,77 (д, $J=4,0$ Гц);

МС (ES+): 554,6 и 556,6 (M+1), 576,6 и 578,7 (M+Na); МС (ES-): 588,5 и 590,6 (M+Cl).

Схема 100



Получение 2-(3-ацетил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (100a).

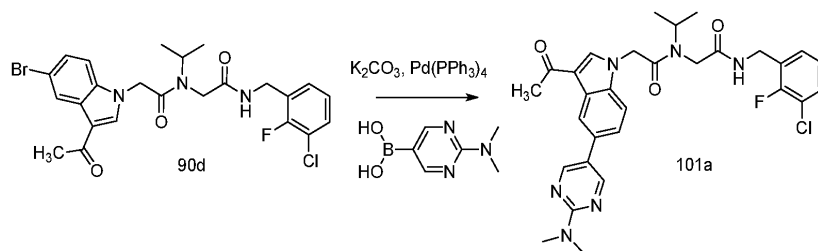
К дегазированному раствору 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (150 мг, 0,28 ммоль), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразола (70 мг, 0,335 ммоль) в диоксане (4 мл) прибавили раствор K_2CO_3 (1,12 мл, 0,56 ммоль) в воде (1 мл) с последующим прибавлением тетракистрифенилфосфинпалладия(0) (32 мг, 0,028 ммоль) и нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь охладили до комнатной температуры и разбавили EtOAc (50 мл) и водой (60 мл). Органический слой отделили промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] с получением 2-(3-ацетил-5-(1-метил-1H-пиразол-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (100a) (85 мг, 0,16 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров в соотношении 2:1) δ 8,83 и 8,35 (2т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,31-8,27 (м, 1H), 8,24 и 8,19 (2с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,83-7,76 (м, 1H), 7,55-7,35 (м, 4H), 7,26-7,17 и 7,05-6,96 (2м, 1H), 5,34 и 5,16 (2с, 2H), 4,65-4,52 и 4,30-4,21 (2м, 1H), 4,48 и 4,34 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,18 и 3,85 (2с, 2H), 3,88 и 3,87 (2с, 3H), 2,44 и 2,42 (2с, 3H), 1,25 и 1,00 (2д, $J=6,4$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,19 и -121,79;

МС (ES+): 538,6 (M+1), 560,6 (M+Na); МС (ES): 536,6 (M-1).

Схема 101



Получение 2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (101a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (150 мг, 0,28 ммоль) с 2-(диметиламино)пиримидин-5-илбороновой кислотой (56 мг, 0,34 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%]

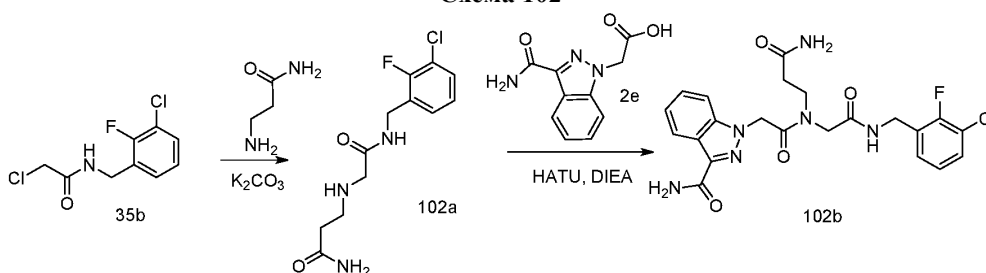
2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (101a) (26 мг, 0,045 ммоль, выход 16%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь ротационных изомеров) 8,83 и 8,35 (2т, $J=5,2$ Гц, 1H), 8,65 и 8,646 (2с, 2H), 8,31 и 8,26 (2с, 1H), 7,60-7,47 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 2H), 7,28-7,16 и 7,07-6,95 (2м, 2H), 5,38 и 5,20 (2с, 2H), 4,65-4,53 и 4,29-4,22 (2м, 1H), 4,48 и 4,33 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 3,25-3,10 (м, 6H), 2,45 и 2,44 (2с, 3H), 1,26 и 1,00 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,18 и -121,78;

МС (ES+): 579,7 (M+1), 601,7 (M+Na), МС (ES-): 577,6 (M-1).

Схема 102



Получение 1-(2-((3-амино-3-оксопропил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (102b).

Стадия 1: получение 3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пропанамида (102a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с 3-аминопропанамида гидрохлоридом (462 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] 3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пропанамида (102a) (168 мг, 0,77 ммоль, 52%) в виде желтого масла;

МС (ES+): 288,4 (M+1), 310,3 (M+Na); (ES-): 286,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((3-амино-3-оксопропил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (102b).

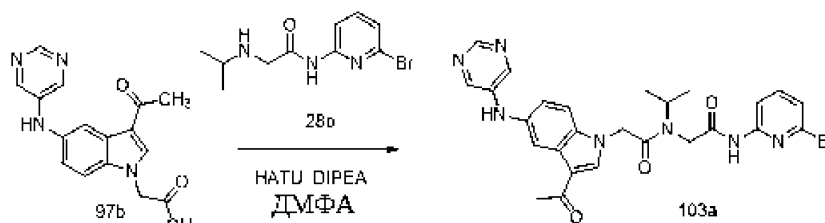
Реакция 3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)пропанамида (102a) (168 мг, 0,77 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (200 мг, 0,7 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого остатка с MeOH (5 мл) 1-(2-((3-амино-3-оксопропил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (102b) (158 мг, 0,32 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,89 (т, J=5,5 Гц) и 8,56 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,24-8,08 (м, 1H), 7,78-7,65 (м, 1H), 7,64-6,85 (м, 9H), 5,70 и 5,412 (с, 2H), 4,47 (д, J=5,5 Гц) и 4,38-4,24 (м) и 3,95 (с) (4H), 3,74 (т, J=6,3 Гц) и 3,41 (т, J=7,0 Гц) (2т, 2H), 2,28 (т, J=7,1 Гц, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,36, -121,65;

МС (ES+) 489,5 (M+1); (ES-): 487,4 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 4:5].

Схема 103



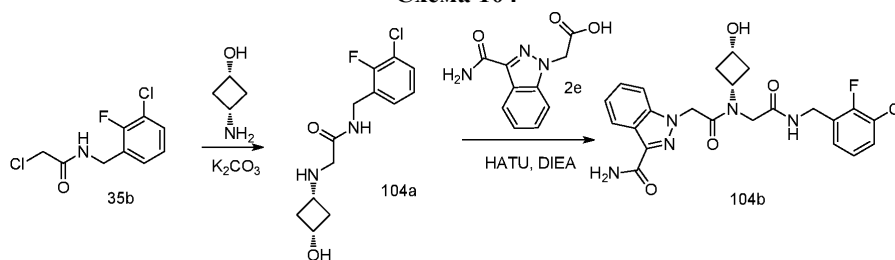
Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (103a).

Реакция N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида (28b) (61 мг, 0,23 ммоль) с 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (97b) (70 мг, 0,23 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя CMA80 в CHCl₃ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (103a) (45 мг, 0,080 ммоль, выход 35%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 11,20 и 10,83 (2с, 1H), 8,56 и 8,55 (2с, 1H), 8,50 и 8,49 (2с, 1H), 8,47 и 8,46 (2с, 2H), 8,25 и 8,24 (2с, 1H), 8,21-7,97 (м, 2H), 7,81 и 7,70 (2т, J=8,0 Гц, 1H), 7,48-7,27 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 1H), 5,37 и 5,18 (2с, 2H), 4,71-4,59 и 4,36-4,23 (2м, 1H), 4,43 и 4,05 (2с, 2H), 2,42 и 2,40 (2с, 3H), 1,26 и 1,04 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ES+): 564,5, 566,5 (M+1), МС (ES-): 562,5, 564,5 (M-1), 598,5, 600,5 (M+Cl).

Схема 104



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((цис)-3-гидроксициклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (104b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((цис)-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамида (104a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с (цис)-3-аминоциклобутанол гидрохлоридом (458 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((цис)-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамид (104a) (250 мг, 0,87 ммоль, 59%) в виде желтого масла;

МС (ES+): 287,3 (M+1); МС (ES-): 285,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((цис)-3-гидроксициклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (104b).

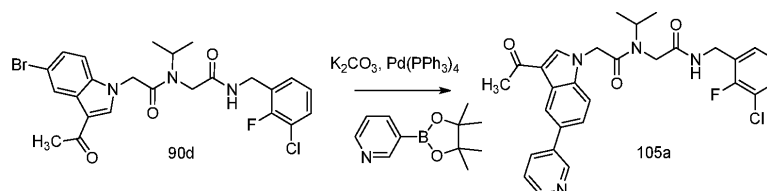
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((цис)-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамида (104a) (250 мг, 0,87 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (210 мг, 0,96 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((цис)-3-гидроксициклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (104b) (245 мг, 0,5 ммоль, выход 58%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (т, J=5,7 Гц) и 8,44 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,24-8,09 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,59-7,04 (м, 7H), 5,53 и 5,40 (2с, 2H), 5,20-5,06 (м, 1H), 4,47 (д, J=5,5 Гц) и 4,34 (д, J=5,7 Гц) (2д, 2H), 4,30 и 4,04 (2с, 2H), 4,19-4,05 (м, 1H), 3,88-3,68 (м, 1H), 2,70-2,55 (м, 1H), 2,39-2,25 (м, 1H), 2,13-1,90 (м, 1H), 1,85-1,70 (м, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,26, -121,59;

МС (ES+); 488,5 (M+1); (ES-): 486,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 4:5].

Схема 105



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (105a).

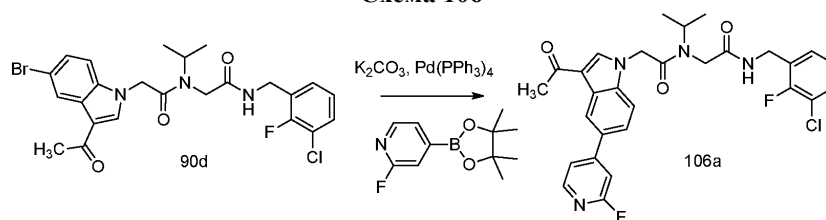
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (150 мг, 0,28 ммоль) с пиридин-3-илбороновой кислотой (34 мг, 0,28 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (105a) (75 мг, 0,14 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91-8,87 (м, 1H), 8,84 (т, J=5,7 Гц) и 8,39-8,27 (м) (2H), 8,61-8,53 (м, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,14-8,05 (м, 1H), 7,67-7,57 (м, 2H), 7,57-7,47 (м, 2H), 7,46-7,36 (м, 1H), 7,26-6,94 (м, 1H), 5,41 и 5,22 (с, 2H), 4,66-4,53 и 4,32-4,21 (м, 1H), 4,49 и 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,20 и 3,86 (с, 2H), 2,47 и 2,45 (с, 3H), 1,27 и 1,01 (2д, J=6,4 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,18, -121,77;

МС (ES+) 535,6 (M+1), МС (ES-): 569,5, 571,5 (M+Cl).

Схема 106



Получение 2-(3-ацетил-5-(2-фторпиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (106a).

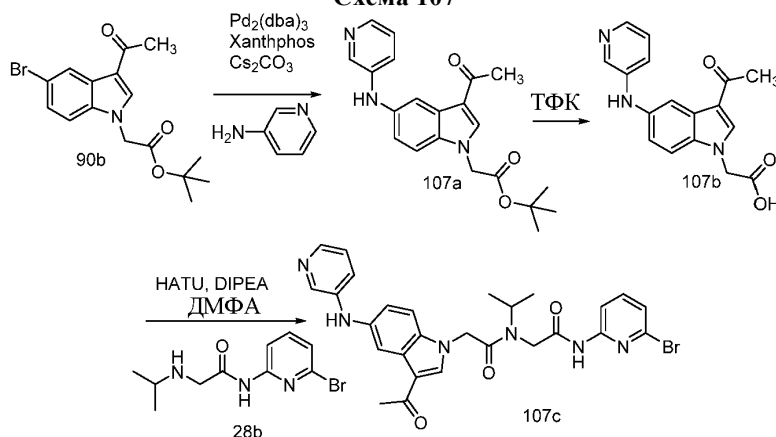
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (150 мг, 0,28 ммоль) с 2-фторпиридин-4-илбороновой кислотой (39 мг, 0,28 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(2-фторпиридин-4-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (106a) (52 мг, 0,094 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,84 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,42-8,23 (м) (3H), 8,58 (уш. с., 1H), 7,81-6,89 (м, 7H), 5,42 и 5,23 (с, 2H), 4,66-4,53 и 4,30-4,22 (м, 1H), 4,49 и 4,34 (2д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,20 и 3,86 (с, 2H), 2,48 и 2,46 (с, 3H), 1,27 и 1,00 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -69,06, -69,09, -121,18, -121,77;

МС (ES+): 553,6 (M+1), МС (ES-): 587,5 (M+Cl).

Схема 107



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (107c).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (107a).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (90b) (1,05 г, 2,98 ммоль) с пиридин-3-амином (310 мг, 3,28 ммоль), по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетат (107a) (250 г, 0,7 ммоль, выход 23%) в виде светло-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,35-8,23 (м, 3H), 8,02-7,91 (м, 2H), 7,43-7,31 (м, 2H), 7,18 (дд, $J=8,3$, 4,6 Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=8,8$, 2,2 Гц, 1H), 5,08 (с, 2H), 2,41 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

МС (ES+): 366,5 (M+1), МС (ES-): 400,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (107b).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (107a) (250 мг, 0,68 ммоль) с ТФК (1,58 мл, 20,52 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с EtOAc-гексан (10 мл) 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (107b) (0,2 г, 0,647 ммоль, выход 95%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 13,31 (уш. с., 1H, обменивающийся с D_2O), 9,09 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,55 (д, $J=8,7$ Гц, 1H), 7,18 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,42 (с, 3H);

МС (ES-): 308,3 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (107c).

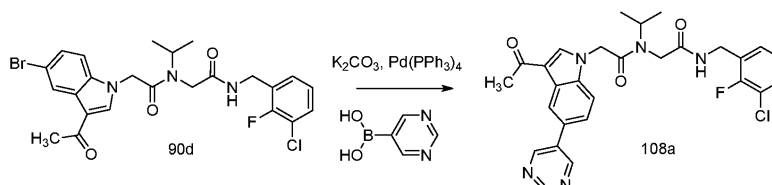
Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (107b) (60 мг, 0,19

ммоль) с N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (28b) (53 мг, 0,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl_3 0-100%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (107с) (57 мг, 0,101 ммоль, выход 52%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 11,20 и 10,82 (2с, 1H), 8,33-8,24 (м, 2H), 8,22 и 8,21 (2с, 1H), 8,05-7,91 (м, 3H), 7,81 и 7,70 (2т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,44-7,28 (м, 3H), 7,23-7,11 (м, 1H), 7,12-7,01 (м, 1H), 5,35 и 5,16 (2с, 2H), 4,72-4,57 и 4,47-4,20 (2м, 1H), 4,43 и 4,05 (2с, 2H), 2,41 и 2,40 (2с, 3H), 1,26 и 1,04 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ES+): 563,5, 565,5 (M+1); МС (ES-): 561,5, 563,5 (M-1), 597,5, 599,5 (M+Cl).

Схема 108



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-5-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (108a).

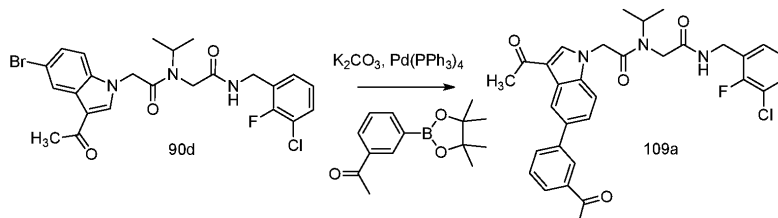
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (150 мг, 0,28 ммоль) с пиридин-5-илбороновой кислотой (35 мг, 0,28 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-5-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (108a) (85 мг, 0,159 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества; в виде смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,19 и 9,18 (2с, 1H), 9,12 и 9,11 (2с, 2H), 8,89-8,79 и 8,40-8,28 (2м, 2H), 8,48 (с, 1H), 7,71-6,95 (м, 5H), 5,42 и 5,23 (2с, 2H), 4,65-4,54 и 4,32-4,21 (2м, 1H), 4,49 и 4,34 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,20 и 3,86 (2с, 2H), 2,48 и 2,46 (2с, 3H), 1,27 и 1,01 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,18 и -121,79;

МС (ES+): 536,5 (M+1), МС (ES-): 534,5 (M-1), 570,5 (M+Cl).

Схема 109



Получение 2-(3-ацетил-5-(3-ацетилфенил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (109a).

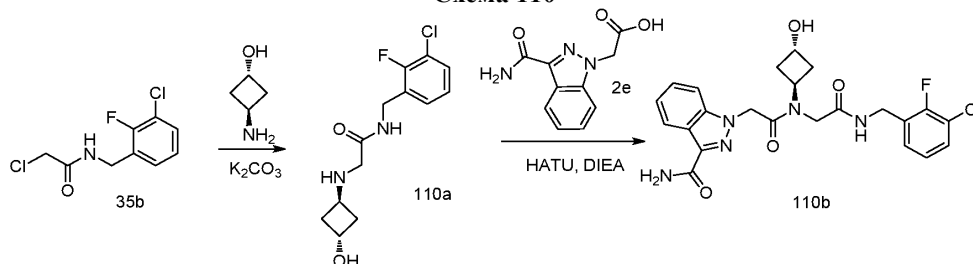
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (150 мг, 0,28 ммоль) с 1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этанолом (70 мг, 0,28 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(3-ацетилфенил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (109a) (80 мг, 0,14 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества как смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,84 и 8,35 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,47 (уш. с., 1H), 8,35 и 8,34 (с, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 8,01-7,88 (м, 2H), 7,70-6,95 (м, 6H), 5,41 и 5,22 (с, 2H), 4,68-4,51 и 4,32-4,20 (м, 1H), 4,49 и 4,34 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,20 и 3,86 (с, 2H), 2,668 и 2,666 (2с, 3H), 2,47, 2,45 (с, 3H), 1,27 и 1,01 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,18, -121,76;

МС (ES+): 576,6 (M+1), 598,6 (M+Na); МС (ES-): 574,6 (M-1).

Схема 110



Получение 1-(2-(((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((транс)-3-гидроксициклобутил)-амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (110b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамида (110a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с (транс)-3-аминоциклобутанол гидрохлорида (458 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамид (110a) (200 мг, 0,7 ммоль, 47%) в виде желтого масла;

МС (ES+): 287,4 (M+1); (ES-): 285,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-(((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((транс)-3-гидроксициклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (110b).

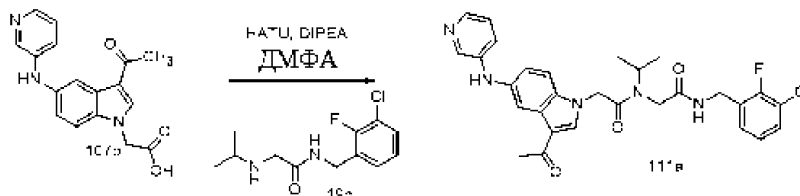
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамида (110a) (200 мг, 0,7 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (168 мг, 0,77 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-(((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((транс)-3-гидроксициклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (110b) (92 мг, 27%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (т, J=5,5 Гц) и 8,43 (т, J=5,7 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,78-7,64 (м, 1H), 7,63-7,00 (м, 7H), 5,53 и 5,42 (2с, 2H), 5,12 (д, J=4,0 Гц) и 5,00 (д, J=4,3 Гц) (2д, 1H), 4,96-4,79 (м, 1H), 4,47 (д, J=5,2 Гц) и 4,33 (д, J=5,5 Гц) (2д, 2H), 4,28 и 4,00 (2с, 2H), 4,23-4,05 (м, 1H), 2,46-2,30 (м, 1H), 2,28-2,09 (м, 2H), 2,02-1,85 (м, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,23, -121,62;

МС (ES+): 488,5 (M+1); (ES-): 486,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 4:5].

Схема 111



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-(((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (111a).

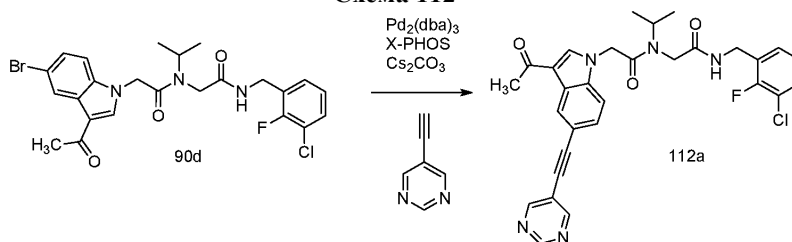
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (50 мг, 0,19 ммоль) с 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (107b) (60 мг, 0,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-(((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (111a) (40 мг, 0,073 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,82 и 8,34 (2т, J=5,7 Гц, 1H), 8,32-8,23 (м, 2H), 8,21 и 8,16 (2с, 1H), 7,98 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96-7,90 (м, 1H), 7,56-6,96 (м, 7H), 5,32 и 5,13 (2с, 2H), 4,67-4,51 и 4,31-4,18 (2м, 1H), 4,47 и 4,34 (2д, J=5,8 Гц, 2H), 4,18 и 3,85 (2с, 2H), 2,40 и 2,39 (2с, 3H), 1,25 и 1,00 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,18, -121,77;

МС (ES+): 550,6 (M+1); МС (ES-): 584,6 (M+Cl).

Схема 112



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-илэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (112a).

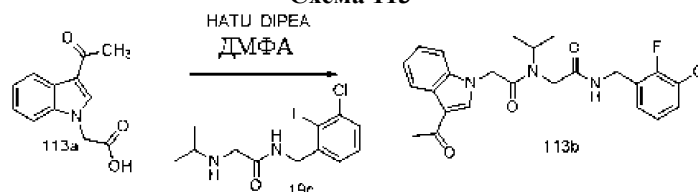
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (300 мг, 0,56 ммоль) с 5-этинилпиримидином (58 мг, 0,56 ммоль) по методике, приведенной на схеме 92, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [первая колонка: силикагель (24 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 20%; вторая колонка: силикагель (12 г), элюируя MeOH/EtOAc (9:1) в смеси гексанов от 0 до 100%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-илэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (112a) (13 мг, 0,023 ммоль, выход 4%) в виде желтого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,183 и 9,180 (2с, 1H), 9,054 и 9,052 (2с, 2H), 8,84 (т, J=5,8 Гц) и 8,36 (т) (2т, 1H), 8,45 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,38 и 8,34 (2с, 1H), 7,68-6,93 (м, 5H), 5,41 и 5,22 (2с, 2H), 4,65-4,53 и 4,28-4,20 (2м, 1H), 4,52-4,30 (м, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 2,46 и 2,45 (2с, 3H), 1,26 (д, J=6,5 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2т, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,18, -121,77;

МС (ES+): 560,61 (M+1); МС (ES-): 594,5 и 596,5 (M+Cl).

Схема 113



Получение 2-(3-ацетил-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (113b).

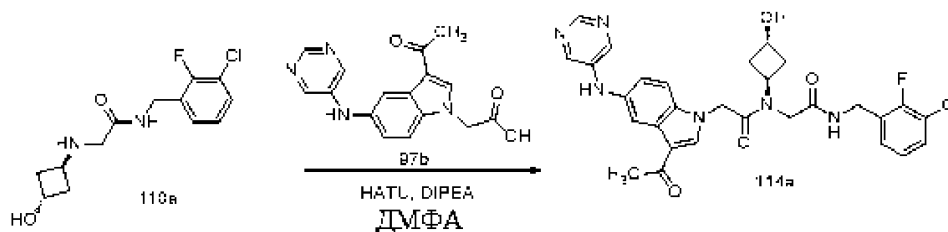
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (400 мг, 1,55 ммоль) с 2-(3-ацетил-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (113а) (403 мг, 1,86 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 10%] 2-(3-ацетил-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (113b) (279 мг, 0,609 ммоль, выход 39%) в виде бледно-желтого твердого вещества в форме смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,82 и 8,35 (т, J=5,4 Гц) (2т, 1H), 8,32 и 8,27 (2с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,18 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,57-7,34 (м, 2H), 7,29-7,14 (м, 2H, другой триплет перекрывается в указанной области), 7,00 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,36 и 5,17 (2с, 2H), 4,65-4,52 и 4,30-4,22 (2м, 1H), 4,48 (д, J=5,6 Гц) и 4,33 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,19 (с) и 3,85 (2с, 2H), 2,43 и 2,42 (2с, 3H), 1,25 (д, J=6,3 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,19, -121,82;

МС (ES+): 458,5 (M+1), 480,5 (M+Na); МС (ES-): 456,5 (M-1), 492,5 (M+Cl).

Схема 114



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-((транс)-3-гидроксициклобутил)ацетамида (114a).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамида (110а) (55 мг, 0,19 ммоль) с 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (97b) (60 мг, 0,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и

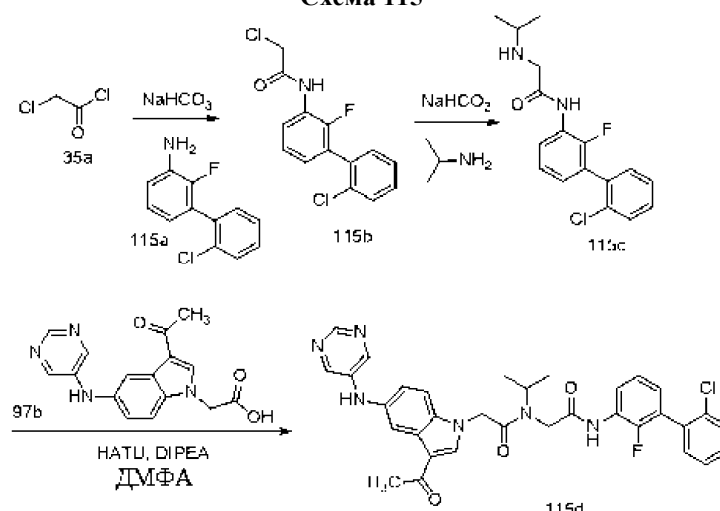
очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 100%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-((транс)-3-гидроксициклобутил)ацетамид (114а) (12 мг, 0,021 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,85 и 8,42 (2т, $J=5,6$ Гц, 1Н), 8,563 и 8,559 (2с, 1Н), 8,49 (с, 1Н), 8,46 (с, 2Н), 8,22 и 8,17 (2с, 1Н), 8,004 и 7,997 (2с, 1Н), 7,58-7,01 (м, 5Н), 5,29 (с) и 5,17-4,79 (м) (с и м, 4Н), 4,47 и 4,35 (2д, $J=5,8$ Гц, 2Н), 4,27 и 4,02 (2с, 2Н), 4,24-4,09 (м, 1Н), 2,41 и 2,40 (2с, 3Н), 2,28-2,11 (м, 2Н), 2,00-1,84 (м, 2Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,20, -121,62;

МС (ES+): 579,6 (M+1), МС (ES-): 613,5, 615,5 (M+Cl).

Схема 115



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (115d).

Стадия 1: получение 2-хлор-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (115b).

К двухфазному раствору 2'-хлор-2-фторбифенил-3-амина (115а) (0,8 г, 3,61 ммоль, полученный по методу, описанному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ WO 2012/093101) в EtOAc (20 мл), в насыщенном водном растворе NaHCO_3 (20 мл) прибавили 2-хлорацетилхлорид (35а) (0,58 мл, 7,22 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Слои разделили и водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл). Органические слои смешали, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-хлор-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (115b) (1 г, выход 93%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 10,24 (с, 1Н), 8,00 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,64-7,57 (м, 1Н), 7,53-7,39 (м, 3Н), 7,28 (тд, $J=8,0$, 1,0 Гц, 1Н), 7,19-7,07 (м, 1Н), 4,37 (с, 2Н);

МС (ES+): 298,3, 300,3 (M+1), 320,3, 322,3 (M+Na); МС (ES-): 296,3, 298,3 (M-1).

Стадия 2: получение N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида (115с).

К раствору 2-хлор-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)ацетамида (115b) (1,00 г, 3,35 ммоль) в ТГФ (30 мл) прибавили изопропиламин (0,86 мл, 10,06 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 24 ч. Реакционную смесь вылили в насыщенный водный раствор NaHCO_3 (60 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои смешали, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 100%] с получением N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида (115с) (520 мг, 1,62 ммоль, выход 48%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (основной ротационный изомер) δ 8,25 (тд, $J=7,8$, 1,7 Гц, 1Н), 7,65-7,56 (м, 1Н), 7,53-7,37 (м, 4Н), 7,27 (тд, $J=8,0$, 1,1 Гц, 1Н), 7,11-7,02 (м, 1Н), 3,30 (с, 2Н), 2,79-2,66 (м, 1Н), 1,04-0,94 (м, 6Н);

МС (ES+) 321,4, 323,4 (M+1), МС (ES-): 355,3, 357,3 (M+Cl).

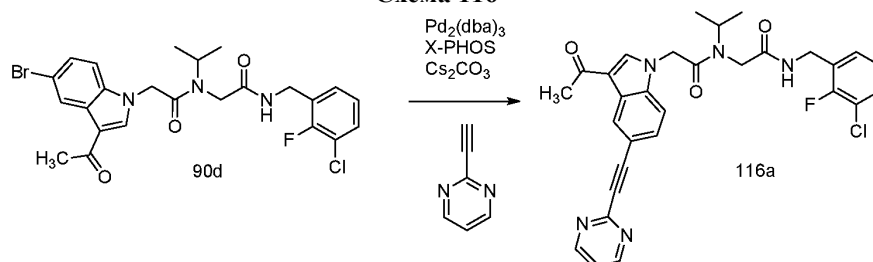
Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (115d).

Реакция N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида (115с) (62 мг, 0,19 ммоль) с 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислотой (97b) (60 мг, 0,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (115d) (21м г, 0,034 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,25 и 9,74 (2с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,52-8,43 (м, 3H), 8,26 и 8,24 (с, 1H), 8,15-7,91 (м, 2H), 7,66-7,36 (м, 4H), 7,32 и 7,22 (2т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,18-7,02 (м, 2H), 5,38 и 5,21 (2с, 2H), 4,75-4,59 и 4,38-4,23 (2м, 1H), 4,47 и 4,10 (2с, 2H), 2,42 и 2,40 (2с, 3H), 1,28 и 1,07 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ES+); 613,5, 615,7 (M+1), МС (ES-); 611,6, 613,6 (M-1).

Схема 116



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (116a).

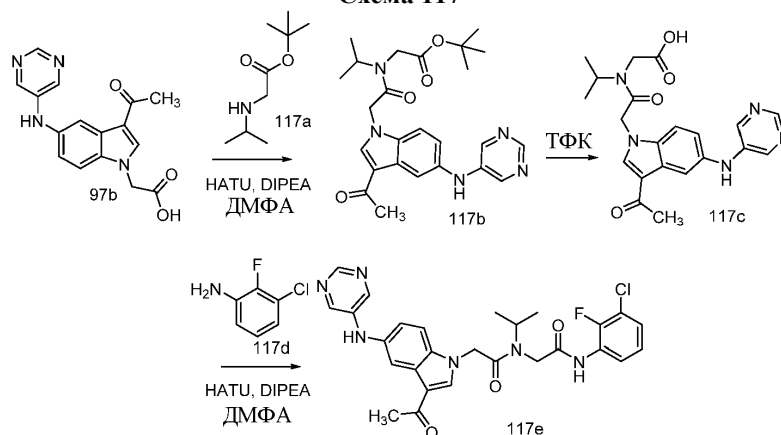
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (325 мг, 0,61 ммоль) с 2-этилпиримидином (63 мг, 0,61 ммоль) по методу, приведенному на схеме 92, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси гексанов от 0 до 100%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (116a) (14 мг, 0,025 ммоль, выход 4%) в виде темно-желтого твердого вещества в форме смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92-8,80 (м, 2H), 8,59 (т, $J=5,0$ Гц) и 8,42-8,29 (м) (т и м, 2H), 8,51-8,45 (м, 1H), 7,66-6,93 (м, 6H), 5,42 и 5,24 (2с, 2H), 4,67-4,55 и 4,29-4,24 (2м, 1H), 4,52-4,31 (м, 2H), 4,19 и 3,86 (2с, 2H), 2,47 и 2,46 (2с, 3H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,01 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,17, -121,75;

МС (ES+): 560,6 (M+1); МС (ES-): 558,5 и 560,6 (M-1).

Схема 117



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (117e).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-изопропилацетамидо)ацетата (117b).

Реакция трет-бутил-2-(изопропиламино)ацетата (117a) (134 мг, 0,77 ммоль, получен по методу, приведенному Brotherton-Pleiss, Christine E. et al. в международной публикации PCT 2014049047) с 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (97b) (160 мг, 0,52 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] трет-бутил-2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-изопропилацетамидо)ацетат (117b) (120 мг, 0,26 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,47 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 8,01 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,33 (т, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,16-7,06 (м, 1H), 5,36 и 5,05 (2с, 2H), 4,67-4,52 и 4,34-4,27 (м, 1H), 4,26 и 3,84 (2с, 2H), 2,42 и 2,41 (2с, 3H), 1,51 и 1,36 (2с, 9H), 1,22 и 1,04 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ES-) 464,5 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-изопропилацетамидо)уксусной кислоты (117c).

Реакция трет-бутил-2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-изопропилацетамидо)ацетата (117b) (120 мг, 0,26 ммоль) с ТФК (0,4 мл, 5,16 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-изопропилацетамидо)уксусную кислоту (117с) (120 мг, 0,29 ммоль, выход 114%) светло-оранжевое смолообразное твердое вещество;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,57 (с, 1H), 8,48 (с, 2H), 8,25 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,01 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,36 и 7,34 (2с, 1H), 7,12 и 7,09 (2т, J=1,9 Гц, 1H), 5,35 и 5,07 (с, 2H), 4,66-4,54 (м, 1H), 4,35-4,18 (м, 1H), 3,87 (с, 1H), 2,41 и 2,41 (2с, 3H), 1,23 и 1,04 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ES+) 410,5 (M+1); МС (ES-) 408,5 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (117е).

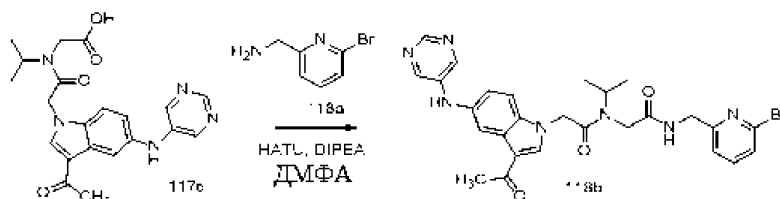
Реакция 2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-изопропилацетамидо)уксусной кислоты (117с) (50 мг, 0,12 ммоль) с 3-хлор-2-фторанилином (117d) (0,018 г, 0,122 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (117е) (25 мг, 0,047 ммоль, выход 38%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,33 и 9,84 (2с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,47 и 8,46 (2с, 2H), 8,25 и 8,23 (2с, 1H), 8,03-8,00 (м, 1H), 7,97 и 7,79 (2т, J=7,6 Гц, 1H), 7,49-7,06 (м, 4H), 5,38 и 5,19 (2с, 2H), 4,75-4,58 и 4,37-4,25 (2м, 1H), 4,46 и 4,09 (2с, 2H), 2,42 и 2,41 (2с, 3H), 1,28 и 1,07 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -126,50, -126,67;

МС (ES+): 537,6 (M+1); МС (ES-): 535,5 (M-1).

Схема 118



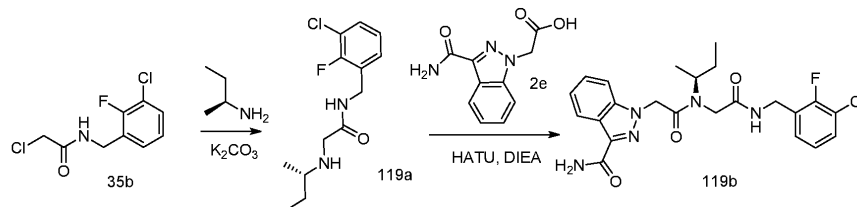
Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-(((6-бромпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (118b).

Реакция 2-(2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-изопропилацетамидо)уксусной кислоты (117с) (60 мг, 0,15 ммоль) с (6-бромпиридин-2-ил)метанамин (118а) (27 мг, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-(((6-бромпиридин-2-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (118b) (5 мг, 0,086 ммоль, выход 59%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,92 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,56 и 8,55 (2с, 1H), 8,48 (с, 1H), 8,464 и 8,458 (2с, 2H), 8,24 и 8,19 (2с, 1H), 8,00 (т, 1H), 7,74 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,62-7,19 (м, 3H), 7,13-7,00 (м, 1H), 5,34 и 5,17 (2с, 2H), 4,67-4,54 и 4,28-4,24 (2м, 1H), 4,48 и 4,34 (2д, J=6, 0 Гц, 2H), 4,22 и 3,87 (2с, 2H), 2,40 и 2,39 (2с, 3H), 1,28 и 1,04 (д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ES+): 578,6, 580,6 (M+1); МС (ES-): 576,6, 578,5 (M-1).

Схема 119



Получение (S)-1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксиамида (119b).

Стадия 1: получение (S)-2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (119а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с (S)-бутан-2-амином (271 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси (S)-2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамид (119а) (402 мг, 1,47 ммоль, выход 99%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,52-7,38 (м, 1H), 7,33-7,23 (м, 1H), 7,23-7,09

(м, 1H), 4,37 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,13 (с, 2H), 2,46-2,31 (м, 1H), 2,07 (с, 1H), 1,55-1,30 (м, 1H), 1,30-1,08 (м, 1H), 0,92 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,81 (т, J=7,4 Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,65;

МС (ES+) 273,4 (M+1); МС (ES-) 271,3 (M-1);

Стадия 2: получение (S)-1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (119b).

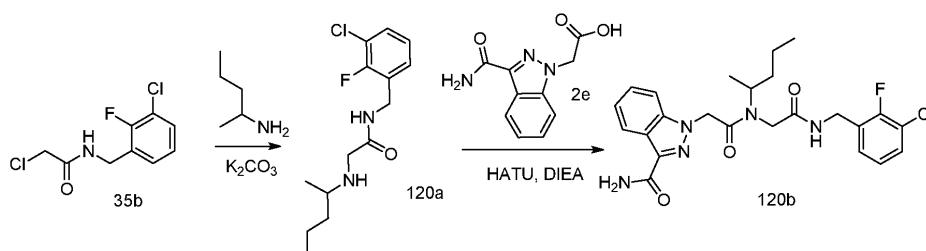
Реакция (S)-2-(втор-бутиламино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (119a) (180 мг, 0,66 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (159 мг, 0,73 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 60%] (S)-1-(2-(втор-бутил(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (119b) (220 мг, 0,46 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (т, J=5,7 Гц) и 8,35 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,61-7,00 (м, 7H), 5,68-5,39 (м, 2H), 4,51-3,70 (м, 5H), 1,63-0,50 (м, 8H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,19, -121,76;

МС (ES+): 474,5 (M+1), 496,5 (M+Na); (ES-): 472,5 (M-1); 518,5 (M+Cl); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 2:1].

Схема 120



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (120b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пентан-2-иламино)ацетамида (120a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с пентан-2-амином (323 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пентан-2-иламино)ацетамид (120a) (400 мг, 1,4 ммоль, выход 94%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,36 (т, J=6,0 Гц, 1H), 7,53-7,42 (м, 1H), 7,34-7,24 (м, 1H), 7,22-7,11 (м, 1H), 4,37 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,14 (д, J=2,6 Гц, 2H), 2,50-2,42 (м, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,40-1,14 (м, 4H), 0,93 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,84 (т, J=7,0 Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,65;

МС (ES+) 287,4 (M+1); МС (ES-) 285,4 (M-1);

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (120b).

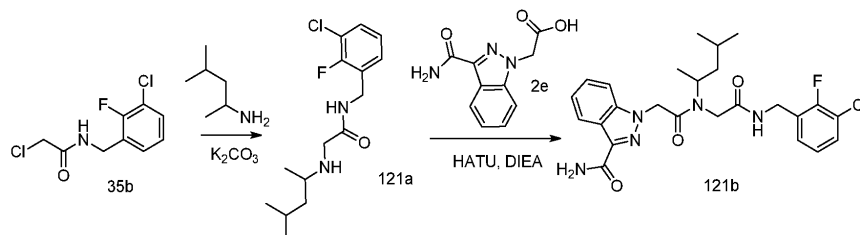
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пентан-2-иламино)ацетамида (120a) (146 мг, 0,51 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (123 мг, 0,56 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (120b) (174 мг, 0,36 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,81 (т, J=5,7 Гц) и 8,35 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,57-7,10 (м, 7H), 5,66-5,35 (м, 2H), 4,63-3,67 (м, 5H), 1,45-0,69 (м, 10H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,19, -121,75;

МС (ES+): 488,5 (M+1), 510,5 (M+Na); (ES-): 486,5 (M-1) [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 3:1].

Схема 121



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-метилпентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (121b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-метилпентан-2-ил)амино)ацетамида (121a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с 4-метилпентан-2-амином (375 мг, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] дала N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(4-метилпентан-2-иламино)ацетамид (121a) (235 мг, 0,78 ммоль, выход 53%) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (т, J=6, 0 Гц, 1H), 7,55-7,41 (м, 1H), 7,37-7,25 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 1H), 4,45-4,29 (м, 2H), 3,14 (д, J=3,9 Гц, 2H), 2,54-2,49 (м, 1H), 2,06 (с, 1H), 1,75-1,51 (м, 1H), 1,35-1,13 (м, 1H), 1,13-0,98 (м, 1H), 0,92 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,86-0,77 (м, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,63;

МС (ES+): 301,4 (M+1); МС (ES-): 299,4 (M-1);

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-метилпентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (121b).

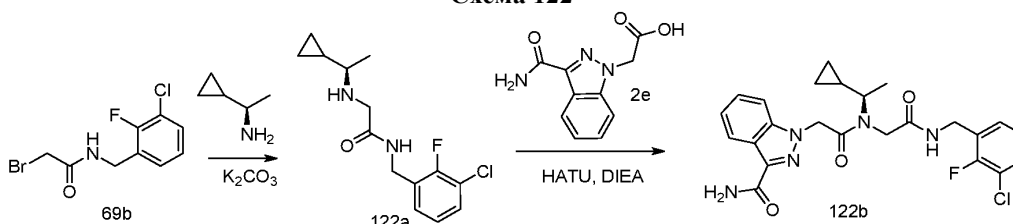
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(4-метилпентан-2-иламино)ацетамида (121a) (120 мг, 0,4 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (96 мг, 0,44 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-метилпентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (121b) (142 мг, 0,28 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,81 (т, J=5,7 Гц) и 8,36 (т, J=6,2 Гц) (2т, 1H), 8,25-8,11 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,57-7,17 (м, 7H), 5,78-5,25 (м, 2H), 4,66-4,02 (м, 5H), 1,56-0,63 (м, 12H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,17, -121,72;

МС (ES+) 524,6 (M+Na); (ES-): 500,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 4:1].

Схема 122



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (122b).

Стадия 1: получение (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамида (122a).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (323 мг, 1,16 ммоль) с (R)-1-циклопропилэтанамин (99 мг, 1,16 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамид (122a) (310 мг, 1,09 ммоль, выход 94%) в виде желтого масла, которое использовали в таком виде без дополнительной очистки;

МС (ES+): 285,4 (M+1).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (122b).

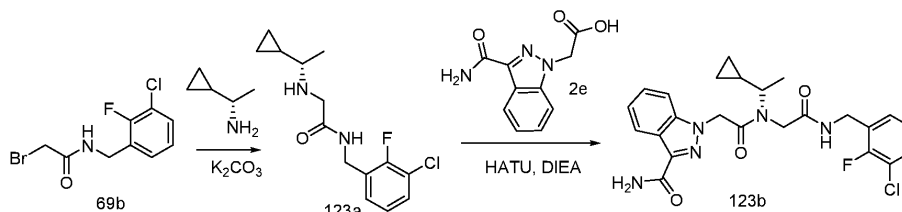
Реакция (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамида (122a) (310 мг, 1,09 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (286 мг, 1,31 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя MeOH в CHCl_3 от 0 до 10%] (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (122b) (0,251 г, 0,517 ммоль, выход 47,4%) в виде белого твердого вещества как смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (т, J=5,7 Гц) и 8,29 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,23-8,12 (м, 1H), 7,73 и 7,69 (2с, 1H), 7,59-6,96 (м, 7H), 5,68-5,39 (м, 2H), 4,46 (д, J=5,5 Гц) и 4,39-4,26 (м) и 3,96 (с) (д и м, и с, 4H), 3,80-3,62 и 3,60-3,46 (2м, 1H), 1,27 (д, J=6,4 Гц) и 1,03 (д, J=6,8 Гц) (2д, 3H), 1,15-0,79 (м, 1H), 0,61-0,00 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,19, -121,75;

МС (ES+): 486,5, 488,5 (M+1), 508,5, 510,5 (M+Na); МС (ES-): 484,5 (M-1), 520,5, 522,5 (M+Cl).

Схема 123



Получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (123b).

Стадия 1: получение (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамида (123a).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (355 мг, 1,27 ммоль) с (S)-1-циклопропилэтанамин (108 мг, 1,27 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамид (123a) (354 мг, 1,24 ммоль, выход 98%) в виде густого желтого масла, которое было использовано в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 285,4 (M+1); МС (ES-): 319,3 (M+Cl).

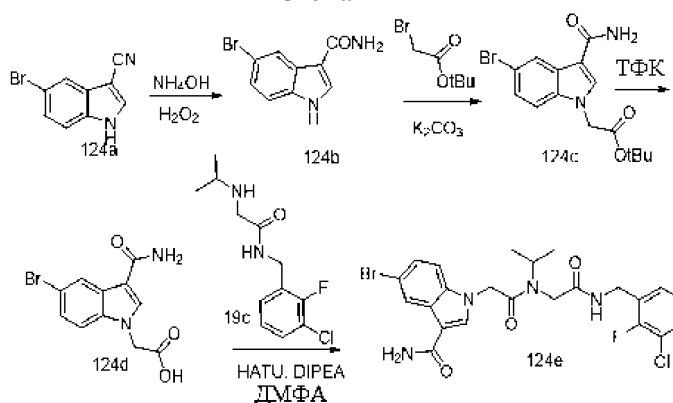
Стадия 2: получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (123b).

Реакция (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-циклопропилэтил)амино)ацетамида (123a) (350 мг, 1,23 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (323 мг, 1,48 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [первая колонка: силикагель, (24 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0-20%; вторая колонка силикагель, (24 г), элюируя MeOH в СНCl₃ от 0-10%] (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-циклопропилэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (123b) (0,079 г, 0,163 ммоль, выход 13%) в виде белого твердого вещества в форме смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (т, J=5,7 Гц) и 8,30 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 7,73 и 7,70 (2с, 1H), 7,62-6,96 (м, 7H), 5,70-5,36 (м, 2H), 4,46 (д, J=5,5 Гц) и 4,36-4,26 (м) и 3,97 (с) (д и м, и, с, 4H), 3,80-3,63 и 3,59-3,45 (2м, 1H), 1,28 (д, J=6,5 Гц) и 1,03 (д, J=6,8 Гц) (2д, 3H), 1,15-0,79 (м, 1H), 0,6 от 0 до -0,02 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,19, -121,75. МС (ES+): 486,5 (M+1), 508,5 (M+Na); МС (ES-): 484,5 и 486,5 (M-1), 520,5 (M+Cl).

Схема 124



Получение 5-бром-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамид (124e).

Стадия 1: получение 5-бром-1H-индол-3-карбоксамид (124b).

Реакция 5-бром-1H-индол-3-карбонитрила (124a) (1,38 г, 6,22 ммоль) с гидроксидом аммония (4,85 мл, 124 ммоль) и пероксидом водорода (1,9 мл, 62,2 ммоль) по методу, приведенному для схемы 65, дала после обработки реакционной смеси 5-бром-1H-индол-3-карбоксамид (124b) (1,2 г, 5,02 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

МС (ES+): 239,2, 241,2 (M+2), МС (ES-): 237,1, 239,1 (M-2).

Стадия 2: получение трет-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индол-1-ил)ацетата (124с).

Реакция 5-бром-1H-индол-3-карбоксамид (124b) (1,2 г, 5,02 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (1,11 мл, 7,53 ммоль), используя карбонат калия (1,39 г, 10,04 ммоль) в качестве основания по методу, приведенному для стадии 1 схемы 45, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 15%] трет-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индол-1-ил)ацетат (124с) (970 мг, 2,75 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,36-8,27 (м, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,54 (уш.с., 1H), 7,43 (дд, $J=8,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,33 (дд, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 6,96 (уш.с., 1H), 5,10 (с, 2H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES+): 353,4, 355,4 (M+2), МС (ES-): 351,3, 353,3 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (124d).

Реакция трет-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индол-1-ил)ацетата (124с) (500 мг, 1,42 ммоль) с ТФК (2,18 мл, 28,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси растирания сырого продукта с 30% EtOAc-гексан (10 мл) 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (124d) (420 мг, 1,41 ммоль, выход 100%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,24 (уш. с., 1H), 8,31 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,65-7,38 (м, 2H), 7,32 (дд, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 6,97 (с, 1H), 5,10 (с, 2H); МС (ES+): 297,2, 299,3 (M+2); МС (ES-); 295,2, 297,2 (M-2).

Стадия 4: получение 5-бром-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамида (124е).

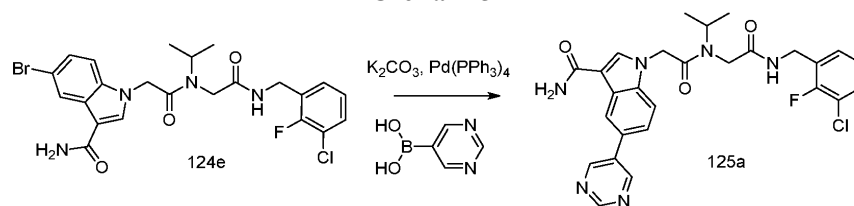
Реакция 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (124d) (400 мг, 1,35 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (348 мг, 1,35 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 5-бром-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамида (124е) (0,52 г, 0,967 ммоль, выход 71,8%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,81 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,34-8,27 (м (т и м, 2H), 7,97 (с, 1H), 7,59-6,76 (м, 7H), 5,32 и 5,14 (2с, 2H), 4,62-4,51 и 4,28-4,21 (2м, 1H), 4,46 и 4,32 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,15 и 3,83 (2с, 2H), 1,23 и 0,98 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,22 и -121,76;

МС (ES+): 561,4 (M+23), МС (ES-): 571,4, 573,3 (M+Cl).

Схема 125



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-3-карбоксамида (125а).

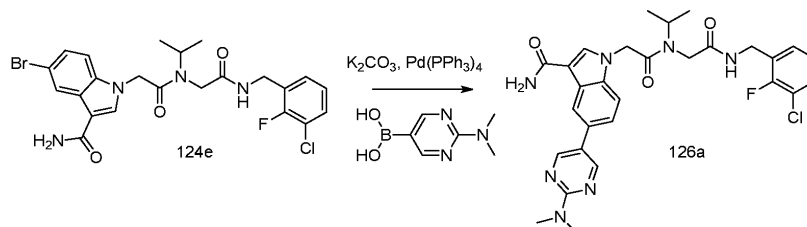
Реакция 5-бром-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамида (124е) (120 мг, 0,22 ммоль) с пиримидин-5-илбороновой кислотой (33 мг, 0,27 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-3-карбоксамида (125а) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,167 и 9,161 (2с, 1H), 9,138 и 9,131 (2с, 2H), 8,83 и 8,33 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,01 и 7,99 (2с, 1H), 7,74-6,80 (м, 7H), 5,37 и 5,19 (2с, 2H), 4,65-4,53 и 4,31-4,20 (2м, 1H), 4,48 и 4,33 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,18 и 3,85 (2с, 2H), 1,25 и 1,00 (2д, $J=6,6$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,21 и -121,79;

МС (ES+) 537,5 (M+1), 559,5 (M+23), МС (ES-) 571,5 (M+Cl).

Схема 126



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-3-карбоксамида (126а).

Реакция 5-бром-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамида (124е) (120 мг, 0,22 ммоль) с 2-(диметиламино)пиримидин-5-илбороновой кислотой (45 мг, 0,27 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%]

1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индол-3-карбоксамида (126а) (85 мг, 0,15 ммоль, выход 66%) в виде

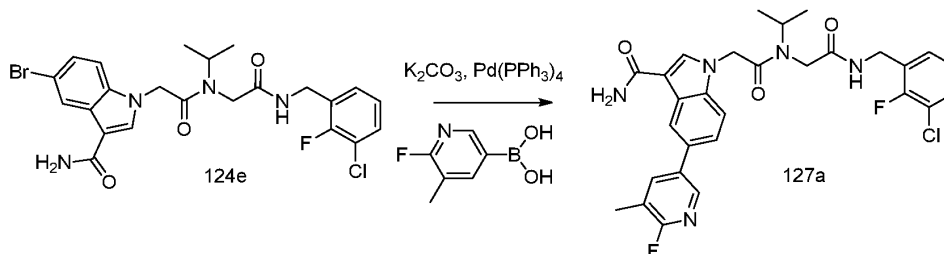
белого твердого вещества смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,66 (с, 2H), 8,37-8,23 (м, 1H), 7,99-7,90 (м, 2H), 7,66-6,72 (м, 6H), 5,33 и 5,15 (2с, 2H), 4,64-4,51 и 4,28-4,22 (2м, 1H), 4,48 и 4,32 (2д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 3,178 и 3,172 (2с, 6H), 1,24 и 0,99 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,21 и -121,77;

МС (ES+): 580,6 (M+1); МС (ES-): 614,6 (M+Cl).

Схема 127



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамида (127a).

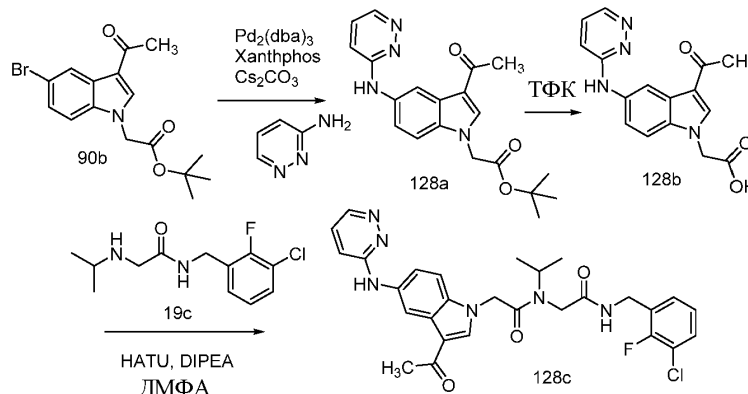
Реакция 5-бром-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамида (124e) (120 мг, 0,22 ммоль) с 6-фтор-5-метилпиридин-3-илбороновой кислотой (0,041 г, 0,268 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 30%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(6-фтор-5-метилпиридин-3-ил)-1H-индол-3-карбоксамид (127a) (95 мг, 0,17 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,40-8,29 (м, 2H), 8,17-8,08 (м, 1H), 7,98 и 7,97 (2с, 1H), 7,61-7,34 (м, 5H), 7,22 и 7,03 (2т, $J=7,8$ Гц, 1H), 6,94 (уш. с., 1H), 5,35 и 5,18 (2с, 2H), 4,66-4,52 и 4,30-4,22 (2м, 1H), 4,48 и 4,33 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,18 и 3,85 (2с, 2H), 2,34 (с, 3H), 1,24 и 1,00 (д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -76,98, -121,21 и -121,78;

МС (ES+): 568,6 (M+1), 590,5 (M+23), МС (ES-): 602,5 (M+Cl).

Схема 128



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (128c).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (128a).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (90b) (1,0 г, 2,84 ммоль) с пиридазин-3-амином (0,41 г, 4,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетат (128a) (180 мг, 0,49 ммоль, выход 17%) в виде светло-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (с, 1H), 8,61 (д, $J=4,6$ Гц, 1H), 8,45-8,35 (м, 1H), 8,27 (с, 1H), 7,73 (дд, $J=8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,47-7,32 (м, 2H), 7,12-7,02 (м, 1H), 5,09 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

МС (ES+): 367,5 (M+1); 389,5 (M+Na); (ES-): 365,4 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (128b).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (128a) (120 мг, 0,33 ммоль) с ТФК (0,63 мл, 8,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту

(128b) (0,12 г, 0,28 ммоль, выход 88%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 13,45 (уш. с., 1H), 10,24 (с, 1H), 8,76 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,38 (д, $J=2,3$ Гц, 2H), 7,81 (дд, $J=9,3, 4,5$ Гц, 1H), 7,62-7,43 (м, 2H), 7,32-7,10 (м, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,44 (с, 3H);

МС (ES+): 311,4 (M+1); (ES-): 309,4 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (128с).

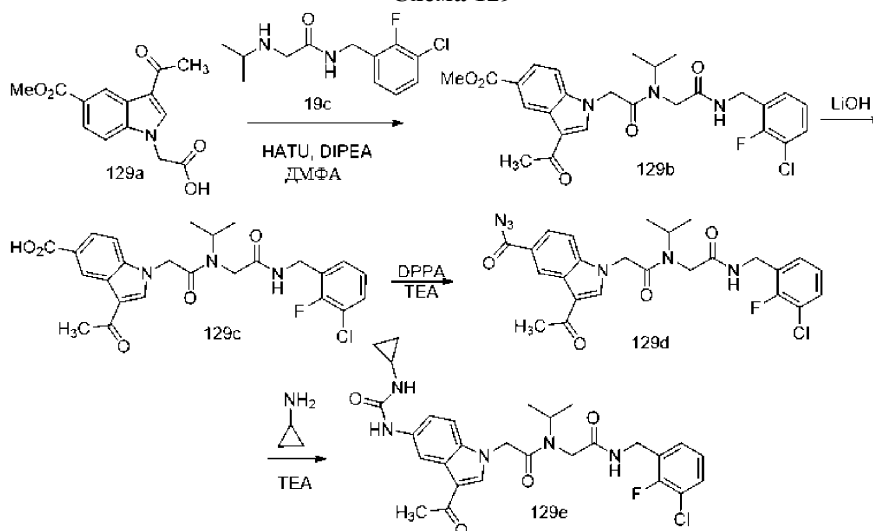
Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (128b) (60 мг, 0,19 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (50 мг, 0,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl_3 0-100%] 2-(3-ацетил-5-(пиридазин-3-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (128с) (54 мг, 0,098 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,20 (с, 1H), 8,82 и 8,34 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,65-8,55 (м, 1H), 8,40 (м, 1H), 8,23 и 8,17 (2с, 1H), 7,65 (дд, $J=8,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,57-7,34 (м, 4H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,12-7,02 (м, 1H), 5,33 и 5,15 (2с, 2H), 4,65-4,53 и 4,31-4,21 (2м, 1H), 4,48 и 4,35 (2д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,19 и 3,86 (2с, 2H), 2,42 и 2,41 (2с, 3H), 1,26 и 1,00 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,18 и -121,86;

МС (ES+): 551,6 (M+1), МС (ES-): 585,5 (M+Cl).

Схема 129



Получение 2-(3-ацетил-5-(3-циклопропилуреидо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (129е).

Стадия 1: получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (129b).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (129а) (154 мг, 0,56 ммоль, полученной по методу, приведенному Altmann, Eva et al., в международной публикации РСТ WO 2012/093101) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (174 мг, 0,67 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в CHCl_3 0-10%] метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоксилат (129b) (261 мг, 0,51 ммоль, выход 90%) в виде светло-коричневой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,87 (д, $J=0,6$ Гц) и 8,86 (д, $J=0,6$ Гц) (2д, 1H), 8,82 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,34 (2т, 1H), 8,40 и 8,36 (2с, 1H), 7,85 (дд, $J=8,7, 1,7$ Гц) и 7,79 (дд, $J=8,7, 1,7$ Гц) (2дд, 1H), 7,63-6,93 (м, 4H), 5,42 и 5,23 (2с, 2H), 4,68-4,51 и 4,28-4,18 (2м, 1H), 4,33 (д, $J=6, 1$ Гц) и 4,25 (д, $J=6,3$ Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 3,884 и 3,878 (2с, 3H), 2,47 и 2,45 (2с, 3H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,00 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,19, -121,76;

МС (ES+): 516,5 (M+1), МС (ES-): 514,5 (M-1).

Стадия 2: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (129с).

К раствору метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (129b) (560 мг, 1,09 ммоль) в ТГФ (8 мл) и MeOH (8 мл) прибавили раствор гидрата гидроксида лития (279 мг, 6,51 ммоль) в воде (8мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали для удаления ТГФ и MeOH, разбавили водой (4 мл), подкислили 4 N HCl и полученное твердое вещество собрали фильтрованием, сушили в

вакууме с получением 3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (129с) (360 мг, 0,72 ммоль, выход 66%) в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6 , смесь двух ротационных изомеров) δ 8,88-8,79 и 8,40-8,31 (2м, 3H), 7,82 (дд, $J=8,6, 1,7$ Гц) и 7,78 (дд, $J=8,6, 1,7$ Гц) (2дд, 1H), 7,62-6,88 (м, 4H), 5,41 и 5,22 (2с, 2H), 4,64-4,51 и 4,29-4,20 (2м, 1H), 4,47 (д, $J=5,5$ Гц) и 4,33 (д, $J=6,0$ Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 2,46 и 2,44 (2с, 3H), 1,26 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,00 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -121,19, -121,76;

МС (ES+): 524,5 и 526,5 (M+Na); МС (ES-): 536,5 и 538,5 (M+Cl).

Стадия 3: получение 3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбонилазида (129d).

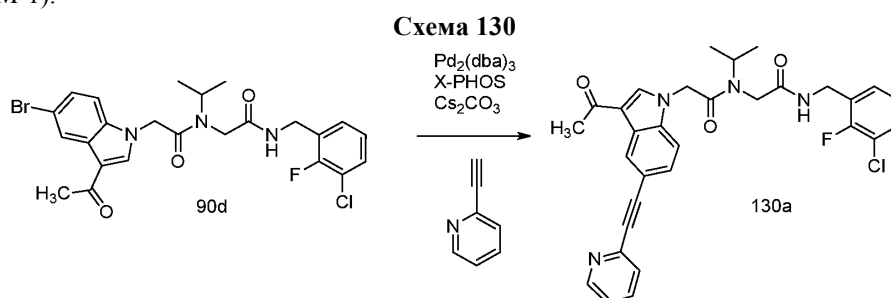
Суспензию 3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (129с) (139 мг, 0,28 ммоль) в ТГФ (10 мл) обработали триэтиламин (0,039 мкл, 0,28 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Смесь затем обработали дифенилфосфоразидатом (0,062 мл, 0,277 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха, полученное твердое вещество растирали с ДХМ, собирали фильтрованием, сушили в вакууме с получением 3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбонилазида (129d); МС (ES-): 525,5 (M-1).

Стадия 4: получение 2-(3-ацетил-5-(3-циклопропилуреидо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (129е).

Суспензию 3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбонилазида (129d) (75 мг, 0,14 ммоль) в ТГФ/Тол (24 мл, Соотношение: 1:2) нагревали при кипячении в течение 4 ч, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме досуха. Полученный остаток растворили в ТГФ (20 мл) и АСН (10 мл) с последующим прибавлением циклопропанамина (16,25 мг, 0,29 ммоль) и триэтиламина (0,060 мкл, 0,427 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавили EtOAc (100 мл), промывали водой (3×), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ с вода/АСН с получением 2-(3-ацетил-5-(3-циклопропилуреидо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (129е) (6 мг, 10,79 мкмоль, выход 6%) в виде белого твердого вещества после лиофилизации;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,84-8,13 (м, 4H), 7,60-6,90 (м, 5H), 6,27 (д, $J=2,3$ Гц, 1H), 5,29 и 5,11 (2с, 2H), 4,66-4,50 и 4,28-4,20 (2м, 1H), 4,47 (д, $J=5,4$ Гц) и 4,34 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 2,40 и 2,39 (2с, 3H), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц) и 1,00 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H), 0,71-0,55 (м, 2H), 0,50-0,31 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -73,45 (пик ТФК), -121,20, -121,82; МС (ES+); 578,5 (M+Na); МС (ES-): 554,5 (M-1).



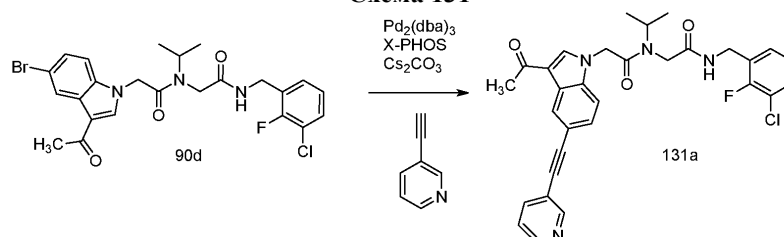
Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-2-илэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (130а).

Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (301 мг, 0,56 ммоль) с 2-этинилпиридином (58 мг, 0,56 ммоль) по методу, приведенному на схеме 92, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси гексанов от 0 до 100%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-2-илэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (130а) (17 мг, 0,030 ммоль, выход 5%) в виде темно-желтого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,84 (т, $J=5,8$ Гц, обменивающийся с D_2O) и 8,39-8,31 (м) (2H), 8,65-8,57 (м, 1H), 8,43 (д, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,92-7,81 (м, 1H), 7,69 и 7,67 (2с, 1H), 7,63-6,94 (м, 6H), 5,41 и 5,23 (2с, 2H), 4,65-4,55 и 4,29-4,24 (2м, 1H), 4,52-4,30 (м, 2H), 4,19 и 3,86 (2с, 2H), 2,47 и 2,45 (2с, 3H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,01 (д, $J=6,7$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,17, -121,76;
 МС (ES+): 559,5, 561,6 (M+1); МС (ES-): 558,5, 557,5 (M-1), 593,5 (M+Cl).

Схема 131



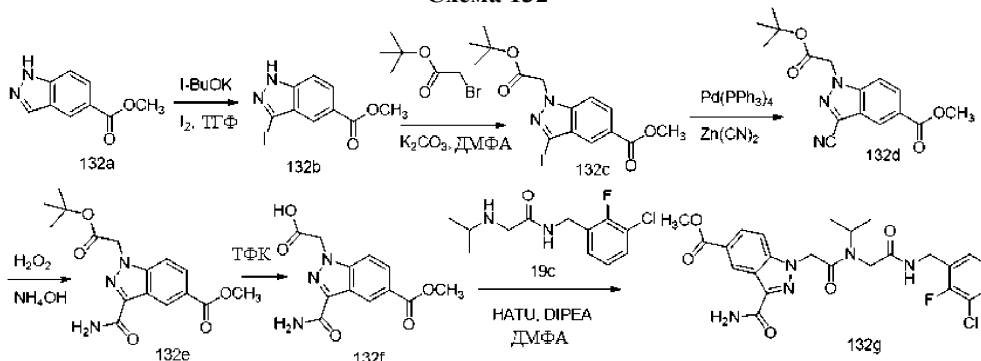
Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-илэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (131a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (90d) (301 мг, 0,56 ммоль) с 3-этинилпиридином (58 мг, 0,56 ммоль) по методу, приведенному на схеме 92, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, элюируя MeOH в CHCl_3 от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-илэтинил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (131a) (14 мг, 0,025 ммоль, выход 5%) в виде темно-желтого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,44-8,32 (т и м, 3H), 8,81-8,78 (м, 1H), 8,60-8,55 (м, 1H), 8,02 (дт, $J=7,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,66-6,94 (м, 6H), 5,41 и 5,22 (2с, 2H), 4,68-4,54 и 4,30-4,22 (2м, 1H), 4,48 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,34 (д, $J=6,5$ Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,86 (2с, 2H), 2,46 и 2,45 (2с, 3H), 1,27 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,01 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,18, -121,77;
 МС (ES+): 559,61, 561,58 (M+1); МС (ES-): 559,5, 557,5 (M-1), 593,5 (M+Cl).

Схема 132



Получение метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)-амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (132g).

Стадия 1: получение метил-3-иодо-1H-индазол-5-карбоксилата (132b).

К раствору метил-1H-индазол-5-карбоксилата (132a) (5 г, 28,4 ммоль) в ТГФ (40 мл) прибавили I_2 (10,81 г, 42,6 ммоль) и KOtBu (7,96 г, 71,0 ммоль) при 0°C , полученную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавили 10% водным раствором тиосульфата натрия и экстрагировали EtOAc (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили и концентрировали в вакууме. Полученное твердое вещество промыли MeOH (20 мл) с получением метил-3-иодо-1H-индазол-5-карбоксилата (132b) (5,6 г, 18,54 ммоль, выход 65%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,87 (с, 1H), 8,08-8,03 (м, 1H), 7,97 (дт, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1H), 7,65 (дт, $J=8,8, 0,7$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H);

МС (ES+): 303,2 (M+1); МС (ES-): 301,2 (M-1).

Стадия 2: получение метил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-5-карбоксилата (132c).

Реакция метил-3-иодо-1H-индазол-5-карбоксилата (132b) (5 г, 16,55 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (4,84 г, 24,83 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56, дала после обработки реакционной смеси и растирания твердого вещества с гексаном (50 мл) метил-1-(2-трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-5-карбоксилат (132c) (5,74 г, 13,79 ммоль, выход 83%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,16-7,92 (м, 2H), 7,89-7,67 (м, 1H), 5,37 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 1,40 (с, 9H);

МС (ES+): 439,4 (M+Na).

Стадия 3: получение метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индазол-5-карбоксилата (132d).

Смесь Pd(Ph₃P)₄ (83 мг, 0,072 ммоль), метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-5-карбоксилата (132с) (300 мг, 0,72 ммоль), цианида цинка (110 мг, 0,94 ммоль) в ДМФА (5 мл) нагревали при 120°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе в атмосфере аргона. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры разбавили EtOAc (100 мл), промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 30%] с получением метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индазол-5-карбоксилата (132d) (125 мг, 0,4 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,49 (с, 1H), 8,20-8,10 (м, 1H), 8,07-7,99 (м, 1H), 5,58 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES+): 316,4 (M+1); 338,4 (M+Na); МС (ES-): 314,4 (M-1).

Стадия 4: получение метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-карбоксилата (132e).

Реакция метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индазол-5-карбоксилата (132d) (795 мг, 2,52 ммоль) в этаноле (16 мл), используя конц. NH₄OH (8 мл, 54,4 ммоль) и H₂O₂ (водн. 35%, 1,56 мл, 15,13 ммоль) по методике, приведенной на схеме 65, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 50%] метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-карбоксилат (132e) (302 мг, 0,91 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93-8,83 (м, 1H), 8,03 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,89-7,79 (м, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES+): 334,4 (M+1); 356,4 (M+Na); МС (ES-): 332,3 (M-1).

Стадия 5: получение 2-(3-карбамоил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (132f).

Реакция метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-карбоксилата (132e) (3,05 г, 9,15 ммоль) с ТФК (7,05 мл, 91 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-карбамоил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (132f) (2,7 г, 6,9 ммоль, выход 75%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93-8,82 (м, 1H), 8,01 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,86 (дд, J=8,9, 0,7 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 3,90 (с, 3H);

МС (ES+): 278,3 (M+1).

Стадия 5: получение метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (132g).

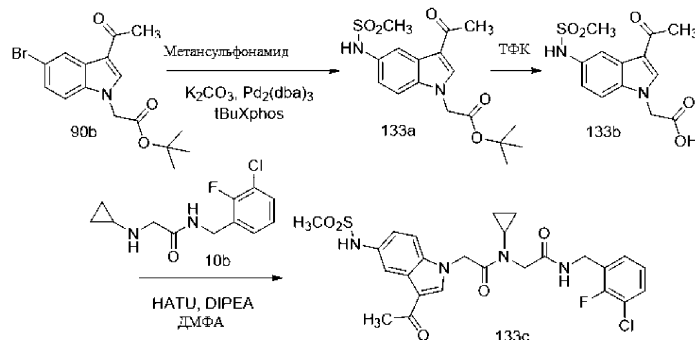
Реакция 2-(3-карбамоил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (132f) (100 мг, 0,26 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (66 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 50%] дала метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилат (132g) (62 мг, 0,12 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91-8,86 (м, 1H), 8,83 (т, J=5,7 Гц) и 8,36 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,06-6,97 (м, 7H), 5,65 и 5,52 (2с, 2H), 4,61-4,49 и 4,28-4,21 (2м, 1H), 4,46 (д, J=5,4 Гц) и 4,31 (д, J=5,6 Гц) (2д, 2H), 4,18 и 3,84 (2с, 2H), 3,91 и 3,9 (2с, 3H), 1,24 (д, J=6,4 Гц) и 0,99 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,22, -121,71;

МС (ES+): 518,5 (M+1); МС (ES-): 516,5 (M-1).

Схема 133



Получение 2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)-

амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (133с).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)ацетата (133а).

К дегазированному диоксану (4 мл) в герметично закрытом реакторе прибавили трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1Н-индол-1-ил)ацетат (90б) (500 мг, 1,42 ммоль), метансульфонамид (162 мг, 1,70 ммоль), карбонат калия (392 мг, 2,84 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (tBuXphos, 30 мг, 0,071 ммоль), Pd₂(dba)₃ (32 мг, 0,035 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 16 ч. Смесь охладили до комнатной температуры, отфильтровали через слой целита и слой промыли EtOAc (2×10 мл). Объединенные порции фильтрата промыли водой (2×30 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя MeOH-EtOAc (1:9) в гексане от 0 до 80%] с получением трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)ацетата (133а) (220 мг, 0,6 ммоль, выход 42%) в виде оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,49 (с, 1Н), 8,32 (с, 1Н), 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,44 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 7,16 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1Н), 5,10 (с, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 2,42 (с, 3Н), 1,44 (с, 9Н).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты (133б).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)ацетата (133а) (220 мг, 0,6 ммоль) с ТФК (0,93 мл, 12,01 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси, растирания остатка с толуолом (2×30 мл) и 30% EtOAc-гексан (10 мл) 2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)уксусную кислоту (133б) (230 мг, 0,74 ммоль, выход 90%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 13,26 (с, 1Н обменивающийся с D₂O), 9,49 (с, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,49 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 7,16 (дд, J=8,8, 2,2 Гц, 1Н), 5,11 (с, 2Н), 2,88 (с, 3Н), 2,42 (с, 3Н);

МС (ES+): 311,3 (M+1), МС (ES-): 309,3 (M-1).

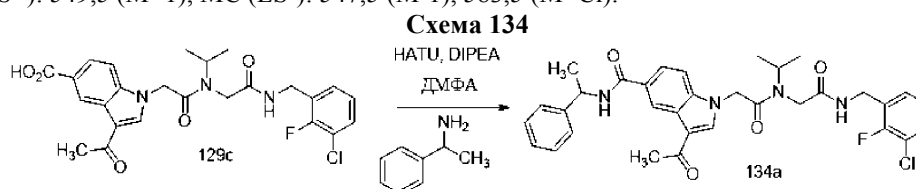
Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (133с).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты (133б) (60 мг, 0,19 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10б) (60 мг, 0,23 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl₃ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(метилсульфонамидо)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (133с) (46 мг, 0,084 ммоль, выход 43%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,47 (с, 1Н), 8,47 (т, J=5,9 Гц, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 8,10 (д, J=2,1 Гц, 1Н), 7,52-7,36 (м, 2Н), 7,23 (т, J=7,1 Гц, 1Н), 7,17-7,04 (м, 2Н), 5,42 (с, 2Н), 4,35 (д, J=5,7 Гц, 2Н), 3,99 (с, 2Н), 3,08 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 2,89 (с, 3Н), 2,41 (с, 3Н), 1,08-0,94 (м, 2Н), 0,95-0,82 (м, 2Н);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,61;

МС (ES+): 549,5 (M+1), МС (ES-): 547,5 (M-1), 583,5 (M+Cl).



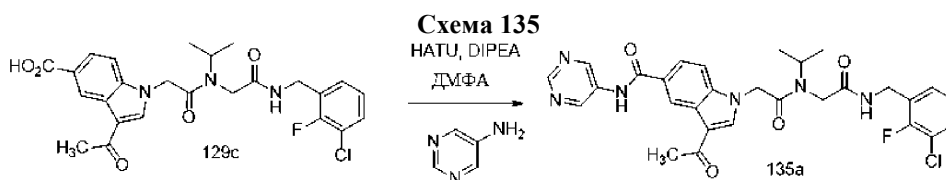
Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(1-фенилэтил)-1Н-индол-5-карбоксамид (134а).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (129с) (50 мг, 0,1 ммоль) с 1-фенилэтанамин (20 мг, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 10%] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(1-фенилэтил)-1Н-индол-5-карбоксамид (134а) (34 мг, 56%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,87-8,78 и 8,38-8,27 (2м, 2Н), 8,72 (д, J=1,7 Гц) и 8,71 (2д, 1Н), 8,35 и 8,30 (2с, 1Н), 7,77 (дд, J=8,6, 1,8 Гц), и 7,72 (2дд, 1Н), 7,56-6,92 (м, 9Н), 5,39 и 5,20 (2с, 2Н), 5,27-5,12 (м, 1Н), 4,65-4,51 и 4,29-4,202 (м, 1Н), 4,48 (д, J=5,5 Гц) и 4,33 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2Н), 4,19 и 3,85 (2с, 2Н), 2,46 и 2,452 (с, 3Н), 1,51 (д, J=3,0 Гц) и 1,49 (д, J=3,1 Гц) (2д, 3Н), 1,26 (д, J=6,5 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6Н);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,20, -121,79;

МС (ES+): 627,6 и 629,6 (M+Na); МС (ES-): 639, 6 и 641,5 (M+Cl).

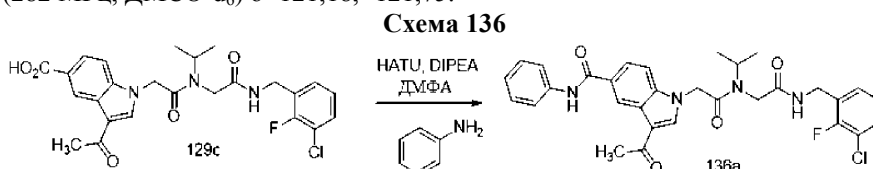


Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-5-карбоксамида (135a).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (129c) (50 мг, 0,1 ммоль) с пиримидин-5-амином (14,80 мг, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 10%] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиримидин-5-ил)-1H-индол-5-карбоксамид (135a) (31 мг, 54%);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 9,20-9,17 (м, 1H), 8,91-8,82 и 8,40-8,33 (2м, 2H), 8,79 (т, J=1,4 Гц) и 8,77 (т, J=1,5 Гц) (2т, 1H), 8,55 и 8,52 (2с, 1H), 8,13 (дд, J=8,8, 1,8 Гц) и 8,04 (дд, J=8,8, 1,8 Гц) (2дд, 1H), 7,82 (д, J=8,8 Гц) и 7,77 (д, J=8,8 Гц) (2д, 1H), 7,70 (дд, J=4,5, 1,8 Гц) и 7,68 (дд, J=4,5, 1,8 Гц) (2дд, 1H), 7,59-6,91 (м, 4H), 5,52 (с) и 5,46-5,17 (м) (2H), 4,67-4,51 и 4,30-4,15 (2м, 1H), 4,49 (д, J=5,4 Гц) и 4,34 (д, J=5,7 Гц) (2д, 2H), 4,21 и 3,87 (2с, 2H), 1,29 (д, J=6,5 Гц) и 1,01 (д, J=6,7 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,18, -121,75.



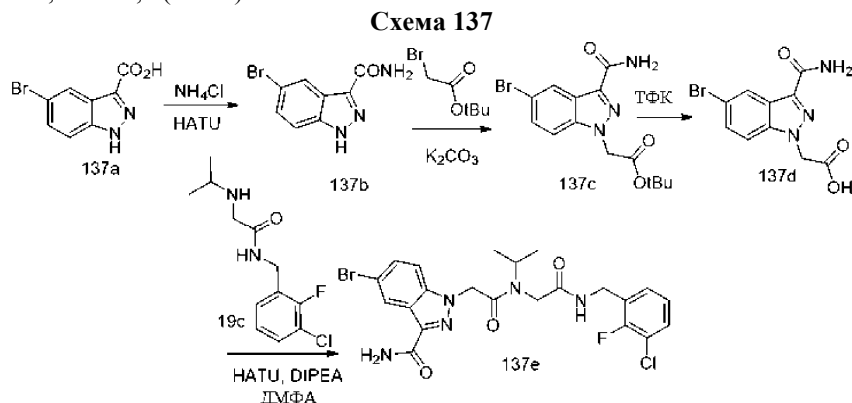
Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-фенил-1H-индол-5-карбоксамида (136a).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (129c) (50 мг, 0,1 ммоль) с анилином (0,014 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя MeOH в CHCl₃ от 0 до 10%] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-фенил-1H-индол-5-карбоксамид (136a) (33 мг, 57%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 10,30 и 10,27 (2с, 1H), 8,84 (т, J=5,8 Гц) и 8,35 (2т, 1H), 8,80-8,77 (м, 1H), 8,39 и 8,35 (2с, 1H), 7,86-7,77 (м, 3H), 7,60 (д, J=3,7 Гц) и 7,57 (д, J=3,7 Гц) (2д, 1H), 7,55-6,97 (м, 6H), 5,42 и 5,24 (2с, 2H), 4,65-4,51 и 4,30-4,22 (2м, 1H), 4,49 (д, J=5,6 Гц) и 4,34 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,20 и 3,86 (2с, 2H), 1,27 (д, J=6,4 Гц) и 1,01 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,18, -121,75;

МС (ES-): 611,5 и 613,5 (M+Cl).



Получение 5-бром-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (137e).

Стадия 1: получение 5-бром-1H-индазол-3-карбоксамида (137b).

К раствору 5-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (137a) (3,00 г, 12,45 ммоль), полученный по методу, приведенному Hood, John и Sunil Kumar в международной публикации PCT 2013040215) в DMF (60 мл), прибавили хлорид аммония (1,997 г, 37,3 ммоль), HATU (7,10 г, 18,67 ммоль) с последующим прибавлением по каплям DIPEA (21,74 мл, 124 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, погасили водой (100 мл) и экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Ор-

ганические слои смешали, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили, фильтровали и выпарили досуха. Полученный осадок промыли MeOH (3×10 мл) и сушили с получением 5-бром-1H-индазол-3-карбоксамид (137b) (1,33 г, 5,54 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,77 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 8,31 (дд, J=1,9, 0,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,64-7,58 (м, 1H), 7,53 (дд, J=8,8, 1,9 Гц, 1H), 7,46 (с, 1H);

МС (ES⁻): 240,1, 238,1 (M-2).

Стадия 2: получение трет-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (137с).

Реакция 5-бром-1H-индазол-3-карбоксамид (137b) (1,2 г, 5,0 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетат (0,89 мл, 6,0 ммоль), используя карбонат калия (1,73 г, 12,5 ммоль) в качестве основания по методу, приведенному для стадии 1 схемы 45, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетат (137с) (1,55 г, 4,38 ммоль, выход 88%) в виде светло-зеленого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (дд, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 7,75 (дд, J=9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,65-7,59 (м, 1H), 7,53 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 5,37 (с, 2H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES⁺): 376,3, 378,3 (M+Na); МС (ES⁻): 354,3, 352,2 (M-2).

Стадия 3: получение 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (137d).

Реакция трет-бутил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (137с) (1,0 г, 2,82 ммоль) с ТФК (4,35 мл, 56,5 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (137d) (806 мг, 2,70 ммоль, выход 96%) в виде желтого твердого вещества в форме аддукта ТФК;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,34 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 8,33 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,61 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 5,37 (с, 2H);

МС (ES⁺): 298,3, 300,2 (M+2); МС (ES⁻): 595,3, 597,3 (2M-1).

Стадия 4: получение 5-бром-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (137е).

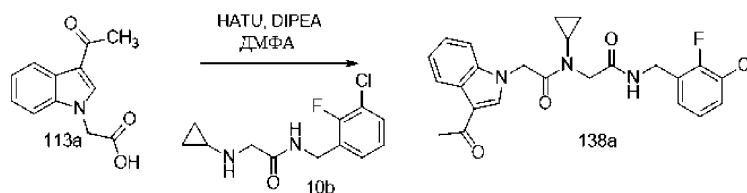
Реакция 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (137d) (100 мг, 0,34 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (104 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (24 г) элюируя MeOH в ДХМ 0-30%), 5-бром-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (137е) (34 мг, 0,063 ммоль, выход 19%) в виде белого твердого вещества как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 и 8,36 (J=5,7 Гц, 1H) (2т, 1H), 8,32 (дд, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,82 и 7,79 (2с, 1H), 7,68-6,95 (м, 6H), 5,61 и 5,47 (2с, 2H), 4,62-4,48 и 4,28-4,21 (2м, 1H), 4,46 (д, J=5,6 Гц) и 4,31 (д, J=5,9 Гц) (2д, 2H), 4,17 и 3,83 (2с, 2H), 1,23 (д, J=6,4 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,22, -121,71;

МС (ES⁺): 538,5 и 540,5 (M+1); МС (ES⁻): 538,4 и 536,4 (M-1).

Схема 138



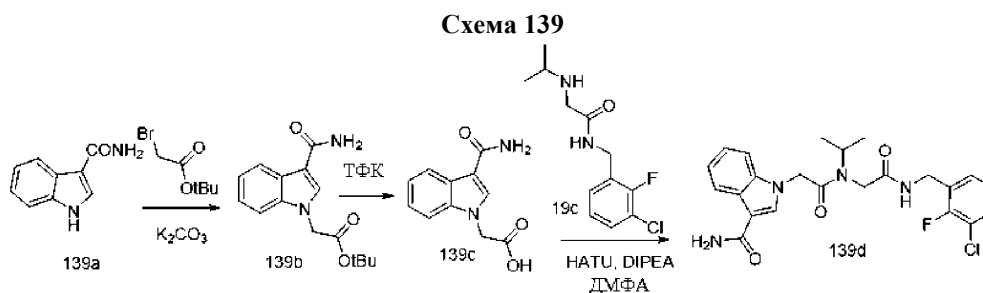
Получение 2-(3-ацетил-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (138а).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (100 мг, 0,39 ммоль) с 2-(3-ацетил-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (113а) (85 мг, 0,39 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (138а) (115 мг, 0,25 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,21-8,14 (м, 1H), 7,52-7,40 (м, 2H), 7,28-7,16 (м, 3H), 7,10 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,16-3,02 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,04-0,96 (м, 2H), 0,96-0,87 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,62;

МС (ES⁺): 456,5 (M+1), 478,5 (M+Na), МС (ES⁻): 454,4 (M-1), 490,4 (M+Cl).



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамида (139d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-1H-индол-1-ил)ацетата (139b).

Реакция 1H-индол-3-карбоксамида (139a) (1,0 г, 6,24 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (1,11 мл, 7,49 ммоль), используя карбонат калия (2,16 г, 15,61 ммоль) в качестве основания по методу, приведенному для стадии 1 схемы 45, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-2-(3-карбамоил-1H-индол-1-ил)ацетат (139b) (1,55 г, 5,65 ммоль, выход 91%) в виде желто-белого твердого вещества;

МС (ES+): 275,4 (M+1), 294,7 (M+Na); МС (ES-): 273,3 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-карбамоил-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (139c).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-1H-индол-1-ил)ацетата (139b) (1,12 г, 4,08 ммоль) с ТФК (6,29 мл, 82 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-карбамоил-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (139c) (1,18 г, 3,55 ммоль, выход 87%) в виде желтого твердого вещества в форме аддукта ТФК;

МС (ES+): 219,3 (M+1).

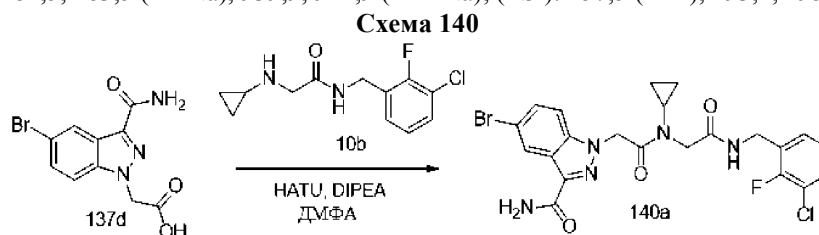
Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамида (139d).

Реакция 2-(3-карбамоил-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (139c) (150 мг, 0,69 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19c) (213 мг, 0,83 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (24 г) элюируя MeOH в ДХМ 0-30%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-3-карбоксамида (139d) (43 мг, 0,094 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (т, J=5,7 Гц) и 8,34 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,20-8,11 (м, 1H), 7,93 и 7,92 (2с, 1H), 7,59-6,63 (м, 8H), 5,30 и 5,13 (2с, 2H), 4,68-4,52 и 4,30-4,23 (2м, 1H), 4,47 (д, J=5,6 Гц) и 4,33 (д, J=5,9 Гц) (2д, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 1,23 (д, J=6,5 Гц) и 0,99 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,22, -121,81;

МС (ES+): 481,5, 483,5 (M+Na), 939,9, 941,9 (2M+Na); (ES-): 457,5 (M-1), 493,4, 495,5 (M+Cl).



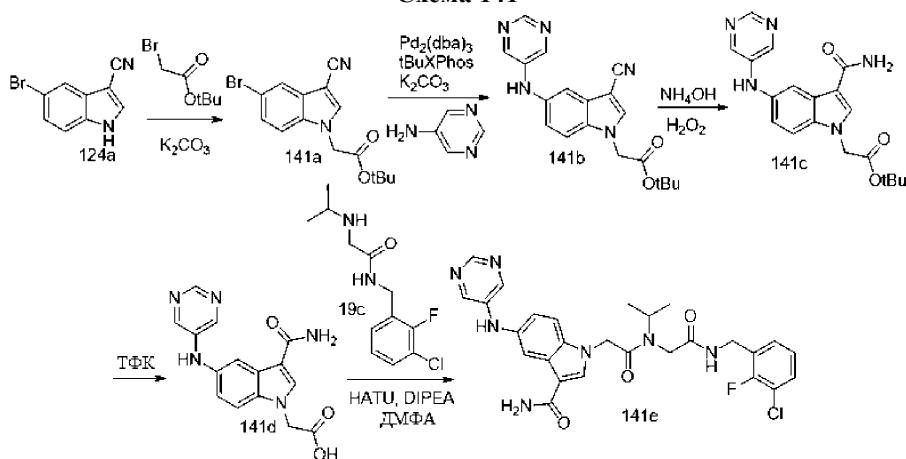
Получение 5-бром-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (140a).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (517 мг, 2,01 ммоль) с 2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (137d) (500 мг, 1,68 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 30%] 5-бром-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (140a) (329 мг, 0,613 ммоль, выход 37%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,72-7,64 (м, 1H), 7,56 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,17-7,06 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13-3,00 (м, 1H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,95-0,86 (м, 2H). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,56;

МС (ES+): 560,4, 558,4 (M+Na); МС (ES-): 534,3, 536,4 (M-1).

Схема 141



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-3-карбоксамид (141e).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(5-бром-3-циано-1H-индол-1-ил)ацетата (141a).

Реакция 5-бром-1H-индол-3-карбонитрила (124a) (2,2 г, 9,95 ммоль) с трет-бутилбромацетатом (2,06 мл, 13,93 ммоль) в ацетонитриле (50 мл), используя карбонат калия (2,75 г, 19,90 ммоль) в качестве основания, по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 80%] трет-бутил-2-(5-бром-3-циано-1H-индол-1-ил)ацетат (141a) (1,4 г, 4,18 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

МС (ES+): 335,3, 337,3 (M+2), МС (ES-): 369,2, 371,2 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (141b).

Реакция трет-бутил-2-(5-бром-3-циано-1H-индол-1-ил)ацетата (141a) (1,3 г, 3,88 ммоль), с пиримидин-5-амином (369 мг, 3,88 ммоль), используя карбонат калия (1,07 г, 7,76 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (165 мг, 0,389 ммоль), Pd₂(dba)₃ (178 мг, 0,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя MeOH/EtOAc (1:9) в гексане от 0 до 100%] 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (141b) (320 мг, 0,92 ммоль, выход 24%) в виде светлой бесцветной пены;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,51 (с, 2H), 8,19 (с, 1H), 7,55 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,35 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 1,43 (с, 9H);

МС (ES+): 350,4 (M+1), МС (ES-): 348,3 (M-1), 384,4 (M+Cl).

Стадия 3: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (141c).

Реакция 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (141b) (320 мг, 0,92 ммоль) в EtOH (10 мл) с конц. NH₄OH (0,71 мл, 18,32 ммоль) и пероксидом водорода (35% водный, 0,42 мл, 13,74 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетат (141c) (300 мг, 0,82 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₅) δ 10,22 (с, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,44 (с, 2H), 7,99 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,40 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 6,85 (уш.с., 1H), 5,06 (с, 2H), 1,43 (д, J=2,6 Гц, 9H);

МС (ES+): 368,5 (M+1), 390,5 (M+Na); МС (ES-): 366,4 (M-1), 402,4 (M+Cl).

Стадия 4: получение 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (141d).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (141c) (300 мг, 0,82 ммоль) с ТФК (1,26 мл, 16,33 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с толуолом (2×30 мл) и 30% EtOAc-гексан (10 мл), 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (141d) (250 мг, 0,8 ммоль, выход 98%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,54 (уш.с, 1H, обменивающийся с D₂O), 8,54 (с, 1H), 8,45 (с, 2H), 8,00 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,43 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,11-7,01 (м, 1H), 5,07 (с, 2H);

МС (ES+): 312,4 (M+1); МС (ES-): 310,3 (M-1).

Стадия 5: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-3-карбоксамид (141e).

Реакция 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (141d) (70 мг,

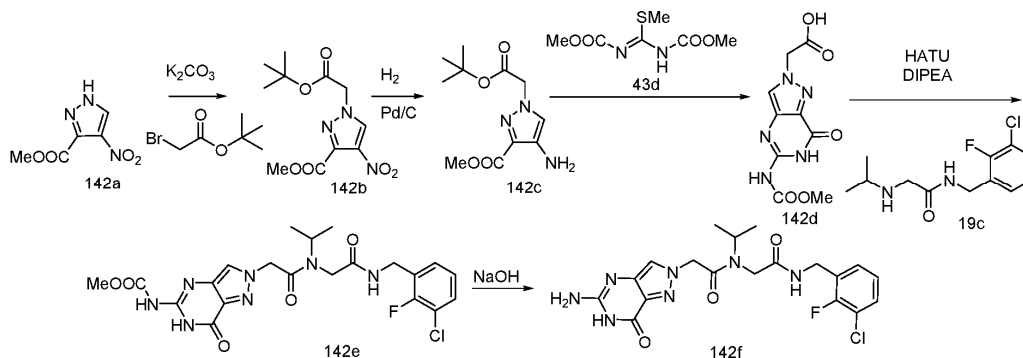
0,23 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (64 мг, 0,25 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl_3 0-50%] 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-3-карбоксамид (141е) (33 мг, 0,06 ммоль, выход 27%) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров в соотношении 2:1;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,82 и 8,34 (2т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,531 и 8,538 (2с, 1H), 8,44 (с, 2H), 8,39 (с, 1H), 8,00 и 7,99 (2с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,62-6,65 (м, 6H), 5,29 и 5,12 (2с, 2H), 4,67-4,52 и 4,30-4,18 (м, 1H), 4,47 и 4,33 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,16 и 3,85 (2с, 2H), 1,23 и 0,99 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,20 и -121,77;

МС (ES+): 552,6 (M+1), 574,6 (M+Na); МС (ES-): 586,5 (M+Cl).

Схема 142



Получение 2-(5-амино-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (142f).

Стадия 1: получение метил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (142b).

Реакция метил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (142а) (3 г, 17,53 ммоль) и трет-бутил-2-бромацетата (3,11 мл, 21,04 ммоль) в ДМФА (10 мл), используя карбонат калия (3,63 г, 26,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель элюируя смесь гексанов/EtOAc (от 1:0 до 4:1)] метил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат (142b) (3,35 г, 67%) в виде бесцветной смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,98 (с, 1H), 5,14 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

МС (ES+): 308,3 (M+Na).

Стадия 2: получение метил-4-амино-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (142с)

Гидрирование метил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (142b) (3,19 г, 11,18 ммоль) в MeOH (100 мл), используя палладий (0,595 г, 0,559 ммоль) (Pd/C, 10%) в качестве катализатора по методике, приведенной на схеме 79, дало после обработки реакционной смеси и очистки с металлическим оттенком, которое использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 7,17 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 4,71 (с, 2H), 3,75 (с, 3H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES+): 278,4 (M+Na).

Стадия 3: получение 2-(5-((метоксикарбонил)амино)-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (142d).

Реакция метил-4-амино-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (142с) (530 мг, 2,08 ммоль) с метиловым эфиром (метоксикарбониламино)(метилтио)метиленкарбаминовой кислоты (43d) (646 мг) в уксусной кислоте по методике, приведенной для стадии 2 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и растирания с CHCl_3 2-(5-((метоксикарбонил)амино)-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)уксусную кислоту (142d) (223 мг, 40%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 13,35 (уш. с., 1H), 11,29 (с, 1H), 11,05 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,74 (с, 3H);

МС (ES-): 266,3 (M-1).

Стадия 4: получение метил-(2-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)карбамат (142е).

Реакция 2-(5-((метоксикарбонил)амино)-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (142d) (36 мг, 0,14 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (35 мг, 0,14 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2,

дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (от 1:0 до 9:1)] метил-2-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)карбамат (142e) (35 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 11,29 (с, 1H), 11,08 (с, 1H), 8,77 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,36 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,05 и 8,04 (2с, 1H), 7,56-7,08 (м, 3H), 5,44 и 5,27 (2с, 2H), 4,64-4,49 и 4,20-4,08 (2м, 1H), 4,42 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,33 (д, $J=5,9$ Гц) (2д, 2H), 4,12 и 3,84 (2с, 2H), 3,73 (с, 3H), 1,18 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,98 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,32, -121,72;

МС (ES+): 508,6 (M+1) и 530,5 (M+Na).

Стадия 5: получение 2-(5-амино-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (142f).

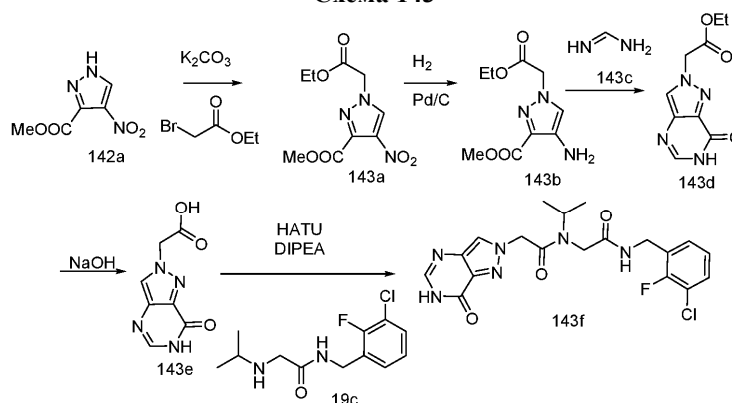
Реакция метил-2-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)карбамата (142e) (32 мг, 0,063 ммоль) с 2 N водным раствором гидроксида натрия (0,32 мл, 0,63 ммоль) в MeOH по методике, приведенной для стадии 4 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя $\text{CHCl}_3/\text{CMA80}$ (от 1:0 до 0:1)] 2-(5-амино-7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (142f) (6 мг, 32%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,76 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,36 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 7,67 и 7,63 (2с, 1H), 7,55-7,08 (м, 3H), 5,93 (уш. с, 2H), 5,33 и 5,16 (2с, 2H), 4,41 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,34 (д, $J=6,0$ Гц) (2д, 2H), 4,63-4,52 и 4,19-4,04 (2м, 1H), 4,10 и 3,83 (с) (2с, 2H), 1,15 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,98 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,34, -121,74;

МС (ES+): 472,5 (M+Na).

Схема 143



Получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)ацетамида (143f).

Стадия 1: получение метил-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (143a).

Реакция метил-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (142a) (1,9 г, 11,1 ммоль) и 2-бромацетата (1,508 мл, 13,32 ммоль) в ДМФА (7 мл), используя карбонат калия (2,3 г, 16,66 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель элюируя смесь гексанов/EtOAc (от 1:0 до 2:1)] метил-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилат (143a) (2,28 г, 80%) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,99 (с, 1H), 5,26 (с, 2H), 4,19 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,89 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ES+): 258,3 (M+Na).

Стадия 2: получение метил-4-амино-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (143b)

Гидрирование метил-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-4-нитро-1H-пиразол-3-карбоксилата (143a) (2,19 г, 8,5 ммоль) в MeOH (80 мл), используя палладий (0,45 г, Pd/C, 10%) в качестве катализатора по методике, приведенной на схеме 79, дало после обработки реакционной смеси метил-4-амино-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилатом (143b) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 228,3 (M+Na).

Стадия 3: получение этил-2-(7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)ацетата (143d).

Смесь метил-4-амино-1-(2-этокси-2-оксоэтил)-1H-пиразол-3-карбоксилата (143b) (1,75 г вышеуказанного продукта со стадии-2) и формимидаид ацетата (143c) (8,08 г, 77 ммоль) в этаноле (75 мл) кипятили в течение 12 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и полученное твердое вещество собрали фильтрованием, промыли этанол, и сушили в вакууме с получением этил-2-(7-оксо-6,7-

дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)ацетата (143d) (1,49 г, 82% за две стадии) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,92 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,79 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,18 (д, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,22 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ES+): 245,3 (M+Na).

Стадия 4: получение 2-(7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (143e).

Реакция этил-2-(7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d] пиримидин-2-ил)ацетата (143d) (200 мг, 0,9 ммоль) с 2 N водным раствором гидроксида натрия (2,7 мл, 5,4 ммоль) в MeOH по методике, приведенной для стадии 4 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси 2-(7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)уксусную кислоту (143e) (165 мг, 94%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,40 (с, 1H), 11,90 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 7,79 (д, $J=3,4$ Гц, 1H), 5,22 (с, 2H);

МС (ES-): 193,1 (M-1),

Стадия 5: получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)ацетамида (143f).

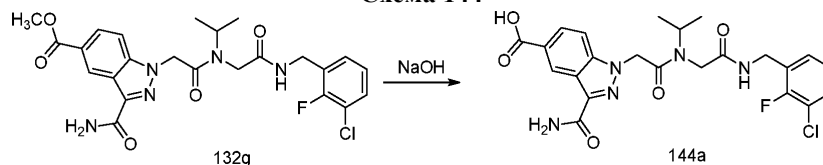
Реакция 2-(7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (143e) (70 мг, 0,36 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (112 мг, 0,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (от 1:0 до 9:1)] N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(7-оксо-6,7-дигидро-2H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-2-ил)ацетамид (143f) (85 мг, выход 54%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,86 (уш. с., 1H), 8,77 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,35 (2т, 1H), 8,25 и 8,24 (2с, 1H), 7,78 (т, $J=3,1$ Гц, 1H), 7,55-7,09 (м, 3H), 5,48 и 5,31 (2с, 2H), 4,68-4,48 и 4,22-4,10 (2м, 1H), 4,42 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,33 (д, $J=5,7$ Гц) (2д, 2H), 4,13 и 3,85 (2с, 2H), 1,19 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,32, -121,71;

МС (ES+): 435,4 (M+1).

Схема 144



Получение 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144a).

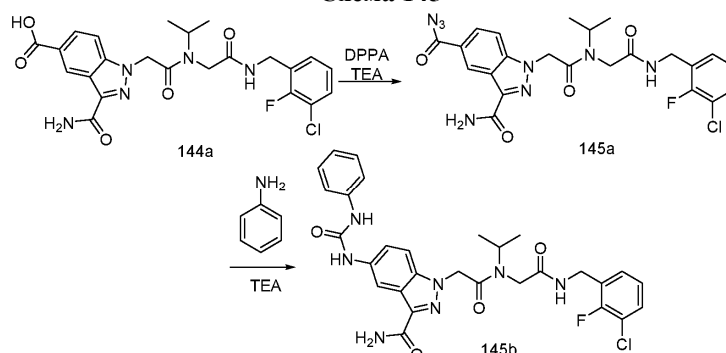
Реакция метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (132g) (3,2 г, 6,18 ммоль) в MeOH/вода (50 мл, 5:2, об./об.), используя NaOH (1,24 г, 30,9 ммоль) в воде (10 мл), по методике, приведенной для стадии 4 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновую кислоту (144a) (3,04 г, 6,03 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,95 (с, 1H), 8,96-8,30 (м, 2H), 7,98 (дд, $J=8,9, 1,5$ Гц) и 7,93 (дд, $J=8,9, 1,5$ Гц) (2дд, 1H), 7,86 и 7,84 (2с, 1H), 7,69 (д, $J=9,0$ Гц) и 7,61 (д, $J=8,9$ Гц) (2д, 1H), 7,57-6,92 (м, 4H), 5,64 и 5,51 (2с, 2H), 4,63-4,49 и 4,27-4,20 (2м, 1H), 4,46 (д, $J=5,4$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,7$ Гц) (2д, 2H), 4,18 и 3,83 (2с, 2H), 1,23 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,70;

МС (ES+): 504,5 (M+1), 526,5 (M+Na); МС (ES-): 502,5 (M-1).

Схема 145



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-

фенилуридо)-1H-индазол-3-карбоксамид (145b).

Стадия 1: получение 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонической кислоты (144a) (800 мг, 1,588 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазид (145a) (1,32 г, 2,5 ммоль), который непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-фенилуридо)-1H-индазол-3-карбоксамид (145b).

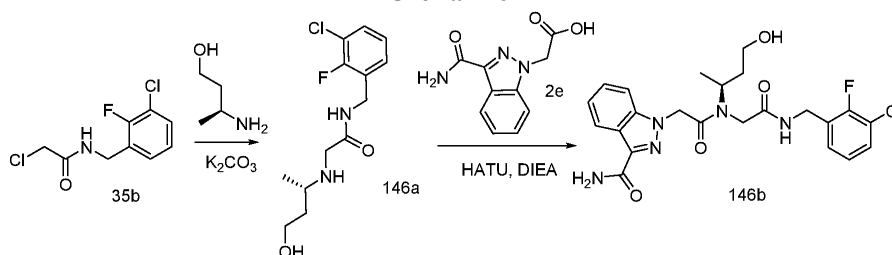
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145a) (112 мг, 0,212 ммоль) в толуоле (15 мл) с анилином (39,4 мг, 0,424 ммоль), используя ТЕА (0,059 мл, 0,424 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-фенилуридо)-1H-индазол-3-карбоксамид (145b) (9 мг, 0,015 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,83-8,77 и 8,42-8,28 (2м, 3H), 8,63 (с, 1H), 7,65-6,91 (м, 12H), 5,55 и 5,41 (2с, 2H), 4,62-4,50 и 4,30-4,21 (2м, 1H), 4,46 (д, J=4,9 Гц) и 4,32 (д, J=5,2 Гц) (2д, 2H), 4,18 и 3,83 (2с, 2H), 1,22 (д, J=6,4 Гц) и 0,99 (д, J=6,7 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,22, -121,74;

МС (ES+): 594,6 (M+1) МС (ES-): 628,6 (M+Cl).

Схема 146



Получение (S)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (146b).

Стадия 1: получение (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамида (146a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (350 мг, 1,48 ммоль) с (S)-3-аминобутан-1-олом (264 мг, 2,97 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамид (146a) (112, 26%) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+): 289,4 (M+1); МС (ES-): 287,3 (M-1).

Стадия 2: получение (S)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (146b).

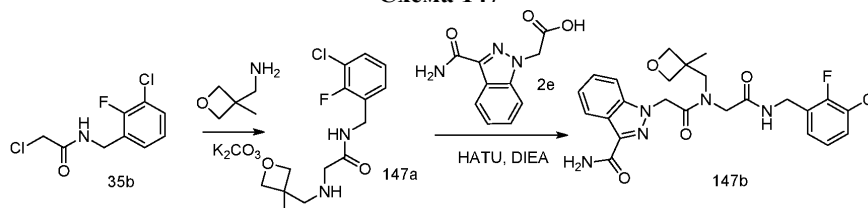
Реакция (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((4-гидроксибутан-2-ил)амино)ацетамида (146a) (112 мг, 0,39 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (94 мг, 0,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 40%] (S)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(4-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (146b) (40 мг, 0,082 ммоль, выход 21%) в виде белого твердого вещества; ¹H ЯМР

(300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (т, J=5,7 Гц) и 8,40 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,24-8,12 (м, 1H), 7,71 (д, J=6,3 Гц, 1H), 7,56-6,99 (м, 7H), 5,83-5,35 (м, 2H), 4,95-3,65 (м, 6H), 3,62-3,19 (м, 2H), 1,83-1,38 (м, 2H), 1,25 (д, J=6,5 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,25, -121,76;

МС (ES+): 490,5 (M+1), 512,5 (M+Na); МС (ES-): 488,5 (M-1); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 1:1].

Схема 147



Получение (1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (147b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-(3-метилоксетан-3-ил)этил)амино)ацетамида (147a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (292 мг, 1,24 ммоль) с (3-метилоксетан-3-ил)метанмином (250 мг, 2,47 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-(3-метилоксетан-3-ил)этил)амино)ацетамид (147a) (113 мг, 30%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+): 301,3 (M+1), 323,3 (M+Na); МС (ES-): 299,3 (M-1).

Стадия 2: получение (1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (147b).

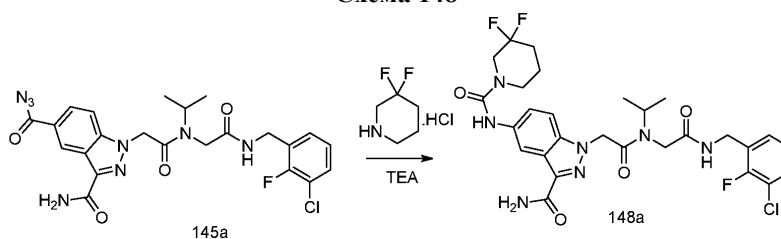
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-(3-метилоксетан-3-ил)этил)амино)ацетамида (147a) (113 мг, 0,38 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (91 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 40%] (1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-метилоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (147b) (76 мг, 0,15 ммоль, выход 40%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (т, J=5,6 Гц) и 8,50 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,19 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,82-7,65 (м, 1H), 7,57-7,10 (м, 7H), 5,54 и 5,49 (2с, 2H), 4,54-3,03 (м, 10H), 1,24 и 1,22 (2с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,16, -121,55;

МС (ES+): 524,5 (M+Na); [на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь двух ротационных изомеров в соотношении 4:1].

Схема 148



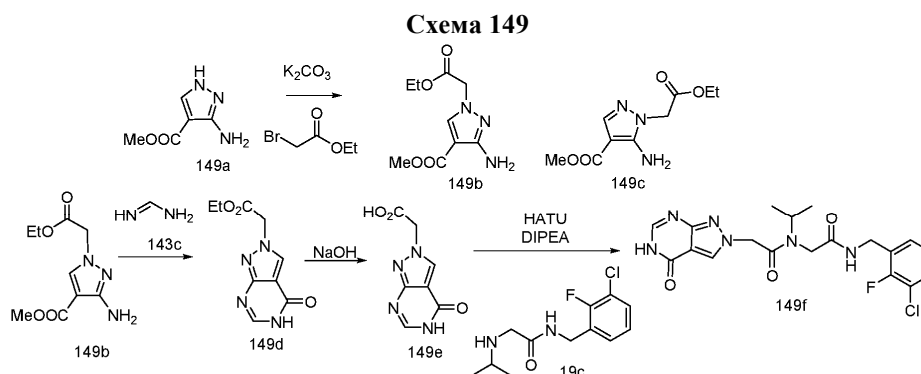
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (148a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145a) (200 мг, 0,38 ммоль) в толуоле (15 мл) с 3,3-дифторпиперидин гидрохлоридом (119 мг, 0,756 ммоль), используя TEA (0,21 мл, 1,51 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (148a) (36 мг, 0,058 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (в виде смеси двух ротационных изомеров) δ 8,82 (т, J=5,8 Гц) и 8,36 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,71-7,04 (м, 7H), 5,54 и 5,41 (2с, 2H), 4,65-4,50 и 4,29-4,21 (2м, 1H), 4,46 (д, J=5,3 Гц) и 4,32 (д, J=5,6 Гц) (2д, 2H), 4,21-3,70 (м, 4H), 3,52 (т, 2H), 2,17-1,95 (м, 2H), 1,82-1,60 (м, 2H), 1,22 (д, J=6,4 Гц) и 0,99 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -101,17, -121,22, -121,78;

МС (ES+): 622,6 (M+1), 644,6 (M+Na); МС (ES-): 620,5 (M-1).



Получение N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)ацетамида (149f).

Стадия 1: получение метил-3-амино-1-(2-этоксид-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (149b).

Реакция метил-3-амино-1H-пиразол-4-карбоксилата (149a) (4,9 г, 33,0 ммоль) и 2-бромацетата (4,48 мл, 39,6 ммоль) в ДМФА (20 мл), используя карбонат калия (6,91 г, 49,5 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель элюируя смесь гексанов/EtOAc (от 1:0 до 1:1)] метил-5-амино-1-(2-этоксид-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (149b) (3,98 г, 53%) в виде желтого масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,97 (с, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,14 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,70 (с, 3H), 1,20 (т, $J=7,2$ Гц, 3H);

МС (ES $^+$): 228,3 (M+1); и

метил-5-амино-1-(2-этоксид-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилат (149c) (2,73 г, 36%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,48 (с, 1H), 6,42 (с, 2H), 4,82 (с, 2H), 4,13 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,68 (с, 3H), 1,20 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ES $^+$): 228,3 (M+1).

Стадия 2: получение этил-2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)ацетата (149d).

Реакция метил-3-амино-1-(2-этоксид-2-оксоэтил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (149b) (3,44 г, 15,15 мл) с формимидамид ацетатом (143c) (15,93 г, 151 ммоль) в этаноле (120 мл) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 143 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель элюируя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (от 1:0 до 9:1)] этил-2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)ацетат (149d) (979 мг, 29%) в виде белого твердого вещества; %).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,80 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 5,25 (с, 2H), 4,18 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,22 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ES $^+$): 223,3 (M+1).

Стадия 3: получение 2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (149e).

Реакция этил-2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)ацетата (149d) (200 мг, 0,9 ммоль) с 2 N водным раствором гидроксида натрия (2,7 мл, 5,4 ммоль) в MeOH по методике, приведенной для стадии 4 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси 2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)уксусную кислоту (149e) (162 мг, 93%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,40 (с, 1H), 11,77 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 7,94 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H);

МС (ES $^-$): 193,1 (M-1).

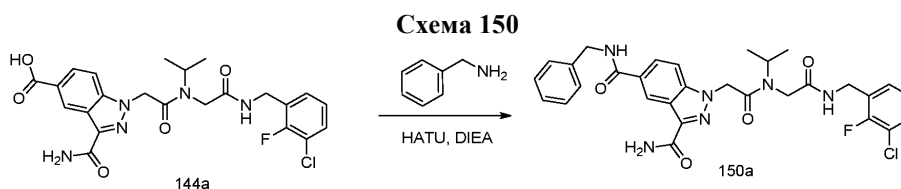
Стадия 4: получение N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)ацетамида (149f).

Реакция 2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)уксусной кислоты (149e) (70 мг, 0,36 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19c) (112 мг, 0,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (от 1:0 до 9:1)] N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(4-оксо-4,5-дигидро-2H-пиразоло[3,4-d]пиримидин-2-ил)ацетамид (149f) (81 мг, выход 52%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,74 (уш. с., 1H), 8,76 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,36 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H) 8,43 и 8,42 (2с, 1H), 7,93 (т, $J=2,7$ Гц, 1H), 7,54-7,10 (м, 3H), 5,40 и 5,23 (2с, 2H), 4,65-4,49 и 4,23-4,10 (2м, 1H), 4,42 (д, $J=5,8$ Гц) и 4,32 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,13 и 3,84 (2с, 2H), 1,18 (д, $J=6,5$ Гц) и 0,98 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,32, -121,71;

МС (ES $^-$): 433,5 и 435,3 (M-1); 469,5 и 471,5 (M+Cl).



Получение N5-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (150a).

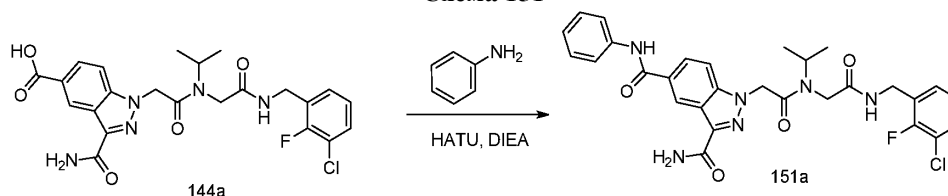
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144a) (50 мг, 0,1 ммоль) с бензилметанамин (0,016 мл, 0,149 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] N5-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (150a) (25 мг, 43%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,20 (т, $J=6,0$ Гц) и 8,88-8,68 (м) и 8,36 (т, $J=5,8$ Гц) (3H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,81 и 7,79 (2с, 1H), 7,67 (д, $J=8,9$ Гц) и 7,60 (дд, $J=8,9, 0,8$ Гц) (д и дд, 1H), 7,55-6,96 (м, 9H), 5,63 и 5,49 (2с, 2H), 4,60-4,48 и 4,28-4,21 (2м, 3H), 4,46 (д, $J=5,7$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,18 и 3,83 (2с, 2H), 1,23 (д) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,73;

МС (ES+): 615,6 и 617,6 (M+Na); МС (ES-): 627,5 и 629,5 (M+Cl).

Схема 151



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-фенил-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (151a).

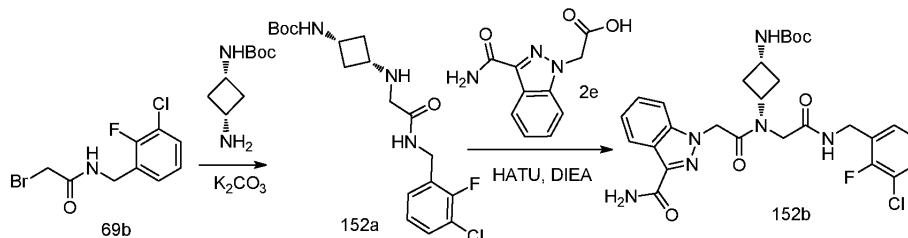
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144a) (50 мг, 0,1 ммоль) с анилином (0,016 мл, 0,18 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-фенил-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (151a) (17 мг, 30%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,44 и 10,43 (2с, 1H), 8,89-8,79 (м) и 8,38 (т, $J=5,9$ Гц) (2H), 8,02-7,92 (м, 1H), 7,87-7,77 (м, 3H), 7,75-7,64 (м, 1H), 7,57-6,98 (м, 7H), 5,65 и 5,52 (с, 2H), 4,61-4,50 и 4,31-4,21 (2м, 1H), 4,47 (д, $J=5,5$ Гц) и 4,32 (д, $J=6,0$ Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 1,24 (д, $J=6,2$ Гц) и 1,00 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,21, -121,70;

МС (ES+): 601,6 и 603,6 (M+Na).

Схема 152



Получение трет-бутил-((цис)-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)циклобутилкарбата (152b).

Стадия 1: получение трет-бутил-((цис)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутилкарбата (152a).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетида (69b) (250 мг, 0,89 ммоль) с трет-бутил-(цис)-3-аминоциклобутилкарбаматом (250 мг, 1,34 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 50%] трет-бутил-((цис)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутилкарбат (152a) (243 мг, 0,63 ммоль, выход 71%) в виде густого желтого масла. МС (ES+): 386,5 (M+1); МС (ES-): 384,4 (M-1).

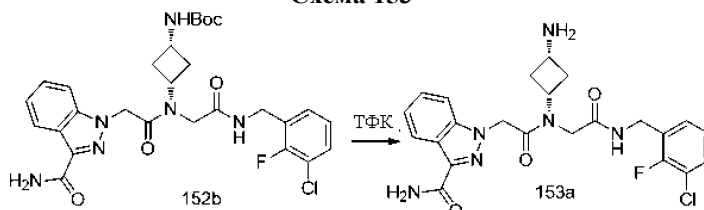
Стадия 2: получение трет-бутил-((цис)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (152a).

Реакция трет-бутил-((цис)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (152a) (114 мг, 0,3 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (78 мг, 0,36 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (12 г) элюируя MeOH в ДХМ от 0-20%] трет-бутил-((цис)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамат (152a) (122 мг, 0,21 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества как смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 и 8,40 (2т, J=5,9 Гц, 1H), 8,20-8,15 (м, 1H), 7,69 (уш. с., 1H), 7,59 и 7,57 (2с, 1H), 7,53-6,99 (м, 6H), 5,56 и 5,36 (2с, 2H), 4,47 (д, J=5,6 Гц) и 4,37-4,25 (м) и 4,04 (с) (5H), 3,82-3,55 (м, 1H), 2,60-2,53 и 2,36-1,82 (2м, 4H), 1,38 и 1,37 (2с, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,25, -121,60. МС (ES-): 621,5, 623,5 (M+Cl).

Схема 153



Получение 1-(2-(((цис)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (153a).

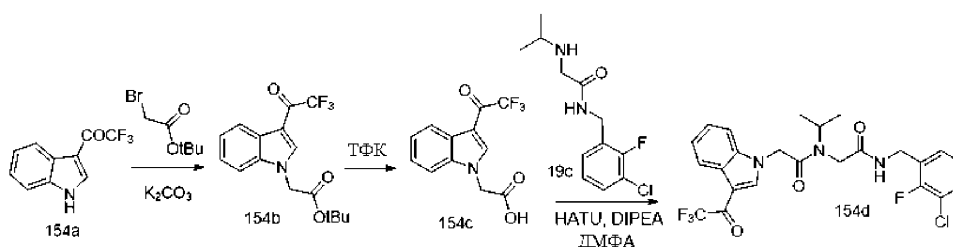
Реакция трет-бутил-((цис)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (152a) (109 мг, 0,19 ммоль) с ТФК (0,286 мл, 3,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (8 г) элюируя DMA80 в ДХМ 0-30%] 1-(2-(((цис)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (153a) (15 мг, 0,031 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,96-8,89 и 8,41 (т, J=6,0 Гц) (м и т, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,21-8,13 (м, 1H), 7,68 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 7,61-7,00 (м, 7H), 5,53 и 5,40 (2с, 2H), 4,47 (д, J=5,6 Гц) и 4,38-3,97 (м) (5H), 3,03-2,85 (м, 1H), 2,32-1,47 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,23, -121,62;

МС (ES+): 487,5 (M+1); МС (ES-): 485,5 (M-1), 521,4, 523,4 (M+Cl).

Схема 154



Получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (154d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)ацетата (154b).

Реакция 2,2,2-трифтор-1-(1H-индол-3-ил)этанона (154a) (800 мг, 3,75 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (1,46 г, 7,51 ммоль) с использованием карбоната калия (1,03 г, 7,51 ммоль) в качестве основания в ацетонитриле (50 мл) по методу, приведенному для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc-гексан от 0 до 60%] трет-бутил-2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)ацетат (154b) (1,15 г, 3,51 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (к, J=1,9 Гц, 1H), 8,23-8,17 (м, 1H), 7,63-7,57 (м, 1H), 7,44-7,35 (м, 2H), 5,27 (с, 2H), 1,43 (с, 9H);

МС (ES+) 328,4 (M+1), МС (ES-): 326,4, (M-1), 362,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (154c).

Реакция трет-бутил-2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)ацетата (154b) (1,1 г, 3,36 ммоль) с ТФК (3,88 мл, 50,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси растирания сырого продукта с 30% EtOAc-гексан (10 мл) 2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (154c) (650 мг, 2,4 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,38 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,64-8,55 (м, 1H), 8,26-8,14 (м, 1H), 7,70-7,58 (м, 1H), 7,44-7,30 (м, 2H), 5,28 (с, 2H);

МС (ES+) 272,3 (M+1), 294,3 (M+Na), МС (ES-); 270,2, (M-1).

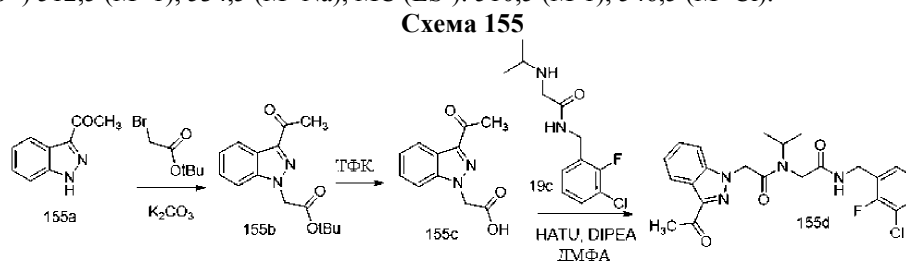
Стадия 3: получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)ацетамида (154d).

Реакция 2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (154с) (80 мг, 0,3 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (76 мг, 0,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 - ДХМ от 0 до 20%] N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(3-(2,2,2-трифторацетил)-1H-индол-1-ил)ацетамид (154d) (115 мг, 0,23 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,83 и 8,34 (2т, J=5,7 Гц, 1H), 8,56 и 8,47 (2д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23-8,17 (м, 1H), 7,67-6,92 (м, 6H), 5,51 и 5,30 (2с, 2H), 4,64-4,54 и 4,29-4,19 (2м, 1H), 4,48 и 4,33 (2д, J=5,6 Гц, 2H), 4,18 и 3,85 (2с, 2H), 1,27 и 1,00 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ -71,30 и -71,33, -121,19 и -121,86;

МС (ES+) 512,5 (M+1), 534,5 (M+Na), МС (ES-): 510,5 (M-1), 546,5 (M+Cl).



Получение 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (155d).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетата (155b).

Реакция 1-(1H-индазол-3-ил)этанона (155a) (800 мг, 5,0 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (1,47 г, 10 ммоль) с использованием карбоната калия (1,38 г, 10 ммоль) в качестве основания в ацетонитриле (50 мл) по методу, приведенному для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc-гексан от 0 до 60%] трет-бутил-2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетат (155b) (1,3 г, 4,74 ммоль, выход 95%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,19 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,75 (дт, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,51 (ддд, J=8,4, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (ддд, J=7,9, 6,9, 0,9 Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES+) 297,4 (M+Na); МС (ES-): 273,4 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (155с) Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)ацетата (155b) (1 г, 3,65 ммоль) с ТФК (5,62 мл, 72,9 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с 30% EtOAc-гексан (10 мл) 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (155с) (800 мг, 3,67 ммоль, выход 101%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,35 (с, 1H), 8,19 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=8,5, 0,9 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J=8,4, 6,9, 1,2 Гц, 1H), 7,36 (ддд, J=8,0, 6,9, 0,9 Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 2,62 (с, 3H);

МС (ES+) 219,3 (M+1), 241,3 (M+Na), МС (ES-): 217,2 (M-1).

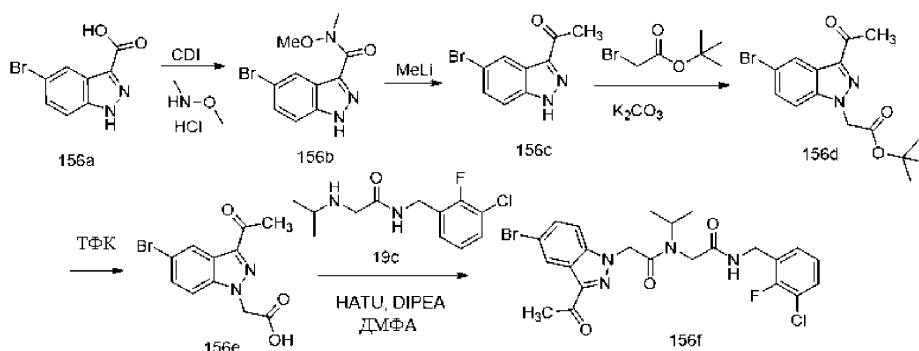
Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (155d) Реакция 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (155с) (65 мг, 0,3 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (77 мг, 0,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 - ДХМ; от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (155d) (120 мг, 0,26 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 и 8,34 (т, J=5,7 Гц) (2т, 1H), 8,21-8,16 (м, 1H), 7,72-6,96 (м, 6H), 5,70 и 5,53 (2с, 2H), 4,62-4,50 и 4,32-4,19 (2м, 1H), 4,47 и 4,32 (2д, J=5,6 Гц, 2H), 4,18 и 3,84 (с, 2H), 2,69 и 2,61 (2с, 3H), 1,25 и 1,00 (д, J=6,8 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,21, -121,76;

МС (ES+) 458,4. 459,5 (M+1), 481,5 (M+Na), МС (ES-): 493,4 (M+Cl).

Схема 156



Получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (156f).

Стадия 1: получение 5-бром-N-метокси-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (156b).

К раствору 5-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (156a) (1 г, 4,15 ммоль) в ДМФА (20 мл) прибавили CDI (0,81 г, 4,98 ммоль) и перемешивали при 65°C в течение 15 мин. Полученный прозрачный раствор охладили до комн. темп., прибавили N,O-диметилгидроксиламин гидрохлорид (0,49 г, 5 ммоль) и продолжили перемешивание при 65°C в течение 3 ч. Смесь охладили до комн. темп., концентрировали в вакууме и полученный раствор разбавили водой (100 мл) и перемешивали в течение 10 мин. Полученный осадок собрали фильтрованием, промывали водой (3×5 мл) и сушили с получением 5-бром-N-метокси-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамидом (156b) (830 мг, 2,92 ммоль, выход 70%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,85 (с, 1H), 8,18 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,69-7,49 (м, 2H), 3,78 (с, 3H), 3,45 (с, 3H);

МС (ES+) 284,3, 286,2 (M+2), 306,3, 308,3 (M+Na); МС (ES-): 318,2, 320,2 (M+Cl).

Стадия 2: получение 1-(5-бром-1H-индазол-3-ил)этанона (156c).

К раствору 5-бром-N-метокси-N-метил-1H-индазол-3-карбоксамид (156b) (820 мг, 2,89 ммоль) в ТГФ (30 мл) при 0°C в атмосфере аргона прибавили MeLi (8,66 мл, 8,66 ммоль). Смесь медленно нагревали до комн. темп. и продолжили перемешивание в течение 3 ч при комн. темп. Смесь вылили в 1 N водный раствор KHSO₄ (50 мл) и затем разбавили EtOAc (40 мл). Слои разделили, водный слой экстрагировали EtOAc (1×40 мл) и объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта в виде темно-зеленого твердого вещества. Указанное твердое вещество суспендировали в 30% EtOAc-гексан (10 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение нескольких минут. Полученный осадок собрали фильтрованием, промыли 30% EtOAc-гексан (2×2 мл) с получением 1-(5-бром-1H-индазол-3-ил)этанона (156c) (470 мг, 1,97 ммоль, выход 68%) в виде светло-зеленого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 14,06 (с, 1H), 8,30 (дд, J=1,8, 0,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=8,8, 0,7 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 2,63 (с, 3H);

МС (ES+) 239,2, 241,2 (M+2), МС (ES-): 237,1, 239,1 (M-2), 273,2, 275,1 (M+Cl).

Стадия 3: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (156d).

Реакция 1-(5-бром-1H-индазол-3-ил)этанона (156c) (400 мг, 1,67 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (0,49 мл, 3,35 ммоль) с использованием карбоната калия (0,46 г, 3,35 ммоль) в качестве основания в ацетонитриле (20 мл) по методу, приведенному для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc-гексан от 0 до 100%] трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетат (156d) (480 мг, 1,36 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,32 (дд, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, J=9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,67 (дд, J=8,9, 1,9 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 2,62 (с, 3H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES+): 375,3, 377,3 (M+2), МС (ES-): 387,3, 389,3 (M+Cl).

Стадия 4: получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (156e).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (156d) (480 мг, 1,36 ммоль) с ТФК (2,09 мл, 27,2 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси, растирания сырого продукта с 20% EtOAc-гексан (10 мл) 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (156e) (400 мг, 1,35 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,42 (с, 1H), 8,32 (д, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,66 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 2,62 (с, 3H);

МС (ES+): 297,2, 299,2 (M+2), 319,2, 321,2 (M+Na); МС (ES-): 295,2, 297,2 (M-2).

Стадия 5: получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-

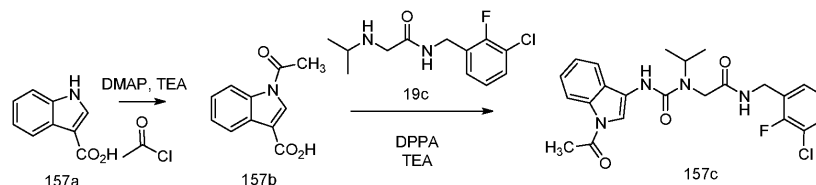
оксоэтил)-N-изопропилацетамида (156f).

Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (156e) (70 мг, 0,24 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19c) (61 мг, 0,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 - ДХМ; от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (156f) (93 мг, 0,173 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 и 8,34 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,32-8,30 (м, 1H), 7,74-6,91 (м, 5H), 5,72 и 5,55 (2с, 2H), 4,62-4,50 и 4,30-4,19 (2м, 1H), 4,46 и 4,31 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 2,69 и 2,61 (2с, 3H), 1,24 и 0,99 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,72; MS(ES-) 535,4, 537,4 (M-2), 571,4, 573,4; (M+Cl).

Схема 157



Получение 2-(3-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-1-изопропилуреидо)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (157c).

Стадия 1: получение 1-ацетил-1H-индол-3-карбоновой кислоты (157b).

К раствору 1H-индол-3-карбоновой кислоты (157a) (10 г, 62,1 ммоль), TEA (19,03 мл, 137 ммоль) и DMAP (1,516 г, 12,41 ммоль) в ДХМ (100 мл), охлажденному до 0°C, по каплям прибавили ацетилхлорид (4,41 мл, 62,1 ммоль) и перемешивали в течение 3 ч при комн. темп. Реакционную смесь вылили в водный раствор 1 N HCl, полученное твердое вещество собрали фильтрованием, промывали водой, MeOH и сушили с получением 1-ацетил-1H-индол-3-карбоновой кислоты (157b) (10,2 г, 50,2 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,83 (с, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,39-8,31 (м, 1H), 8,13-8,05 (м, 1H), 7,43-7,32 (м, 2H), 2,74 (с, 3H);

МС (ES+): 204,2 (M+1); (ES-) 202,2 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-1-изопропилуреидо)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (157c).

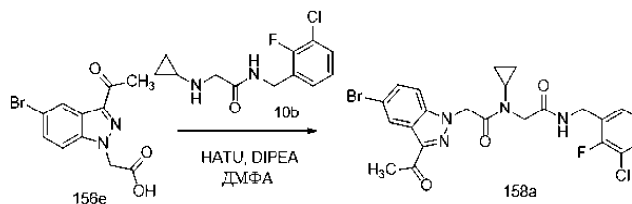
К раствору 1-ацетил-1H-индол-3-карбоновой кислоты (157b) (0,1 г, 0,49 ммоль) в диоксане (10 мл) прибавили триэтиламин (0,2 мл, 1,4 ммоль), дифенилфосфарил азид (0,21 мл, 0,984 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. К смеси прибавили N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамид (19c) (127 мг, 0,49 ммоль) и смесь нагревали при 90°C в течение 4 ч. Смесь охладили до комн. темп., разделили между насыщенным водным раствором NaHCO_3 (60 мл) и EtOAc (60 мл). Слои разделили и водный слой экстрагировали EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, (12 г) элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0 до 100%] с получением 2-(3-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-1-изопропилуреидо)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (157c) (95 мг, 0,21 ммоль, выход 42%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,10 (с, 1H), 8,78 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,33 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,70 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,54-7,44 (м, 1H), 7,42-7,23 (м, 3H), 7,18-7,10 (м, 1H), 4,56-4,34 (м, 3H), 3,98 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 1,10 (д, $J=6,7$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,32;

МС (ES+): 459,5 (M+1), 481,5 (M+Na); MS (ES-): 457,5 (M-1), 493,4 (M+Cl).

Схема 158



Получение 2-(3-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-1-изопропилуреидо)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (158a).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (332 мг, 1,29 ммоль) с 2-(3-(1-(2-бром-5-(3-(2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-1-ил)пропиламино)ацетамидо)пропиламино)ацетамидом (156e) (320 мг, 1,06 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки [силикагель (12 г),

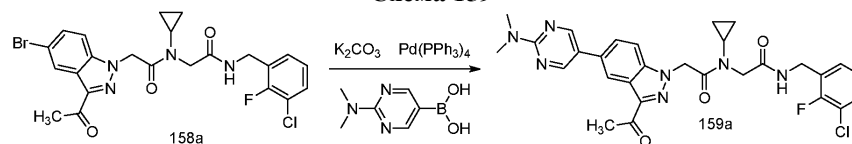
элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (158a) (0,48 г, 0,9 ммоль, выход 83%) в виде бесцветной пены;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,31 (дд, $J=1,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,73 (дд, $J=9,0, 0,7$ Гц, 1H), 7,60 (дд, $J=8,9, 1,9$ Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,18-3,02 (м, 1H), 2,62 (с, 3H), 1,09-0,95 (м, 2H), 0,95-0,79 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,57;

МС (ES+): 535,4 (M+1), 557,5 (M+Na), МС (ES-): 533,4 (M-1), 569,4 (M+Cl).

Схема 159



Получение 2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (159a).

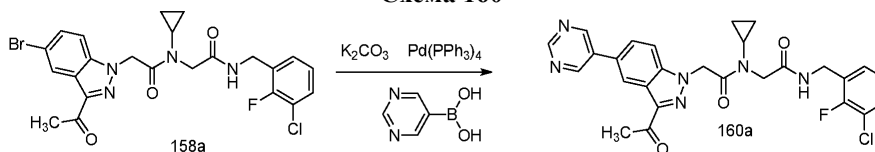
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (158a) (125 мг, 0,23 ммоль) с 2-(диметиламино)пиримидин-5-илбороновой кислотой (0,047 г, 0,280 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (159a) (93 мг, 0,16 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (с, 2H), 8,48 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,29 (дд, $J=1,7, 0,9$ Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=8,8, 0,9$ Гц, 1H), 7,72 (дд, $J=8,8, 1,7$ Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,19 (с, 6H), 3,16-3,08 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,09-0,99 (м, 2H), 0,96-0,88 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,58;

МС (ES+): 578,7 (M+1), 600,6 (M+Na); МС (ES-) 576,5 (M-1), 612,5 (M+Cl).

Схема 160



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (160a).

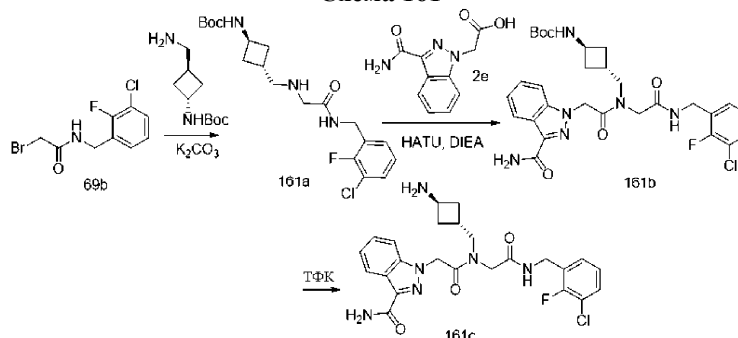
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (158a) (125 мг, 0,23 ммоль) с пиримидин-5-илбороновой кислотой (0,035 г, 0,280 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (160a) (96 мг, 0,18 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (с, 1H), 9,19 (с, 2H), 8,52-8,43 (м, 2H), 7,89 (уш. с, 2H), 7,51-7,39 (м, 1H), 7,29-7,18 (м, 1H), 7,16-7,06 (м, 1H), 5,82 (с, 2H), 4,35 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,10-1,00 (м, 2H), 0,97-0,88 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,58;

МС (ES+): 535,6 (M+1), 557,6 (M+Na); МС (ES-): 569,5 (M+Cl).

Схема 161



Получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)метил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-

оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (161с).

Стадия 1: получение трет-бутил-(транс-3-(((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-метил)циклобутил)карбамата (161а).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (250 мг, 0,89 ммоль) трет-бутил-(транс)-3-(аминометил)циклобутилкарбамата (268 мг, 1,34 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 20%] трет-бутил-((транс)-3-(((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)метил)циклобутил)карбамат (161а) (152 мг, 0,38 ммоль, выход 43%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 400,5 (M+1), 799,8 (2M+1), 422,5 (M+Na); МС (ES-): 434,5 (M+Cl).

Стадия 2: получение трет-бутил-((транс)-3-((2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)метил)циклобутил)карбамата (161b).

Реакция трет-бутил-((транс)-3-(((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)метил)циклобутил)карбамата (161а) (85 мг, 0,21 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (56 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (24 г) элюируя MeOH в CHCl₃ 0-10%] трет-бутил-((транс)-3-((2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)метил)циклобутил)карбамат (161b) (59 мг, 0,1 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 и 8,48 (т, J=5,6 Гц) (2т, 1H), 8,19 и 8,17 (2с, 1H), 7,73 (уш. с., 1H), 7,64-7,00 (м, 7H), 5,59 и 5,46 (с, 2H), 4,46 (д, J=5,6 Гц) и 4,32 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,29-3,88 (м, 3H), 3,62 (д, J=7,7 Гц, 1H), 2,27 (с, 1H), 2,05 (т, J=7,0 Гц, 1H), 1,97-1,75 (м, 3H), 1,38 и 1,35 (2с, 9H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,30, -121,67;

МС (ES+): 601,7 (M+1), 623,7, 625,7 (M+Na); МС (ES-): 600,6 (M-1), 635,7, 637,6 (M+Cl).

Стадия 3: получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)метил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (161с).

Реакция трет-бутил-((транс)-3-((2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)метил)циклобутил)карбамата (161b) (56 мг, 0,09 ммоль) с ТФК (0,144 мл, 1,863 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (8 г) элюируя СМА50 в ДХМ 0-100%) 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)метил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (161с) (24 мг, 0,048 ммоль, выход 51%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

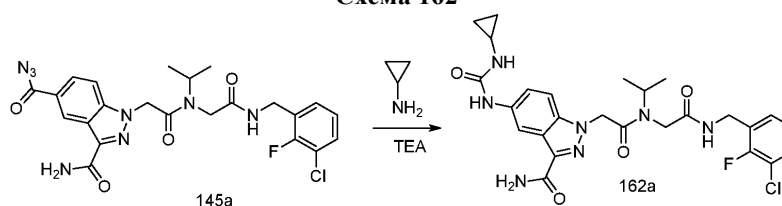
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,81 (т, J=5,7 Гц) и 8,45 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 7,73 (с, 1H), 7,60-7,00 (м, 7H), 5,57 и 5,47 (2с, 2H), 4,45 (д, J=5,5 Гц) и 4,32 (д, J=5,7 Гц) (2д, 2H), 4,22 и 3,93 (2с, 2H), 2,36-1,44 (м, 5H);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆, обменивающийся с D₂O) δ 8,22-8,14 (м, 1H), 7,61-7,01 (м, 7H), 5,59 и 5,45 (2с, 2H), 4,46 и 4,34 и 4,23 (3с, 3H), 3,67-3,20 (м, 3H), 2,40-1,56 (м, 5H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,24, -121,64;

МС (ES+): 501,6 (M+1), 523,6 (M+Na); МС (ES-): 499,5 (M-1), 535,5 (M+Cl).

Схема 162



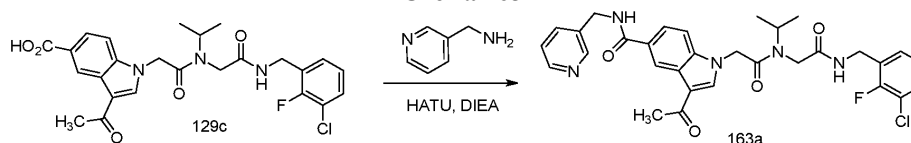
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-циклопропилуреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (162а).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145а) (270 мг, 0,51 ммоль) в толуоле (15 мл) с циклопропанаминном (58,3 мг, 1,02 ммоль), используя ТЕА (0,29 мл, 2,04 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-циклопропилуреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (162а) (29 мг, 0,052 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,82 (т, J=5,7 Гц) и 8,36 (т, J=6,0 Гц) (2т, 1H), 8,46 и 8,45 (2с, 1H), 8,23-8,17 (м, 1H), 7,67-7,03 (м, 7H), 6,44-6,30 (м, 1H), 5,52 и 5,38 (2с, 2H), 4,62-4,22 (м, 3H), 4,17 и 3,83 (2с, 2H), 2,59-2,53 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,8 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H), 0,68-0,59 (м, 2H), 0,47-0,37 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,22, -121,76;
 МС (ES+): 580,6 (M+Na); МС (ES-): 558,5 (M-1).

Схема 163



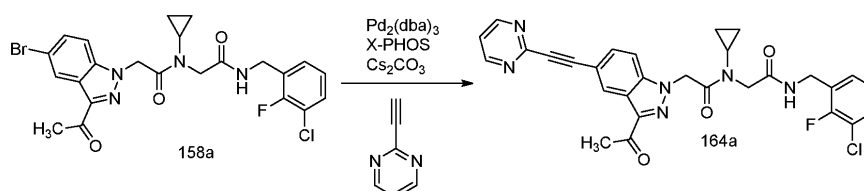
Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (163a).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (129c) (50 мг, 0,1 ммоль) с пиридин-3-илметанамин (0,015 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (163a) (42 мг, 71%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,16-9,06 (м, 1H), 8,83 (т, J=5,7 Гц) и 8,34 (т) (2т, 1H), 8,78-8,71 (м, 1H), 8,57 (уш. с., 1H), 8,49-8,43 (м, 1H), 8,35 и 8,31 (2с, 1H), 7,83-6,91 (м, 7H), 5,40 и 5,21 (2с, 2H), 4,63-4,54 и 4,29-4,21 (2м, 1H), 4,53 и 4,51 (2с, 2H), 4,47 (д, J=5,3 Гц) и 4,33 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 2,46 и 2,45 (2с, 3H), 1,26 (д, J=6,4 Гц) и 1,00 (д, J=6,7 Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,19, -121,79;
 МС (ES+): 592,6 и 594,6 (M+1).

Схема 164



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (164a).

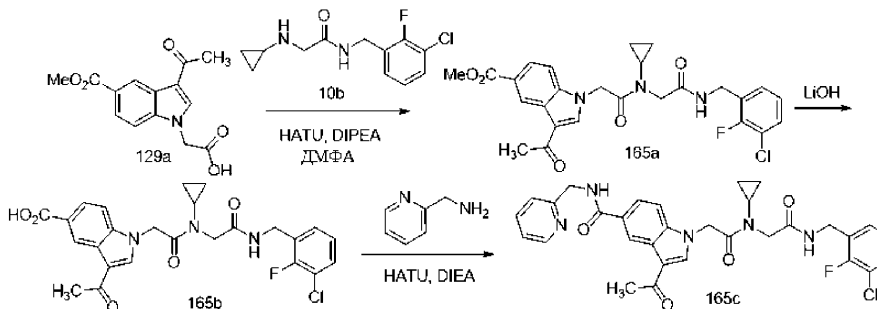
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (158a) (300 мг, 0,56 ммоль), используя Cs_2CO_3 (365 мг, 1,12 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (X-PHOS, 53 мг, 0,112 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (51 мг, 0,056 ммоль) по методике, приведенной на схеме 92, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (8 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (164a) (21 мг, 0,038 ммоль, выход 7%) в виде темно-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (д, J=4,9 Гц, 2H), 8,49 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,46-8,43 (м, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,70 (дд, J=8,8, 1,5 Гц, 1H), 7,54 (т, J=5,0 Гц, 1H), 7,46 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,21-3,05 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,09-0,83 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,57;

МС (ES+): 581,6, 583,6 (M+Na); МС (ES-): 593,5, 595,6 (M+Cl).

Схема 165



Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (165c).

Стадия 1: получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (165a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (129a) (5,91 ммоль, по-

лученной по методу, приведенному Altmann, Eva et al., в международной публикации PCT WO 2012/093101), с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (1,82 г, 7,09 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% MeOH в EtOAc (от 1:0 до 1:2)] метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоксилат (165a) (1,89 г, 62%) в виде светло-коричневого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87 (дд, J=1,7, 0,6 Гц, 1H), 8,47 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,81 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,58 (дд, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,16-3,04 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,05-0,85 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 536,5 и 538,5 (M+Na).

Стадия 2: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (165b)

Реакцию проводили путем прибавления метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоксилата (165a) (1,83 г, 3,56 ммоль) в ТГФ (30 мл) и MeOH (30 мл) раствор гидрата гидроксида лития (911 мг, 21,28 ммоль) в воде (30 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновая кислота (165b) (1,51 г, 85%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,48 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,80 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 7,52 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,15-3,03 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,06-0,82 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 522,5 (M+Na); МС (ES-): 534,5 и 536,5 (M+Cl).

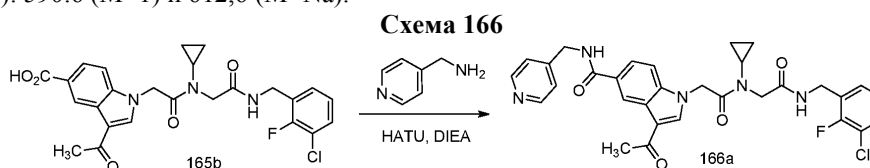
Стадия 3: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-5-карбоксамида (165с).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (165b) (50 мг, 0,1 ммоль) с пиридин-2-илметанамидом (0,015 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-2-илметил)-1H-индол-5-карбоксамида (165с) (45 мг, 76%) в виде светло-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,13 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,80-8,78 (м, 1H), 8,53-8,50 (м, 1H), 8,47 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,83-7,70 (м, 2H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,48-7,41 (м, 1H), 7,32 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,29-7,19 (м, 2H), 7,09 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,59 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,35 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,15-3,06 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,05-0,88 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,60;

МС (ES+): 590,6 (M+1) и 612,6 (M+Na).



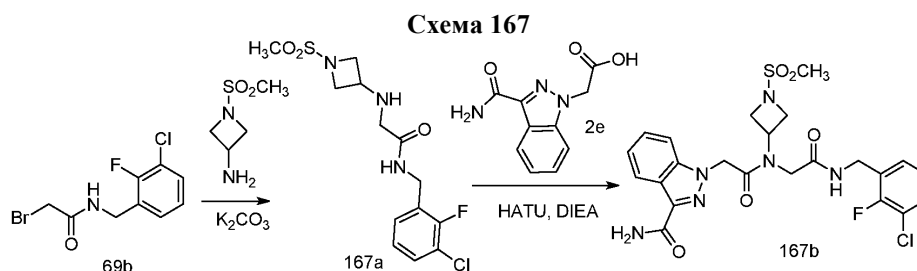
Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-5-карбоксамида (166a).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (165b) (50 мг, 0,1 ммоль) с пиридин-4-илметанамидом (0,016 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-4-илметил)-1H-индол-5-карбоксамида (166a) (27 мг, 46%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,15 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,79-8,77 (м, 1H), 8,54-8,43 (м, 3H), 8,38 (с, 1H), 7,78 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,55 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,34-7,29 (м, 2H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,14-7,02 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,52 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,35 (д, J=5,8 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,17-3,03 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,08-0,74 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 590,7 и 592,7 (M+1).



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (167b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)ацетамида (167a).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (250 мг, 0,89 ммоль) с 1-(метилсульфонил)азетидин-3-амином (241 мг, 1,60 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (12 г) элюируя MeOH в ДХМ, 0-30%] с получением N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)ацетамида (167a) (68 мг, 0,194 ммоль, выход 22%) в виде густого желтого масла, которое было использовано в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 350,4 (M+1), 372,4 (M+Na); МС (ES-): 348,3 (M-1), 384,3, 386,3 (M+Cl).

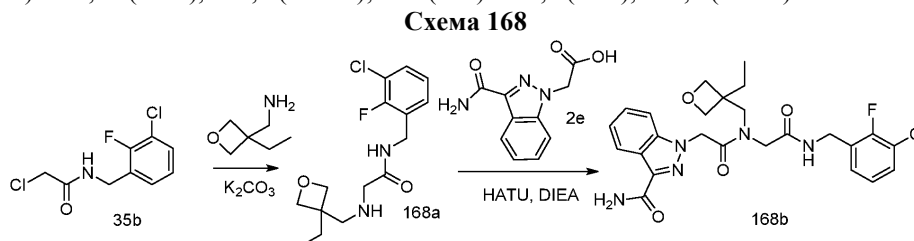
Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (167b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)ацетамида (167a) (30 мг, 0,086 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (19 мг, 0,086 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (8 г) элюируя MeOH в ДХМ от 0-30%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-(метилсульфонил)азетидин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (167b) (8 мг, 0,015 ммоль, выход 17%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (т, J=5,7 Гц) и 8,64 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,22-8,12 (м, 1H), 7,74-7,66 (м, 2H), 7,62-6,95 (м, 6H), 5,64 и 5,42 (с, 2H), 5,19-4,76 (м, 1H), 4,49 (д, J=5,6 Гц) и 4,34 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,42 (с) и 4,23-3,78 (м) (6H), 3,08 и 2,99 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,32, -121,65;

МС (ES+): 551,52 (M+1), 573,5 (M+Na); МС (ES-): 549,5 (M-1), 585,3 (M+Cl).



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-этилоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (168b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-(3-этилоксетан-3-ил)метил)амино)ацетамида (168a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (205 мг, 0,87 ммоль) с (3-этилоксетан-3-ил)метанамином (250 мг, 2,47 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-(3-этилоксетан-3-ил)метил)амино)ацетамид (168a) в виде бесцветного масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+) 315,4 (M+1); (ES-) 313,4 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-этилоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (168b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-(3-этилоксетан-3-ил)метил)амино)ацетамида (168a) (51 мг, 0,162 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (43 мг, 0,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-этилоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (168b) (26 мг, 0,05 ммоль, выход 31%) в виде белого твердого вещества;

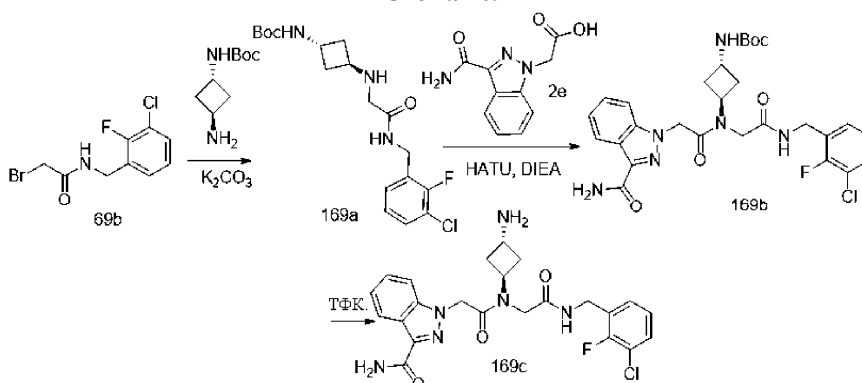
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (т, J=5,7 Гц) и 8,51 (т) (1H), 8,18 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 7,79-

7,00 (м, 8H), 5,51 и 5,50 (2с, 2H), 4,47 (д, J=5, 5 Гц) и 4,40-3,73 (м) (8H), 1,74 (к) и 1,61 (к, J=7,3 Гц, 2H), 1,09 (т, J=7,3 Гц) и 0,84 (т, J=7,4 Гц) (3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,17, -121,55;

МС (ES+): 516,5 (M+1); МС (ES-): 514,5 (M-1).

Схема 169



Получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (169с).

Стадия 1: получение трет-бутил-((транс)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (169а).

Реакция 2-бром-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (69b) (250 мг, 0,89 ммоль) с трет-бутил-(транс)-3-аминоциклобутилкарбаматом (250 мг, 1,34 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35 дала трет-бутил-((транс)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамат (169а) (173 мг, 0,45 ммоль, выход 50%) в виде густого желтого масла;

МС (ES+): 386,5 (M+1), 408,5 (M+Na); МС (ES-): 384,4 (M-1), 420,4, 422,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение трет-бутил-((транс)-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)циклобутил)карбамата (169b).

Реакция трет-бутил-((транс)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (169а) (108 мг, 0,28 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (74 мг, 0,34 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (24 г) элюируя MeOH в CHCl_3 0-10%] трет-бутил-((транс)-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)циклобутил)карбамат (169b) (0,101 г, 0,172 ммоль, выход 61,5%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком в форме смеси двух ротационных изомеров;

МС (ES+): 587,6 (M+1), 609,6, 611,6 (M+Na); МС (ES-): 585,6 (M-1), 621,6, 623,6 (M+Cl).

Стадия 3: получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (169с).

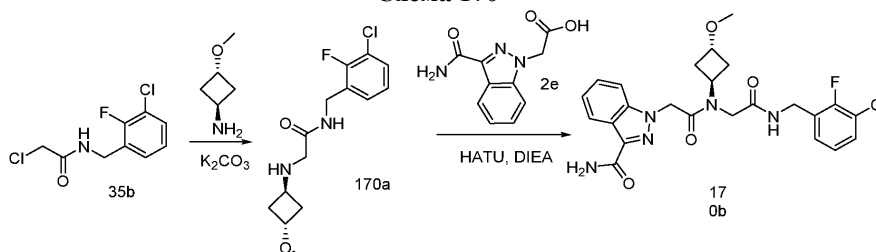
Реакция трет-бутил-((транс)-3-(2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетида)циклобутил)карбамата (169b) (91 мг, 0,16 ммоль) с ТФК (0,24 мл, 3,1 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (12 г) элюируя DMA80 в ДХМ 0-100%] 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (169с) (17 мг, выход 22%) в виде белого твердого вещества как смеси двух изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,88 (т, J=5,8 Гц) и 8,43 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,21-8,14 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,63-7,02 (м, 7H), 5,53 и 5,42 (2с, 2H), 5,06-4,81 (м, 1H), 4,47 (д, J=5,6 Гц) и 4,33 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,29 и 4,01 (2с, 2H), 2,42-1,69 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,25, -121,64;

МС (ES+): 487,5 (M+1), 509,5 (M+Na); МС (ES-): 485,5 (M-1), 521,43 (M+Cl).

Схема 170



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((транс)-3-метоксициклобутил)-

амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (170b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-метоксициклобутил)амино)ацетамида (170a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (195 мг, 0,826 ммоль) с транс-3-метоксициклобутанамин гидрохлоридом (250 мг, 1,82 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-метоксициклобутил)амино)ацетамид (170a) (122 мг, 0,41 ммоль, 50%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+) 301,4 (M+1); МС (ES-): 299,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил))((транс)-3-метоксициклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (170b).

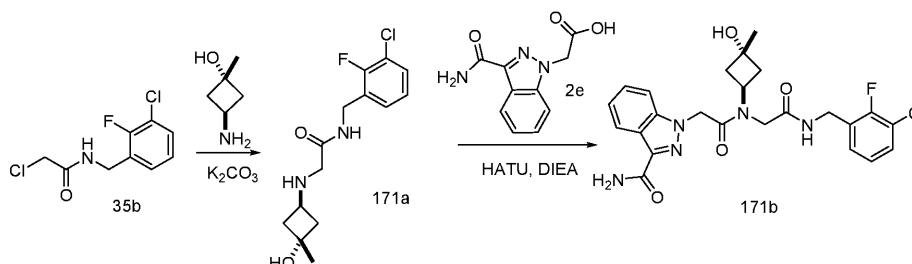
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-метоксициклобутил)амино)ацетамида (170a) (122 мг, 0,41 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (122 мг, 0,41 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил))((транс)-3-метоксициклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (170b) (137 мг, 0,27 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,87 (т, J=5,7 Гц) и 8,44 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,17 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,72-7,01 (м, 8H), 5,55 и 5,42 (2с, 2H), 4,85-4,69 (м, 1H), 4,47 (д, J=5,6 Гц) и 4,33 (д, J=5,7 Гц) (2д, 2H), 4,29 и 4,02 (2с, 2H), 3,92-3,78 (м, 1H), 3,17 и 3,10 (2с, 3H), 2,43-1,93 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO) δ -121,18, -121,60;

МС (ES+) 502,5 (M+1); 524,5 (M+Na); (ES-) 500,5 (M-1); (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 4:5).

Схема 171



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил))((транс)-3-гидрокси-3-(цис)-метилциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (171b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидрокси-3-(цис)-метилциклобутил)амино)ацетамида (171a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (195 мг, 0,83 ммоль) с (транс)-3-амино-1-метилциклобутанол гидрохлоридом (250 мг, 1,82 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидрокси-3-(цис)-метилциклобутил)амино)ацетамид (171a) (108 мг, 0,36 ммоль, 43%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,33 (т, J=6,1 Гц, 1H), 7,48 (тд, J=7,6, 1,9 Гц, 1H), 7,31-7,24 (м, 1H), 7,23-7,15 (м, 1H), 4,69 (с, 1H), 4,36 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,17 (д, J=4,7 Гц, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,14-2,03 (м, 2H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,23 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,65;

МС (ES+) 3001,4 (M+1), 323,4 (M+Na); (ES-) 299,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил))((транс)-3-гидрокси-3-(цис)-метилциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (171b).

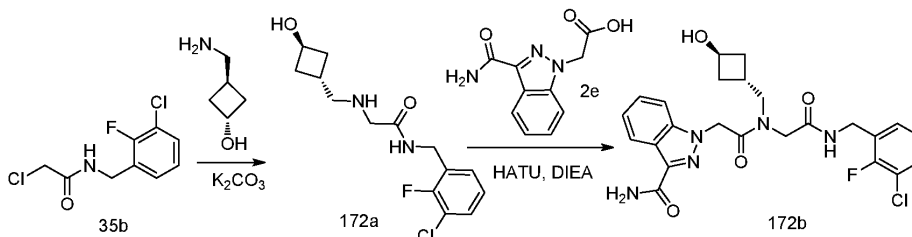
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидрокси-3-(цис)-метилциклобутил)амино)ацетамида (171a) (108 мг, 0,36 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (87 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил))((транс)-3-гидрокси-3-(цис)-метилциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (171b) (65 мг, 0,13 ммоль, выход 36%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 8,88 (т, J=5,7 Гц) и 8,42 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,17 (м, 1H), 7,69 (м, 1H), 7,31-7,01 (м, 7H), 5,53 и 5,42 (2с, 2H), 5,01-4,67 (м, 2H), 4,46 (д, J=5,5 Гц) и 4,33 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,24 и 3,99 (2с, 2H), 2,32-1,83 (м, 4H), 1,26 и 1,17 (2с, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,09, -121,56;

МС (ES⁺) 524,5 (M+Na); (ES⁻): 500,5 (M-1); (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 1:1).

Схема 172



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(((транс)-3-гидроксициклобутил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (172b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидроксициклобутил)метил)амино)ацетамида (172a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (254 мг, 1,08 ммоль) с (транс)-3-(аминометил)циклобутанол гидрохлоридом (370 мг, 2,69 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидроксициклобутил)метил)амино)ацетамид (172a) (130 мг, 0,43 ммоль, 40%) в виде бесцветного масла;

МС (ES⁺): 301,4, 303,4 (M+1, M+2), 323,3 (M+Na); МС (ES⁻) 299,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(((транс)-3-гидроксициклобутил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (172b).

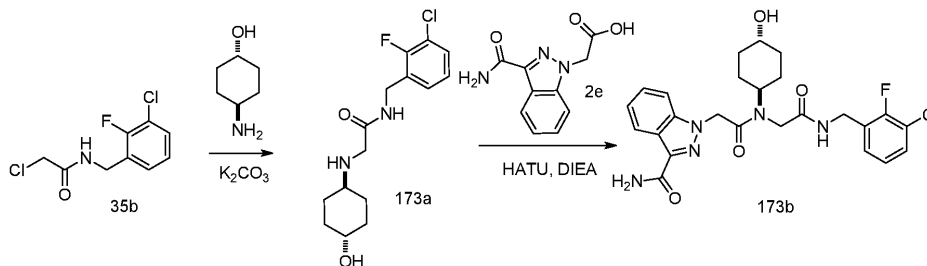
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидроксициклобутил)метил)амино)ацетамида (172a) (130 мг, 0,43 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (104 мг, 0,48 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в СНCl₃ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(((транс)-3-гидроксициклобутил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (172b) (32 мг, 0,064 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (т, J=5,8 Гц) и 8,45 (т, J=6,0 Гц) (2т, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 7,73 (уш. с., 1H), 7,58-7,07 (м, 7H), 5,57 и 5,47 (2с, 2H), 5,05 (д, J=6,1 Гц) и 4,93 (д, J=6,0 Гц) (2д, 1H), 4,45 (д, J=5,5 Гц) и 4,32 (д, J=6,0 Гц) (2д, 2H), 4,23 и 3,93 (2с, 2H), 4,41-4,25 и 4,19-4,07 (2м, 1H), 3,56 (д, J=8,0 Гц) и 3,31 (д, J=7,9 Гц) (2д, 2H), 2,32-1,76 (м, 5H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,27, -121,65;

МС (ES⁺) 524,5 (M+Na); (ES⁻) 500,5 (M-1). (На основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 2:1).

Схема 173



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (173b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)ацетамида (173a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамид (35b) (342 мг, 1,45 ммоль) с (транс)-4-аминоциклогексанолом (500 мг, 4,34 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)ацетамид (173a) (445 мг, 1,41 ммоль, 98%) в виде бесцветного масла;

МС (ES⁺): 315,4, 317,4 (M+1, M+3); (ES⁻): 313,3.

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (173b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)ацетамида (173a) (320

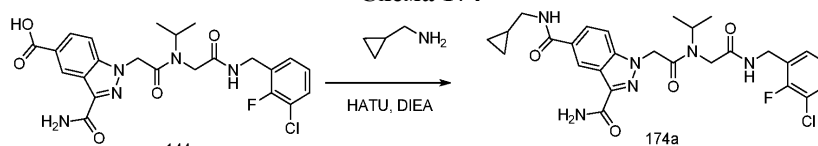
мг, 1,02 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (245 мг, 1,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((транс)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (173b) (110 мг, 0,21 ммоль, выход 21%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,80 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,33 (т, $J=6,0$ Гц) (2т, 1H), 8,21-8,14 (м, 1H), 7,75-7,64 (м, 1H), 7,63-7,00 (м, 7H), 5,61 и 5,45 (2с, 2H), 4,60 (д, $J=4,2$ Гц) и 4,55 (д, $J=4,6$ Гц) (2д, 1H), 4,45 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,24-3,72 (м, 3H), 3,45-3,19 (м, 1H), 1,94-0,98 (м, 8H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,13, -121,69;

МС (ES⁺): 516,5 (M+1), 538,5 (M+Na); (ES⁻): 514,5 (M-1), 550,5 (M+Cl); (на основании ЯМР данное соединение представляет собой смесь ротационных изомеров в соотношении 3:2).

Схема 174



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(циклопропилметил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамид)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (174a).

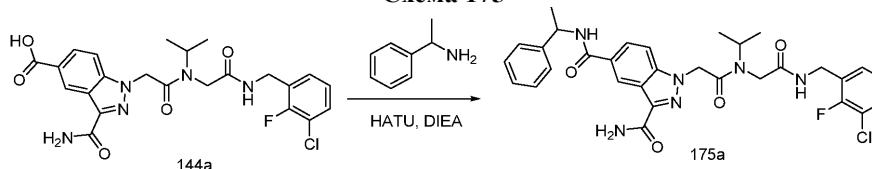
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144a) (50 мг, 0,1 ммоль) с циклопропилметанамин (0,013 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(циклопропилметил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамид)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(пиридин-3-илметил)-1H-индол-5-карбоксамид (174a) (31 мг, 56%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,83 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,37 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,77-8,62 (м, 2H), 7,93-6,94 (м, 7H), 5,62 и 5,48 (2с, 2H), 4,61-4,48 и 4,29-4,202 (м, 1H), 4,46 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,18 и 3,83 (2с, 2H), 3,17 (т, $J=6,3$ Гц, 2H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H), 1,13-1,01 (м, 1H), 0,51-0,37 (м, 2H), 0,32-0,18 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,22, -121,73;

МС (ES⁺): 557,6 (M+1) и 579,6 (M+Na); МС (ES⁻): 591,5 и 593,5 (M+Cl).

Схема 175



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(1-фенилэтил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамид (175a).

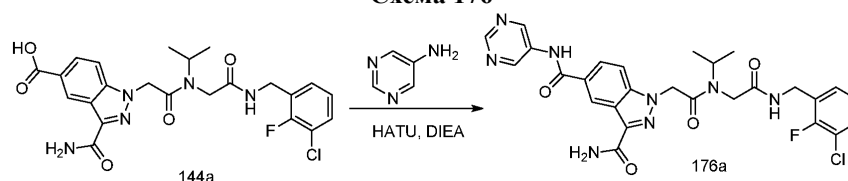
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144a) (50 мг, 0,1 ммоль) с 1-фенилэтанамин (0,02 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(1-фенилэтил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамид (175a) (49 мг, 81%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,02 (д, $J=3,6$ Гц) и 8,99 (д, $J=3,8$ Гц) (2д, 1H), 8,83 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,36 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,77-8,71 (м, 1H), 7,97-6,94 (м, 12H), 5,62 и 5,48 (2с, 2H), 5,29-5,09 (м, 1H), 4,62-4,49 и 4,28-4,21 (2м, 1H), 4,46 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,9$ Гц) (2д, 2H), 4,18 и 3,83 (2с, 2H), 1,55-1,46 (м, 3H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,9$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,22, -121,73;

МС (ES⁺): 607,7 (M+1) и 629,7 (M+Na); МС (ES⁻): 641,6 и 643,6 (M+Cl).

Схема 176



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-

(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (176a).

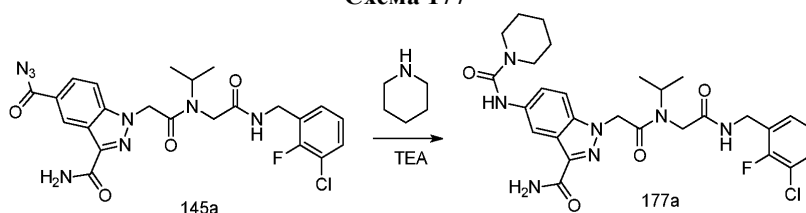
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144a) (50 мг, 0,1 ммоль) с пиримидин-5-амином (15 мг, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 9:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (176a) (10 мг, 17%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,863 и 10,857 (2с, 1H), 9,213 и 9,209 (2с, 2H), 8,941 и 8,938 (2с, 1H), 8,93-8,82 (м, 2H), 8,49-6,91 (м, 7H), 5,67 и 5,53 (2с, 2H), 4,66-4,50 и 4,29-4,22 (2м, 1H), 4,47 (д, J=5,5 Гц) и 4,32 (д, J=6,0 Гц) (2д, 2H), 4,20 и 3,85 (2с, 2H), 1,24 (д, J=6,6 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,21, -121,70;

МС (ES+): 581,6 (M+1); 603,6 (M+Na).

Схема 177



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (177a).

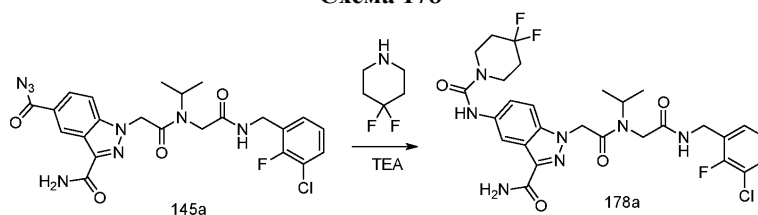
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145a) (420 мг, 0,79 ммоль) в толуоле (15 мл) с пиперидином (135 мг, 1,59 ммоль), используя TEA (0,44 мл, 3,18 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (177a) (179 мг, 0,31 ммоль, выход 39%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,82 (т, J=5,7 Гц) и 8,37 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,22-8,15 (м, 1H), 7,66-7,06 (м, 7H), 5,53 и 5,40 (2с, 2H), 4,63-4,23 (м, 3H), 4,17 и 3,83 (2с, 2H), 3,48-3,39 (м, 4H), 1,65-1,42 (м, 6H), 1,21 (д, J=6,5 Гц) и 0,99 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,22, -121,78;

МС (ES+) 586,6 (M+1); МС (ES-) 584,5 (M-1).

Схема 178



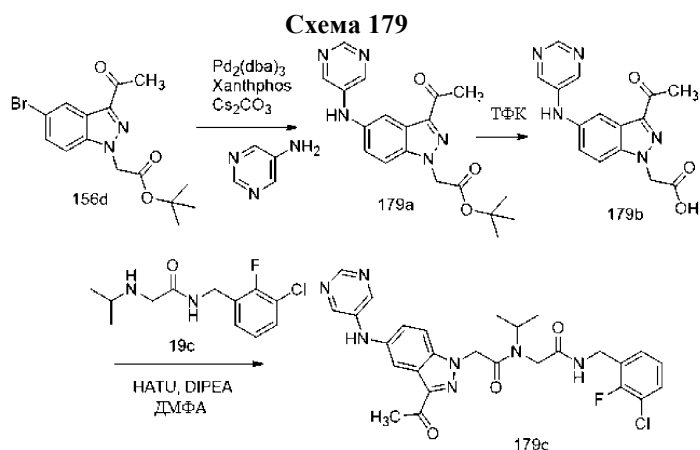
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4,4-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (178a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145a) (150 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (10 мл) с 4,4-дифторпиперидин гидрохлоридом (134 мг, 0,85 ммоль), используя TEA (0,16 мл, 1,13 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4,4-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (178a) (43 мг, 0,069 ммоль, выход 24%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,91-8,32 (м, 2H), 8,23-8,14 (м, 1H), 7,66-7,06 (м, 7H), 5,53 и 5,40 (2с, 2H), 4,62-4,23 (м, 3H), 4,17 и 3,83 (2с, 2H), 3,66-3,56 (м, 4H), 2,09-1,87 (м, 4H), 1,21 (д, J=6,5 Гц) и 0,99 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -95,19, -121,22, -121,78;

МС (ES+): 622,6 (M+1); МС (ES-): 620,5 (M-1).



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (179с).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетата (179а).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (156d) (1,0 г, 2,83 ммоль) с пиримидин-5-амином (0,539 г, 5,66 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 20%] трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетат (179а) (720 мг, 1,96 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,73 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 7,93-7,88 (м, 1H), 7,72 (дд, J=9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,37 (дд, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

МС (ES⁺): 368,5 (M+1), 390,5 (M+Na); МС (ES⁻): 366,5 (M-1), 402,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (179b).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетат (179а) (700 мг, 1,91 ммоль) с ТФК (1,47 мл, 19,05 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания с 30% EtOAc-гексан (10 мл) 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (179b) (400 мг, 1,35 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,37 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 8,74 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,56 (с, 2H), 7,90 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 7,76 (дд, J=9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,36 (дд, J=9,0, 2,2 Гц, 1H), 5,43 (с, 2H), 2,59 (с, 3H);

МС (ES⁺): 312,4 (M+1), 334,4 (M+Na), МС (ES⁻): 310,4 (M-1).

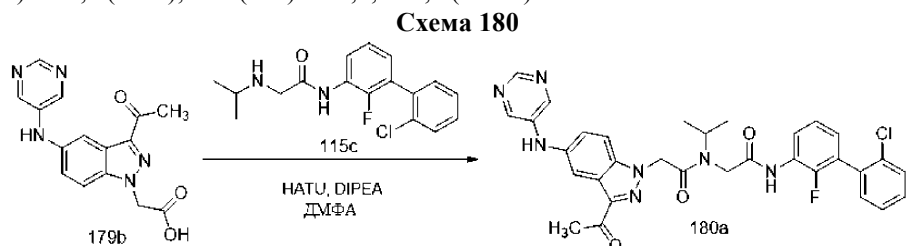
Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (179с).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (179b) (70 мг, 0,23 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (58 мг, 0,23 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-20%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (179с) (105 мг, 0,19 ммоль, выход 85%) в виде очень светло-оранжевого твердого вещества в виде смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 и 8,36 (2т, J=5,6 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,65 и 8,64 (2с, 1H), 8,55 (с, 2H), 7,908 и 7,902 (2с, 1H), 7,70-7,00 (м, 5H), 5,67 и 5,51 (2с, 2H), 4,63-4,52 и 4,33-4,20 (2м, 1H), 4,47 и 4,33 (2д, J=6, 0 Гц, 2H), 4,18 и 3,85 (2с, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,25 и 1,00 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,21, -121,72;

МС (ES⁺): 552,6 (M+1); МС (ES⁻): 586,5, 588,5 (M+Cl).



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-

бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (180a).

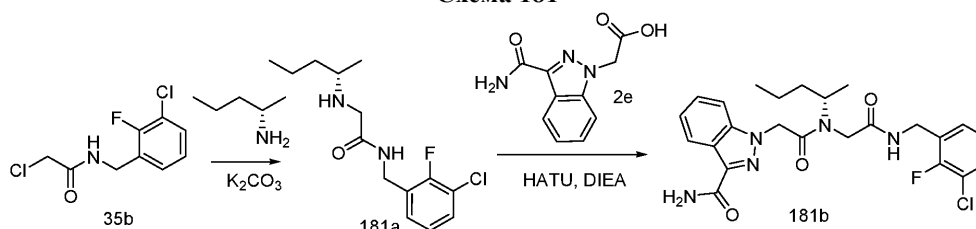
Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (179b) (70 мг, 0,23 ммоль) с N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (115c) (72 мг, 0,23 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-20%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2'-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (180a) (61 мг, 0,099 ммоль, выход 44%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,27 и 9,76 (2с, 1H), 8,73 и 8,72 (2с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,55 и 8,54 (2с, 2H), 8,11 и 7,95 (2т, J=7,4 Гц, 1H), 7,90 и 7,89 (2д, J=2,1 Гц, 1H), 7,68-7,00 (м, 6H), 5,73 и 5,55 (2с, 2H), 4,73-4,57 и 4,40-4,26 (2м, 1H), 4,47 и 4,09 (2с, 2H), 2,59 и 2,58 (2с, 3H), 1,28 и 1,07 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,81, -126,96;

МС (ES⁺): 614,6 (M+1); МС (ES⁻): 648,6 (M+Cl).

Схема 181



Получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (181b).

Стадия 1: получение (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пентан-2-иламино)ацетамида (181a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (267 мг, 1,13 ммоль) с (S)-пентан-2-амин гидрохлоридом (350 мг, 2,83 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пентан-2-иламино)ацетамид (181a) (112 мг, 0,39 ммоль, 35%) в виде бесцветного масла;

МС (ES⁺): 287,4, 289,4 (M+1, M+3); (ES⁻): 285,4.

Стадия 2: получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (181b).

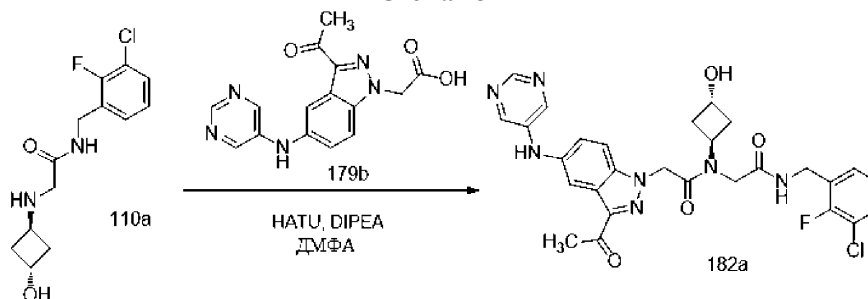
Реакция (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(пентан-2-иламино)ацетамида (181a) (112 мг, 0,39 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (94 мг, 0,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 60%] (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(пентан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (181b) (141 мг, 0,29 ммоль, выход 74%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,81 (т, J=5,6 Гц) и 8,34 (т, J=6,2 Гц) (2т, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,70 (уш. с., 1H), 7,59-7,04 (м, 7H), 5,63-5,40 (м, 2H), 4,56-3,70 (м, 5H), 1,62-0,58 (м, 10H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,19, -121,73;

МС (ES⁺): 488,5 (M+1); МС (ES⁻): 486,5 (M-1).

Схема 182



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-(транс-3-гидроксициклобутил)ацетамида (182a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (179b) (70 мг, 0,23 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((транс)-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамидом (110a) (64 мг, 0,23 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-

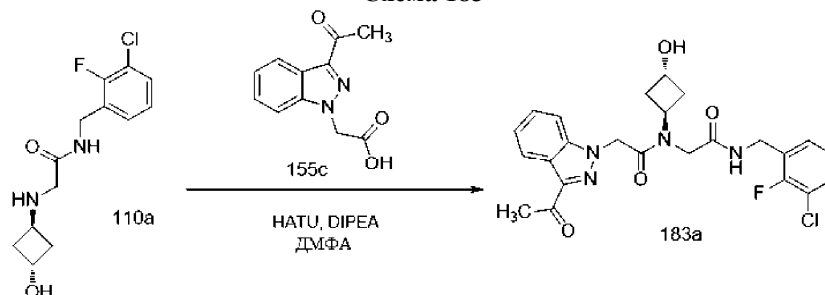
оксоэтил)-N-(транс-3-гидроксициклобутил)ацетамид (182а) (65 мг, 0,11 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,87 и 8,43 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,728 и 8,72 (2с, 1H), 8,657 и 8,65 (2с, 1H), 8,55 (с, 2H), 7,90 и 7,89 (2с, 1H), 7,67-7,03 (м, 5H), 5,61 и 5,48 (2с, 2H), 5,10 и 5,02 (2д, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,96 и 4,86 (2т, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,47 и 4,34 (2д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,27 и 4,02 (2с, 2H), 4,24-4,09 (м, 1H), 2,587 и 2,58 (2с, 3H), 2,46-2,33 (м, 1H), 2,29-2,12 (м, 2H), 2,02-1,88 (м, 1H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,22, -121,59;

МС (ES+): 580,6 (M+1), 602,5 (M+Na); МС (ES-): 614,5 (M+Cl).

Схема 183



Получение 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-(транс-3-гидроксициклобутил)ацетамида (183а).

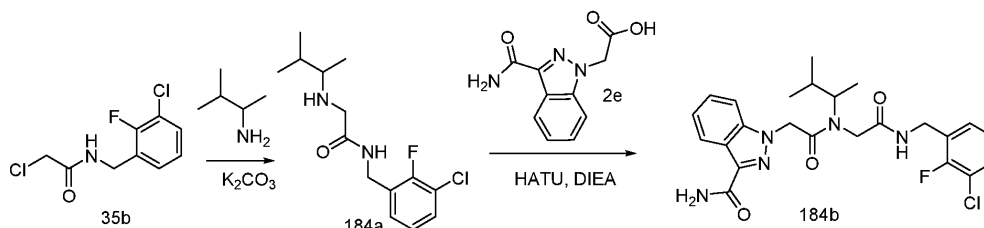
Реакция 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (155с) (70 мг, 0,32 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((транс-3-гидроксициклобутил)амино)ацетамидом (110а) (92 мг, 0,32 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-40%] 2-(3-ацетил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-(транс-3-гидроксициклобутил)ацетамид (183а) (70 мг, 0,14 ммоль, выход 45%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,87 и 8,42 (2т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,20 и 8,17 (2д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,72-6,99 (м, 6H), 5,63 и 5,50 (2с, 2H), 5,10 и 5,01 (2д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,98-4,80 (м, 1H), 4,47 и 4,33 (2д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,28 и 4,01 (2с, 2H) 4,24-4,09 (м, 1H), 2,61 (с, 3H), 2,46-2,34 (м, 1H), 2,29-2,13 (м, 2H), 2,00-1,88 (м, 1H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,23, -121,63;

МС (ES+): 487,5 (M+1); МС (ES-): 521,4 (M+Cl).

Схема 184



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-метилбутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (184b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-метилбутан-2-ил)амино)ацетамида (184а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (316 мг, 1,34 ммоль) с 3-метилбутан-2-амином (350 мг, 4,02 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-метилбутан-2-ил)амино)ацетамид (184а) (145 мг, 0,51 ммоль, 38%) в виде бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,32 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 7,46 (ддд, $J=7,9, 7,2, 1,8$ Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,22-7,12 (м, 1H), 4,48-4,29 (м, 2H), 3,22-3,05 (м, 2H), 2,40-2,24 (м, 1H), 1,99 (с, 1H), 1,68-1,53 (м, 1H), 0,86-0,77 (м, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,62;

МС (ES+): 287,4 (M+1); МС (ES-): 285,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-метилбутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (184b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-метилбутан-2-ил)амино)ацетамида (184а) (145 мг, 0,51 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (2е) (122 мг, 0,56 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 60%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-метилбутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид

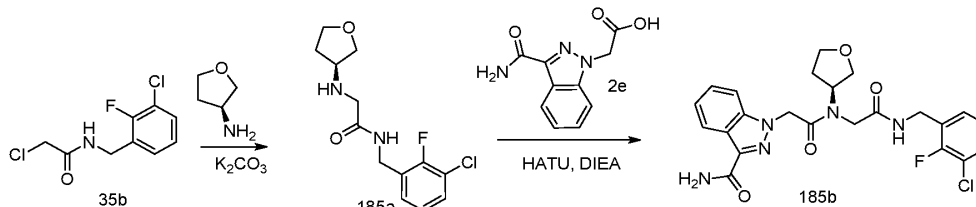
(184b) (113 мг, 0,23 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,81 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,34 (т, $J=6,0$ Гц) (2т, 1H), 8,23-8,13 (м, 1H), 7,77-7,66 (м, 1H), 7,58-7,15 (м, 7H), 5,72-5,36 (м, 2H), 4,54-3,63 (м, 5H), 1,82-1,55 (м, 1H), 1,26 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,01-0,93 (м) и 0,84 (д, $J=6,5$ Гц) и 0,74 (д, $J=6,5$ Гц) (9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,20, -121,80;

МС (ES+) 488,5 (M+1); МС (ES-) 486,5 (M-1).

Схема 185



Получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (185b).

Стадия 1: получение (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамида (185a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (325 мг, 1,38 ммоль) с (S)-тетрагидрофуран-3-амином (300 мг, 3,44 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамид (185a) (112 мг, 0,39 ммоль, 28%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+): 287,4 (M+1), 309,3 (M+Na); МС (ES-): 285,3.

Стадия 2: получение (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (185b).

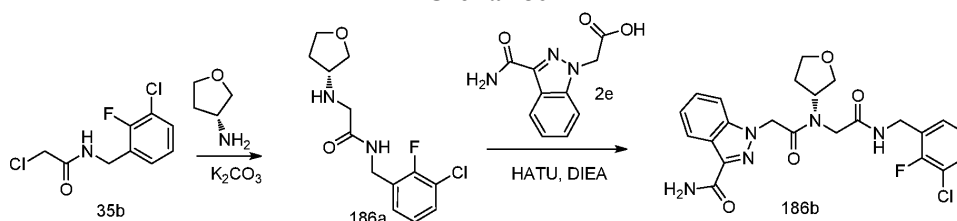
Реакция (S)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамида (185a) (112 мг, 0,39 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (94 мг, 0,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 60%] (S)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (185b) (103 мг, 0,21 ммоль, выход 54%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,89 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,49 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 7,74-7,64 (м, 1H), 7,63-7,00 (м, 7H), 5,81-5,29 (м, 2H), 4,97-4,74 (м, 1H), 4,47 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,9$ Гц) (2д, 2H), 4,25 (с) и 4,00-3,43 (м) (с и м, 6H), 2,42-1,54 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,27, -121,73;

МС (ES+): 488,5 (M+1); МС (ES-): 486,5 (M-1).

Схема 186



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (186b).

Стадия 1: получение (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамида (186a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (339 мг, 1,44 ммоль) с (R)-тетрагидрофуран-3-амином (250 мг, 2,87 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамид (186a) (109 мг, 0,38 ммоль, 27%) в виде бесцветного масла;

МС (ES+): 287,4 (M+1), 309,3 (M+Na); МС (ES-): 285,3.

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (186b).

Реакция (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)ацетамида (186a) (109 мг, 0,38 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (92 мг, 0,42 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 60%] (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-

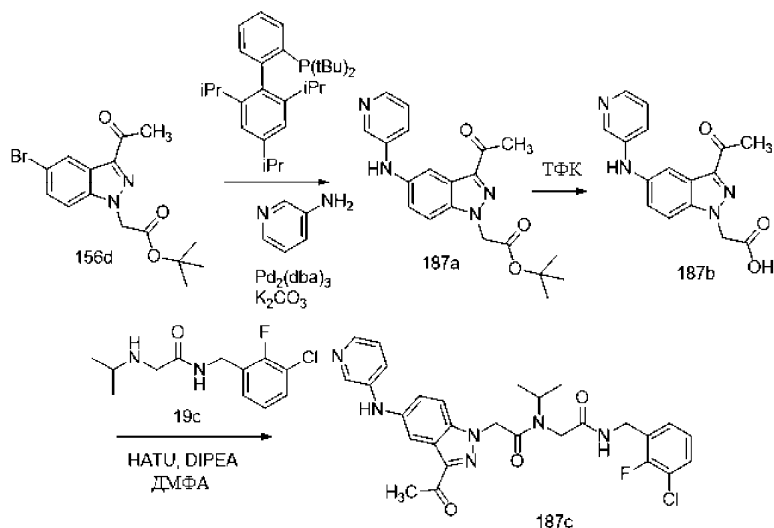
фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(тетрагидрофуран-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (186b) (23 мг, 0,047 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95-8,43 (м, 1H), 8,23-8,13 (м, 1H), 7,74-7,64 (м, 1H), 7,63-6,95 (м, 7H), 5,76-5,54 (м) и 5,40 (с) (2H), 5,00-4,73 (м, 1H), 4,47 (д, $J=5,5$ Гц) и 4,32 (д, $J=5,9$ Гц) (2д, 2H), 4,25 (с) и 4,02-3,51 (м) (6H), 2,16-1,61 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,28, -121,74;

МС (ES+): 488,5 (M+1); МС (ES-): 486,5 (M-1).

Схема 187



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (187с).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетата (187а).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)ацетата (156d) (935 мг, 2,65 ммоль) с пиридин-3-амином (0,498 г, 5,29 ммоль), используя карбонат калия (732 мг, 5,29 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (135 мг, 0,32 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (145 мг, 0,16 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 50] трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетат (187а) (722 мг, 1,97 ммоль, выход 74%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (с, 1H), 8,37 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J=4,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,88 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,56-7,41 (м, 1H), 7,38-7,22 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 2,59 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

МС (ES+): 367,5 (M+1), 389,5 (M+Na); МС (ES-): 365,4 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (187b).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетат (187а) (115 мг, 0,31 ммоль) с ТФК (0,73 мл, 9,42 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания с гексаном (10 мл) 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (187b) (129 мг, 0,3 ммоль, выход 97%) в виде желтого твердого вещества в форме аддукта ТФК;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,44 (уш. с., 1H, обменивающийся с D_2O), 9,34 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,41 (с, 1H), 8,24 (д, $J=5,3$ Гц, 1H), 8,05-7,92 (м, 2H), 7,85 (д, $J=9, 0$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,7, 5,2$ Гц, 1H), 7,44 (дд, $J=9,0, 2,1$ Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 2,61 (с, 3H);

МС (ES+): 311,4 (M+1); МС (ES-): 619,5 (2M-1).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (187с).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (187b) (234 мг, 0,754 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (234 мг, 0,91 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-100%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (187с) (38 мг, 0,069 ммоль, выход 9%) в виде желтого твердого вещества;

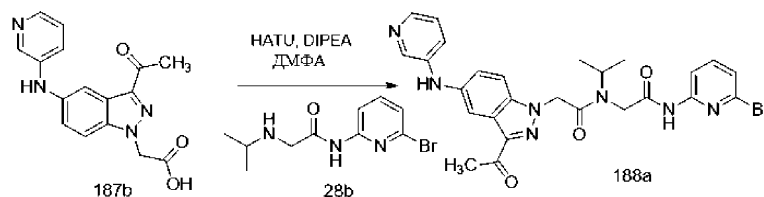
^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,42-8,29 (м) (т и м, 2H), 8,52 (с, 1H), 8,10-8,00 (м, 1H), 7,88 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,63-6,99 (м, 6H), 5,66 и 5,49 (2с, 2H), 4,66-4,52 и 4,30-4,22 (2м, 1H), 4,47 (д,

$J=5,6$ Гц) и $4,33$ (д, $J=5,9$ Гц) (2д, 2Н), $4,18$ и $3,86$ (2с, 2Н), $2,58$ (с, 3Н), $1,25$ (д, $J=6,5$ Гц) и $1,01$ (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ $-121,21$, $-121,72$;

МС (ES+): $573,5$, $575,5$ (M+Na); МС (ES-): $549,4$ (M-1).

Схема 188



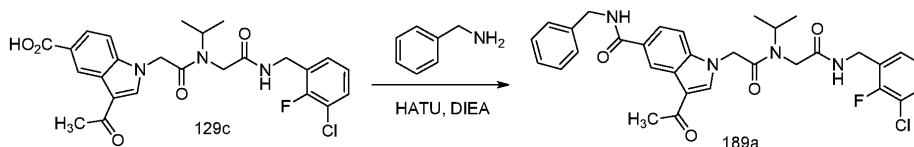
Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (188a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислоты (187b) (210 мг, 0,68 ммоль) с N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (28b) (221 мг, 0,81 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-100%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (188a) (139 мг, 0,25 ммоль, выход 36%) в виде светло-зеленого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ $11,21$ и $10,82$ (2с, 1Н, обменивающийся с D_2O), $8,53$ и $8,51$ (2с, 1Н), $8,36$ (т, $J=3,3$ Гц, 1Н), $8,23$ - $7,97$ (м, 2Н), $7,88$ (д, $J=2,0$ Гц) и $7,86$ (д, $J=2,1$ Гц) (2д, 1Н), $7,81$ (т, $J=8,0$ Гц) и $7,70$ (т, $J=8,0$ Гц) (2т, 1Н), $7,61$ (д, $J=3,4$ Гц) и $7,58$ (д, $J=3,4$ Гц) (2д, 1Н), $7,50$ - $7,21$ (м, 4Н), $5,70$ и $5,51$ (2с, 2Н), $4,71$ - $4,57$ и $4,38$ - $4,26$ (2м, 1Н), $4,43$ и $4,05$ (2с, 2Н), $2,59$ и $2,58$ (2с, 3Н), $1,26$ (д, $J=6,4$ Гц) и $1,05$ (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6Н);

МС (ES+): $564,5$ и $566,5$ (M+1), $586,5$ и $588,5$ (M+Na); МС (ES-): $562,4$ и $564,4$ (M-1).

Схема 189



Получение 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индол-5-карбоксамид (189a).

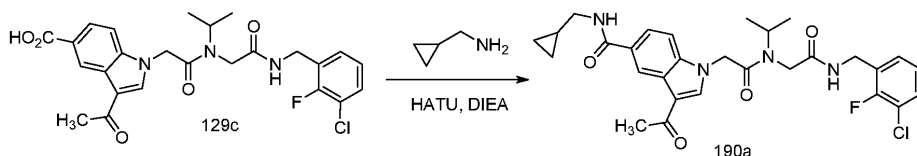
Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (129c) (50 мг, 0,1 ммоль) с фенилметанамин (0,016 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индол-5-карбоксамид (189a) (47 мг, 80%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ $9,09$ - $8,79$ (м, 1Н), $8,77$ - $8,73$ (м, 1Н), $8,35$ и $8,31$ (2с, 1Н), $7,82$ - $6,93$ (м, 11Н), $5,40$ и $5,21$ (2с, 2Н), $4,62$ - $4,21$ (м, 5Н), $4,19$ и $3,85$ (2с, 2Н), $2,46$ и $2,45$ (2с, 3Н), $1,26$ (д, $J=6,5$ Гц) и $1,00$ (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ $-121,19$, $-121,80$;

МС (ES-): $589,9$ и $591,6$ (M-1), $625,5$ и $627,6$ (M+Cl).

Схема 190



Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-1Н-индол-5-карбоксамид (190a).

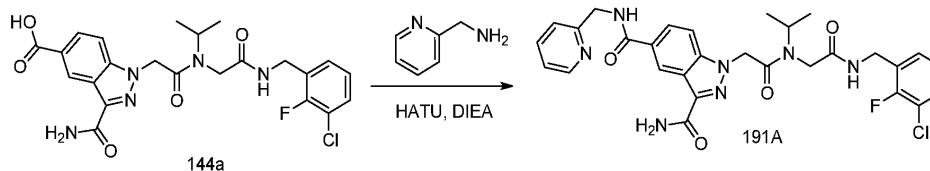
Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (129c) (50 мг, 0,1 ммоль) с циклопропилметанамин (0,013 мл, 0,149 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(циклопропилметил)-1Н-индол-5-карбоксамид (190a) (39 мг, 71%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,89-8,48 (м, 2H), 8,34 и 8,30 (2с, 1H), 7,79-6,91 (м, 6H), 5,39 и 5,20 (2с, 2H), 4,65-4,51 и 4,29-4,20 (2м, 1H), 4,48 (д, $J=5,5$ Гц) и 4,33 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 3,16 (т, $J=6,1$ Гц, 2H), 2,46 и 2,45 (2с, 3H), 1,26 (д, $J=6,5$ Гц) и 1,00 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H), 1,12-1,01 (м, 1H), 0,48-0,38 (м, 2H), 0,29-0,19 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,19, -121,79;

МС (ES+): 555,6 (M+1) и 577,6 (M+Na), МС (ES-): 589,6 и 591,5 (M+Cl).

Схема 191



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(пиридин-2-илметил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (191a).

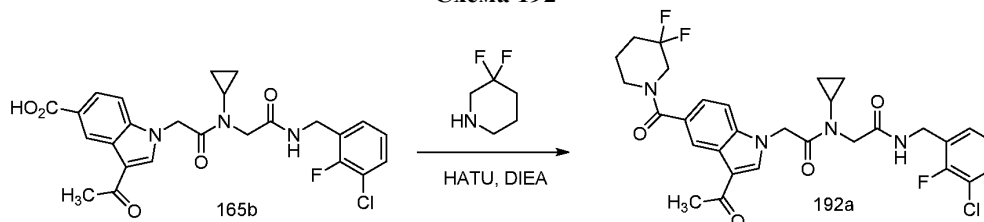
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144a) (50 мг, 0,1 ммоль) с пиридин-2-илметанамин (0,015 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 9:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(пиридин-2-илметил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (191a) (27 мг, 46%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,28 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,84 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,37 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,81-8,78 (м, 1H), 8,55-8,50 (м, 1H), 8,01-7,90 (м, 1H), 7,86-7,73 (м, 2H), 7,69 (д, $J=8,9$ Гц) и 7,62 (д, $J=8,8$ Гц) (2д, 1H), 7,55-6,94 (м, 6H), 5,64 и 5,50 (2с, 2H), 4,60 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,58-4,49 и 4,29-4,21 (2м, 1H), 4,46 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,84 (2с, 2H), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,73;

МС (ES+): 594,6 и 596,6 (M+1); 628,5 и 630,6 (M+Na).

Схема 192



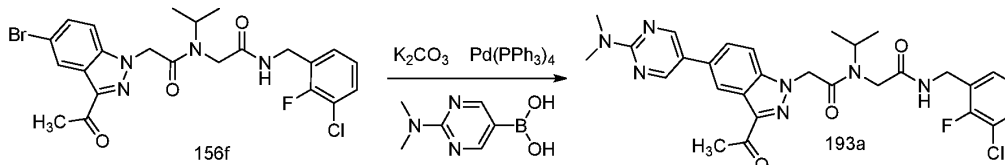
Получение 2-(3-ацетил-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (192a).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (165b) (50 мг, 0,1 ммоль) с 3,3-дифторпиперидин гидрохлоридом (24 мг, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] 2-(3-ацетил-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (192a) (39 мг, 65%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,22 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,45 (тд, $J=7,7$, 1,7 Гц, 1H), 7,28-7,16 (м, 2H), 7,09 (тд, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,96-3,42 (м, 4H), 3,17-3,04 (м, 1H), 2,44 (с, 3H), 2,20-1,98 (м, 2H), 1,70 (уш. с., 2H), 1,05-0,82 (м, 4H);

МС (ES+): 603,6 (M+1); МС (ES-): 601,6 (M-1), 637,6, 639,6 (M+Cl).

Схема 193



Получение 2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (193a).

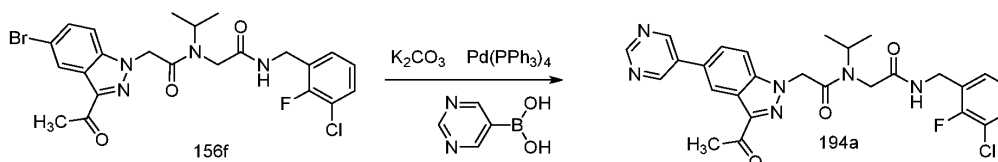
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (156f) (150 мг, 0,28 ммоль) с 2-(диметиламино)пиримидин-5-илбороновой кислотой

(47 мг, 0,28 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (193а) (50 мг, 0,093 ммоль, выход 33%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,84 и 8,36 (2т, $J=5,8$ Гц, 1Н), 8,71 (с, 2Н), 8,31-8,26 (м, 1Н), 7,82-6,92 (м, 5Н), 5,73 и 5,55 (2с, 2Н), 4,64-4,51 и 4,30-4,22 (2м, 1Н), 4,48 и 4,32 (2д, $J=5,6$ Гц, 2Н), 4,19 и 3,85 (2с, 2Н), 3,199 и 3,19 (2с, 6Н), 2,63 (с, 3Н), 1,25 и 1,00 (2д, $J=6,7$ Гц, 6Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,20, -121,74;
МС (ES+): 580,6 (M+1), МС (ES-): 614,5 (M+Cl).

Схема 194



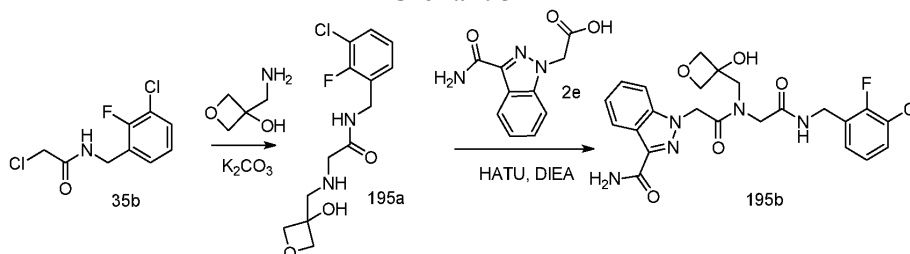
Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (194а).

Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (156f) (150 мг, 0,28 ммоль) с пиримидин-5-ил-бороновой кислоты (0,035 г, 0,28 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (194а) (98 мг, 0,18 ммоль, выход 65%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,228 и 9,22 (2с, 1Н), 9,187 и 9,18 (2с, 2Н), 8,85 и 8,36 (2т, $J=5,6$ Гц, 1Н), 8,51-8,44 (м, 1Н), 7,97-7,75 (м, 2Н), 7,57-6,96 (м, 3Н), 5,77 и 5,59 (2с, 2Н), 4,65-4,52 и 4,30-4,17 (2м, 1Н), 4,48 и 4,32 (2д, $J=5,8$ Гц, 2Н), 4,20 и 3,86 (2с, 2Н), 2,65 (с, 3Н), 1,27 и 1,01 (2д, $J=6,8$ Гц, 6Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,20, -121,74;
МС (ES+): 537,5 (M+1), 559,6 (M+Na); МС (ES-): 571,5 (M+Cl).

Схема 195



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (195b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил)амино)ацетамида (195а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (410 мг, 1,74 ммоль) с 3-(аминометил) оксетан-3-олом (269 мг, 2,61 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)ацетамид (195а) (250 мг, 0,83 ммоль, 48%) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES+) 303,4 (M+1); (ES-) 301,3 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (195b).

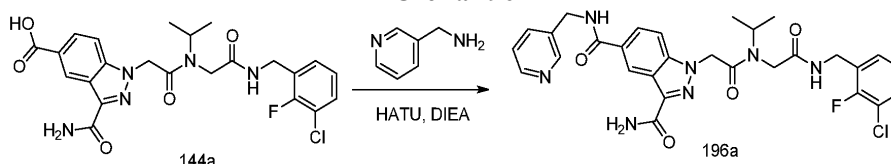
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((2-(3-гидроксиоксетан-3-ил)этил)амино)ацетамида (195а) (250 мг, 0,83 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2е) (181 мг, 0,83 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 50%] 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((3-гидроксиоксетан-3-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (195b) (85 мг, 0,17 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества как смеси ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,81 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,58 (т, $J=5,8$ Гц) (2т, 1Н, обменивающийся с D_2O), 8,21-8,16 (м, 1Н), 7,74 и 7,71 (2с, 1Н), 7,59-7,02 (м, 7Н), 6,52 и 6,05 (2с, 1Н, обменивающийся с D_2O), 5,63 и 5,45 (2с, 2Н), 4,61-4,29 (м, 8Н), 4,04 и 3,94 (2с, 2Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,39, -121,56;

МС (ES+): 526,5 (M+Na); МС (ES-): 502,4 (M-1).

Схема 196



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(пиридин-3-илметил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (196а).

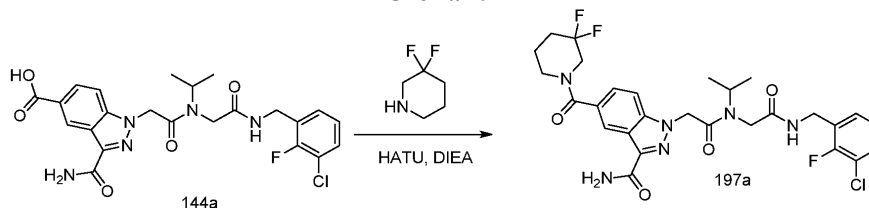
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144а) (50 мг, 0,1 ммоль) с пиридин-3-илметанамин (0,015 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 9:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(пиридин-3-илметил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамида (196а) (32 мг, 54%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,30-9,21 (м, 1Н), 8,83 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,36 (т, $J=6,0$ Гц) (2т, 1Н), 8,78-8,74 (м, 1Н), 8,61-8,55 (м, 1Н), 8,46 (дт, $J=4,8$, 1,6 Гц, 1Н), 7,98-6,94 (м, 9Н), 5,63 и 5,49 (2с, 2Н), 4,60-4,45 и 4,30-4,20 (2м, 1Н), 4,53 (д, $J=6$, 0 Гц, 2Н), 4,46 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,9$ Гц) (2д, 2Н), 4,18 и 3,83 (2с, 2Н), 1,23 (д, $J=6,3$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,73;

МС (ES+): 594,6 (M+1); МС (ES-): 628,6 и 630,6 (M+Cl).

Схема 197



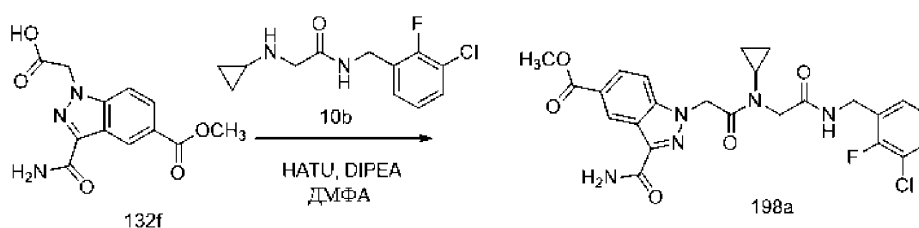
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1H-индазол-3-карбоксамида (197а).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144а) (50 мг, 0,1 ммоль) с 3,3-дифторпиперидин гидрохлоридом (24 мг, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (8 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбонил)-1H-индазол-3-карбоксамида (197а) (43 мг, 71%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,84 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,37 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1Н), 8,21 (уш. с., 1Н), 7,82 и 7,80 (2с, 1Н), 7,74-7,58 (м, 1Н), 7,55-6,96 (м, 5Н), 5,64 и 5,50 (2с, 2Н), 4,63-4,49 и 4,29-4,212 (м, 1Н), 4,46 (д, $J=5,6$ Гц) и 4,31 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2Н), 4,18 и 3,84 (2с, 2Н), 4,10-3,20 (м, 4Н), 2,21-2,02 (м, 2Н), 1,71 (уш. с., 2Н), 1,24 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6Н);

МС (ES+): 607, 6 и 609,6 (M+1).

Схема 198



Получение метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (198а).

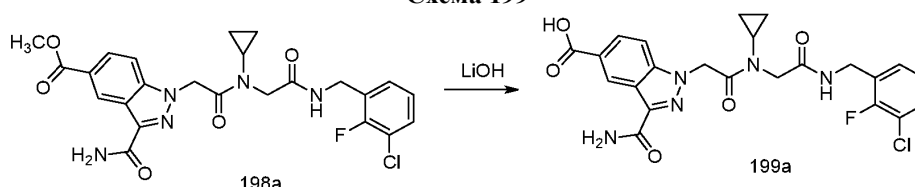
Реакция ТФК аддукта 2-(3-карбамоил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты, (132f) (4,38 г, 11,19 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (3,22 г, 12,54 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси

и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилат (198a) (4,23 г, 8,20 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,91-8,84 (м, 1H), 8,50 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,97 (дд, $J=8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,80-7,73 (м, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,15-7,05 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,14-3,01 (м, 1H), 1,06-0,97 (м, 2H), 0,96-0,86 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,56;
МС (ES+) 516,4 (M+1); (ES-) 514,3 (M-1).

Схема 199



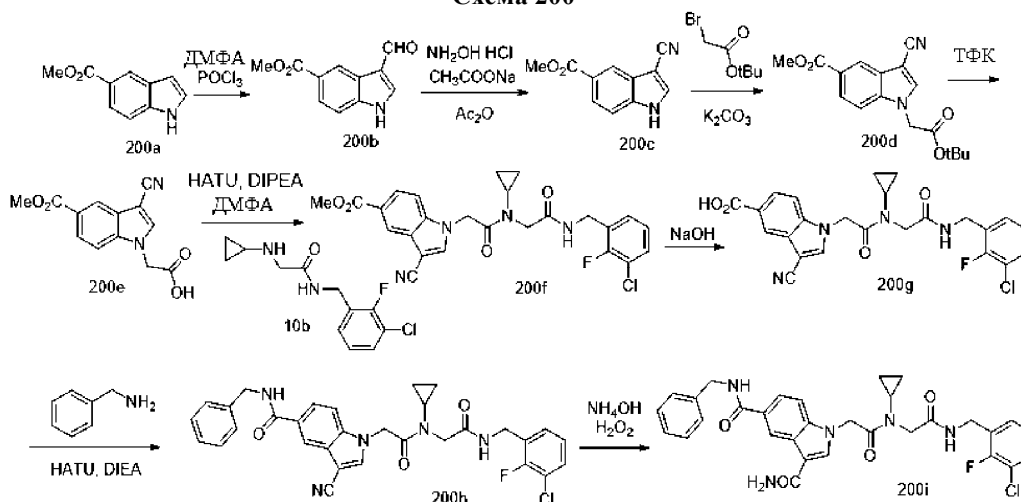
Получение 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (199a).

Реакция метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (198a) (4,17 г, 8,08 ммоль) в ТГФ (50 мл) и водой (50 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (2,37 г, 56,6 ммоль) в воде (20 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 29, дала после обработки реакционной смеси 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновую кислоту (199a) (4,06 г, 8,09 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 12,84 (с, 1H), 8,89-8,81 (м, 1H), 8,56 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,01-7,91 (м, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,79-7,70 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,12-2,99 (м, 1H), 1,11-0,98 (м, 2H), 0,98-0,84 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,58;
МС (ES+): 502,5 (M+1); (ES-): 501,5 (M-1).

Схема 200



Получение N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индол-5-карбоамида (200i).

Стадия 1: получение метил-3-формил-1H-индол-5-карбоксилата (200b).

К раствору метил-1H-индол-5-карбоксилата (200a) (4 г, 22,83 ммоль) в ДМФА (36 мл) охлажденного до 0°C прибавили фосфорилхлорид (2,87 мл, 31,1 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Реакционную смесь погасили водой (130 мл) кипятили в течение 15 мин, охладили до комн. темп. и полученное твердое вещество собрали фильтрованием, промывали водой, смесь гексанов, сушили в вакууме с получением метил-3-формил-1H-индол-5-карбоксилата (200b) (4,38 г, 94%) в виде светлорыжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 12,45 (с, 1H), 9,98 (с, 1H), 8,77 (дд, $J=1,7, 0,7$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,88 (дд, $J=8,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,61 (дд, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1H), 3,87 (с, 3H);

МС (ES+): 204,2 (M+1).

Стадия 2: получение метил-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилата (200с)/

К раствору метил-3-формил-1Н-индол-5-карбоксилата (200b) (1,02 г, 5 ммоль), гидроксилламин гидрохлорида (556 мг, 8 ммоль) и ацетата натрия (451 мг, 5,5 ммоль) в уксусной кислоте (7,5 мл) прибавили уксусный ангидрид (1,0 мл, 10,6 ммоль) и нагревали при кипячении в течение 6,5 ч. Реакционную смесь разбавили ледяной водой, твердый продукт отделили фильтрованием, промывали водой, сушили в вакууме с получением метил-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилата (200с) (856 мг, 86%) в виде коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,57 (с, 1Н), 8,42 (с, 1Н), 8,25 (дд, $J=1,7, 0,7$ Гц, 1Н), 7,89 (дд, $J=8,6, 1,6$ Гц, 1Н), 7,66 (дд, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1Н), 3,88 (с, 3Н);

МС (ES⁺): 223,3 (M+Na).

Стадия 3: получение метил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилата (200d).

Реакция метил-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилата (200с) (800 мг, 4,0 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (0,89 мл, 5,99 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56, дала после обработки реакционной смеси метил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилат (200d) (1,29 г, 4 ммоль), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 337,4 (M+Na).

Стадия 4: получение 2-(3-циано-5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты (200е).

Реакция метил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилата (200d) из соединения, описанного выше (1,27 г), с ТФК (4,55 мл, 59,1 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-циано-5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-1-ил)уксусную кислоту (200е), которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 281,3 (M+Na).

Стадия 5: получение метил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилата (200f).

Реакция 2-(3-циано-5-(метоксикарбонил)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты (200е) (сырой продукт, указанный выше, 4 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (1,21 г, 4,73 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя смесь гексанов/10% MeOH в EtOAc (от 1:0 до 1:1)] метил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилат (200f) (446 мг, выход 23% за три стадии) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (т, $J=5,8$ Гц, 1Н), 8,34 (с, 1Н), 8,26-8,23 (м, 1Н), 7,87 (дд, $J=8,8, 1,6$ Гц, 1Н), 7,72-7,66 (м, 1Н), 7,50-7,41 (м, 1Н), 7,25-7,18 (м, 1Н), 7,12-7,04 (м, 1Н), 5,53 (с, 2Н), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н), 3,98 (с, 2Н), 3,89 (с, 3Н), 3,18-3,00 (м, 1Н), 1,03-0,85 (м, 4Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -121,57;

МС (ES⁺): 497,5 (M+1); МС (ES⁻): 495,5 и 497,5 (M-1).

Стадия 6: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (200 г).

Реакция метил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксилата (200f) (429 мг, 0,863 ммоль) в MeOH (30 мл), используя 2 N водный NaOH (2,59 мл, 5,18 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоновую кислоту (200 г) (371 мг, выход 89%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,46 (т, $J=5,8$ Гц, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 8,24-8,21 (м, 1Н), 7,86 (дд, $J=8,7, 1,6$ Гц, 1Н), 7,67 (д, $J=8,7$ Гц, 1Н), 7,45 (тд, $J=7,6, 1,8$ Гц, 1Н), 7,27-7,17 (м, 1Н), 7,09 (тд, $J=7,9, 1,0$ Гц, 1Н), 5,52 (с, 2Н), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2Н), 3,98 (с, 2Н), 3,18-3,00 (м, 1Н), 1,09-0,79 (м, 4Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -121,56;

МС (ES⁻): 517,4 и 519,5 (M+Cl).

Стадия 7: получение N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксамида (200h).

Реакция 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоновой кислоты (200 г) (100 мг, 0,21 ммоль) с фенилметанаминном (0,034 мл, 0,31 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя ДХМ/MeOH (от 1:0 до 19:1)] N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксамида (200h) в виде светло-коричневой смолы;

МС (ES⁻): 606,6 (M+Cl).

Стадия 8: получение N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1Н-индол-5-карбоксамида (200i).

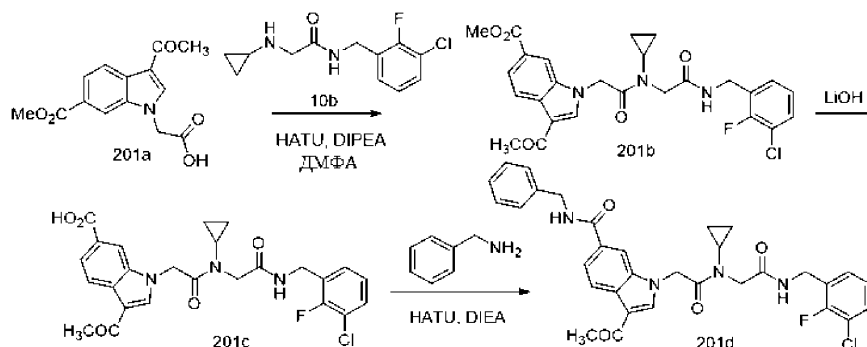
Реакция N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индол-5-карбоксамид (200h) (132 мг) в этаноле (4 мл), используя конц. NH₄OH (1,5 мл) и H₂O₂ (водн. 35%, 0,066 мл, 0,74 ммоль) по методике, приведенной на схеме 65, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя ДХМ/МеОН (от 1:0 до 19:1)] N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индол-5-карбоксамид (200i) (56 мг, 51% за две стадии) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,99 (т, J=6, 0 Гц, 1H), 8,71 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,47 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,71 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,54-6,87 (м, 11H), 5,42 (с, 2H), 4,50 (д, J=6,0 Гц, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,15-3,02 (м, 1H), 1,06-0,82 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,61;

МС (ES+): 590,7 и 592,6 (M+1); МС (ES-): 624,5 и 626,6 (M+Cl).

Схема 201



Получение 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоксамид (201d).

Стадия 1: получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоксилата (201b).

Реакция ТФК аддукта 2-(3-ацетил-6-(метоксикарбонил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (201a) (10,77 г, 27,7 ммоль), получен по методу, приведенному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ WO 2012/093101), с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (7,10 г, 27,7 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с EtOAc, метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоксилат (201b) (8,17 г, 57%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55-8,43 (м, 2H), 8,27 (дд, J=8,4, 0,7 Гц, 1H), 8,15 (дд, J=1,5, 0,7 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=8,4, 1,4 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 1H), 7,26-7,16 (м, 1H), 7,04 (тд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,08-0,80 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,72;

МС (ES+): 514,5 и 516,5 (M+1).

Стадия 2: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоновой кислоты (201c).

Реакция метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоксилата (201b) (8 г, 15,57 ммоль) в ТГФ (100 мл) и МеОН (100 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (4 г, 93 ммоль) в воде (100 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоновую кислоту (201c) (8,012 г) в виде светло-коричневого твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,80 (с, 1H), 8,53-8,41 (м, 2H), 8,24 (дд, J=8,4, 0,6 Гц, 1H), 8,15-8,11 (м, 1H), 7,81 (дд, J=8,3, 1,4 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,7, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,08 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,20-3,06 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,08-0,82 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,66;

МС (ES+): 522,5 и 524,5 (M+Na).

Стадия 3: получение 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоксамид (201d).

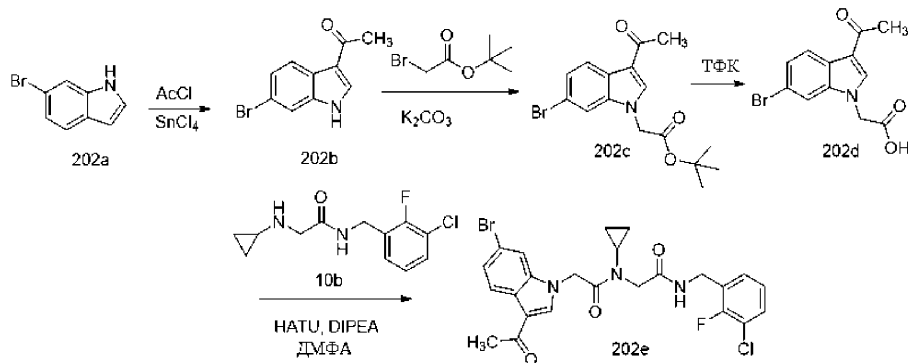
Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоновой кислоты (201c) (50 мг, 0,1 ммоль) с фенилметанамин (0,017 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя ДХМ/МеОН (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоксамид (201d) (31 мг, 53%) в виде светло-желтого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,96 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,54 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,22 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,78 (дд, $J=8,4, 1,4$ Гц, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,34-7,15 (м, 6H), 7,04 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,50 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,30 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,22-3,02 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,05-0,80 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,58;

МС (ES+): 589,6 (M+1); МС (ES-): 623,5 и 625,5 (M+Cl).

Схема 202



Получение 2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (202e).

Стадия 1: получение 1-(6-бром-1H-индол-3-ил)этанона (202b).

К раствору 6-бром-1H-индола (202a) (5 г, 25,5 ммоль) в толуоле (80 мл) при 0°C в инертной атмосфере прибавили ацетилхлорид (2,72 мл, 38,3 ммоль), перемешивали в течение 10 мин с последующим прибавлением по каплям хлорида олова (IV) (4,49 мл, 38,3 ммоль) в толуоле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 3 ч в ледяной бане и тонкодисперсную суспензию розового цвета вылили в двухфазный раствор насыщенного водного NaHCO_3 (600 мл) и EtOAc (400 мл). Смесь энергично перемешивали в течение 15 мин и отфильтровали через слой целита для удаления неорганических примесей. Органический слой отделили промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(6-бром-1H-индол-3-ил)этанона (202b) (4,15 г, 17,43 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,04 (с, 1H), 8,34 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,10 (дд, $J=8,5, 0,6$ Гц, 1H), 7,65 (дд, $J=1,8, 0,6$ Гц, 1H), 7,31 (дд, $J=8,5, 1,8$ Гц, 1H), 2,44 (с, 3H);

МС (ES+): 238,2, 240,2 (M+2);

МС (ES-): 236,1, 238,1 (M-2).

Стадия 2: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (202c).

Реакция 1-(6-бром-1H-индол-3-ил)этанона (202b) (4 г, 16,8 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (4,97 мл, 33,6 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с 20% EtOAc -гексан (40 мл), трет-бутил-2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)ацетат (202c) (4,49 г, 12,75 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (с, 1H), 8,11 (дд, $J=8,5, 0,5$ Гц, 1H), 7,82 (дд, $J=1,8, 0,5$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,5, 1,7$ Гц, 1H), 5,14 (с, 2H), 2,43 (с, 3H), 1,44 (с, 9H);

МС (ES+): 352,3, 354,3 (M+2), МС (ES-): 386,2, 388,2 (M+Cl).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (202d).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (202c) (1,5 г, 4,26 ммоль) с ТФК (6,56 мл, 85 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с 20% EtOAc -гексан (10 мл), ТФК аддукт 2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (202d) (1,25 г, 4,22 ммоль, выход 99%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_5) δ 13,26 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,36 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=8,5, 0,5$ Гц, 1H), 7,86 (дд, $J=1,8, 0,5$ Гц, 1H), 7,36 (дд, $J=8,5, 1,7$ Гц, 1H), 5,15 (с, 2H), 2,43 (с, 3H);

МС (ES+): 296,2, 298,3 (M+2);

МС (ES-); 294,2, 296,2 (M-2).

Стадия 4: получение 2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (202e).

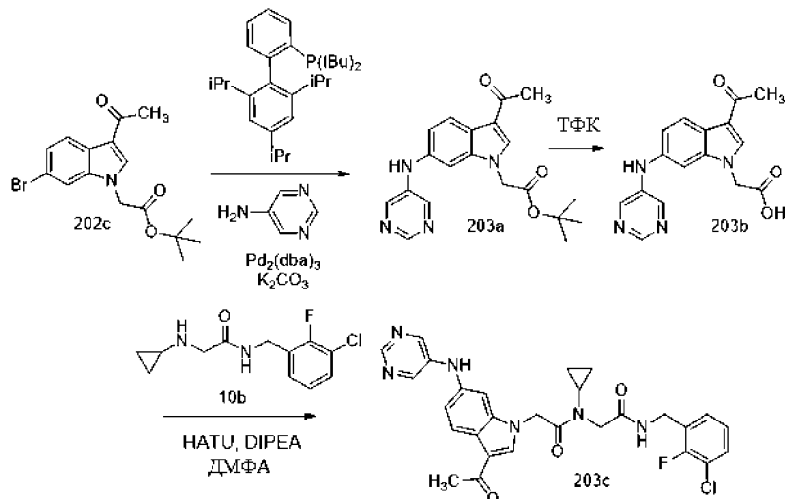
Реакция 2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (202d) (600 мг, 2,03 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (572 мг, 2,23 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 - ДХМ от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (202e) (0,78 г, 1,46 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,30 (с, 1H), 8,10 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,80 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,34 (дд, $J=8,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,09 (тд, $J=7,9, 1,1$ Гц, 1H), 5,45 (с, 2H), 4,35 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,16-3,04 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,66;

МС (ES+) 534,4, 536,4 (M+1); МС (ES-): 570,3 (M+Cl).

Схема 203



Получение 2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (203с).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (203а).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-6-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (202с) (1,0 г, 2,84 ммоль) с пиримидин-5-амином (351 мг, 3,69 ммоль), используя карбонат калия (785 мг, 5,68 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (169 мг, 0,4 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (182 мг, 0,2 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA80 - ДХМ от 0 до 20%] трет-бутил-2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетат (203а) (72 мг, 1,96 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_5) δ 8,60 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,55 (с, 2H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,26 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,02 (дд, $J=8,5, 1,9$ Гц, 1H), 5,76 (с, 1H), 5,10 (с, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,43 (с, 9H);

МС (ES+) 367,5 (M+1); МС (ES-): 365,4 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (203б).

Реакция трет-бутил-2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)ацетата (203а) (530 мг, 1,45 ммоль) с ТФК (1,47 мл, 19,05 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с 30% EtOAc-гексан (10 мл), ТФК аддукт 2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (203б) (470 мг, 1,11 ммоль, выход 77%) в виде оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (с, 1H), 8,55 (с, 2H), 8,23 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,30 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 7,03 (дд, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 2,42 (с, 3H).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (203с).

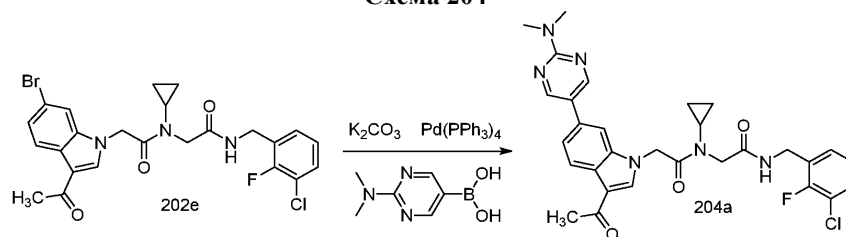
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10б) (66 мг, 0,26 ммоль) с 2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (203б) (80 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 - ДХМ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (203с) (65 мг, 0,12 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,51 (с, 2H), 8,44 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,09 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,43 (тд, $J=7,7, 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,27-7,17 (м, 2H), 7,14-6,98 (м, 2H), 5,41 (с, 2H), 4,31 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,12-2,98 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,01-0,94 (м, 2H), 0,94-0,86 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,62;

МС (ES+): 549,5 (M+1), 571,5 (M+Na), МС (ES-): 547,5 (M-1).

Схема 204



Получение 2-(3-ацетил-6-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (204a).

Реакция 2-(3-ацетил-6-бром-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (202e) (150 мг, 0,28 ммоль) с 2-(диметиламино)пиримидин-5-илбороновой кислотой (56 мг, 0,34 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%]

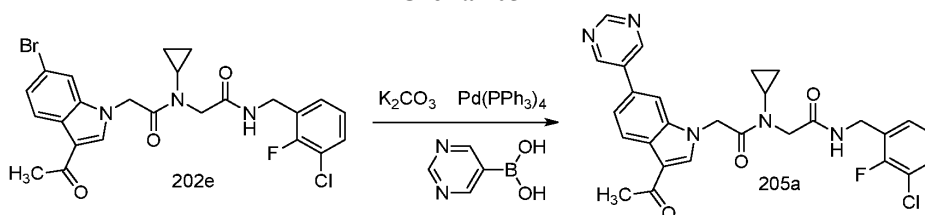
2-(3-ацетил-6-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (204a) (85 мг, 0,15 ммоль, выход 53%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,73 (с, 2H), 8,51 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,19 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,69 (уш. с., 1H), 7,49 (дд, $J=8,3, 1,5$ Гц, 1H), 7,39-7,30 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 6,97-6,86 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,36 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,19-3,11 (м, 7H), 2,44 (с, 3H), 1,03-0,96 (м, 2H), 0,96-0,88 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,72;

МС (ES+): 577,5 (M+1); МС (ES-): 611,4 (M+Cl).

Схема 205



Получение 2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-ил)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (205a).

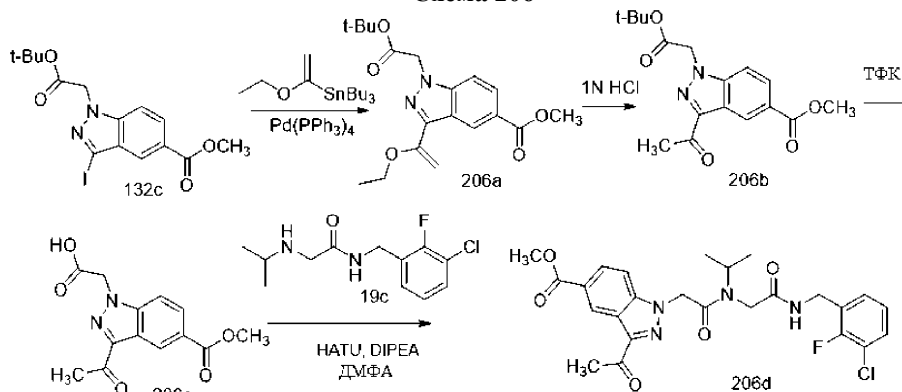
Реакция 2-(3-ацетил-6-бром-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (202e) (150 мг, 0,28 ммоль) с пиримидин-5-илбороновой кислотой (42 мг, 0,34 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в CHCl_3 от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-6-(пиримидин-5-ил)-1Н-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (205a) (60 мг, 0,11 ммоль, выход 40%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,18 (с, 2H), 9,12 (с, 1H), 8,51 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,29 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,67 (дд, $J=8,3, 1,6$ Гц, 1H), 7,34 (тд, $J=7,7, 7,2, 1,7$ Гц, 1H), 7,21-7,12 (м, 1H), 6,88 (тд, $J=7,9, 1,1$ Гц, 1H), 5,54 (с, 2H), 4,35 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,01 (с, 2H), 3,23-3,11 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,05-0,97 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,60;

МС (ES+): 534,5 (M+1), МС (ES-): 532,4 (M-1), 568,4 (M+Cl).

Схема 206



Получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-

оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206d).

Стадия 1: получение метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-(1-этоксивинил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206a).

К раствору метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-5-карбоксилата (132с) (9,2 г, 22,10 ммоль) в толуоле (75 мл) в атмосфере аргона прибавили трибутил(1-этоксивинил)станнан (9,98 г, 27,6 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (2,55 г, 2,210 ммоль) и нагревали при 120°C в течение 15 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (200 мл), отфильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой, насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 40%] с получением метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-(1-этоксивинил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206a) (7,5 г, 19,31 ммоль, выход 87%) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67 (дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 7,97 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,73 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 4,97 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,46 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,03 (к, J=6, 9 Гц, 2H), 3,88 (с, 3H), 1,45 (м, 3H), 1,40 (с, 9H), 0,85 (т, J=7,2 Гц, 3H);

МС (ES⁺): 361,5 (M+1), 383,5 (M+Na); МС (ES⁻): 359,3 (M-1).

Стадия 2: получение метил-3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206b).

К раствору метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-(1-этоксивинил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206a) из стадии-1 в EtOAc (200 мл) прибавили HCl (1 N, 120 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин. Органическую фазу отделили, сушили, концентрировали в вакууме с получением метил-3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206b) (6,2 г, 18,65 ммоль, выход 84% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84 (дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,9, 0,9 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,65 (с, 3H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES⁺), 355,4 (M+Na); 331,4 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (206с).

Реакция метил-3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206b) (6,1 г, 18,35 ммоль) с ТФК (7,07 мл, 92 ммоль) в ДХМ (50 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси ТФК соль 2-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (206с) (5,8 г, 14,86 ммоль, выход 81%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,00 (с, 1H), 8,83 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,08-7,99 (м, 1H), 7,91 (дд, J=8,9, 0,8 Гц, 1H), 5,51 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 2,65 (с, 3H);

МС (ES⁻): 275,3 (M-1).

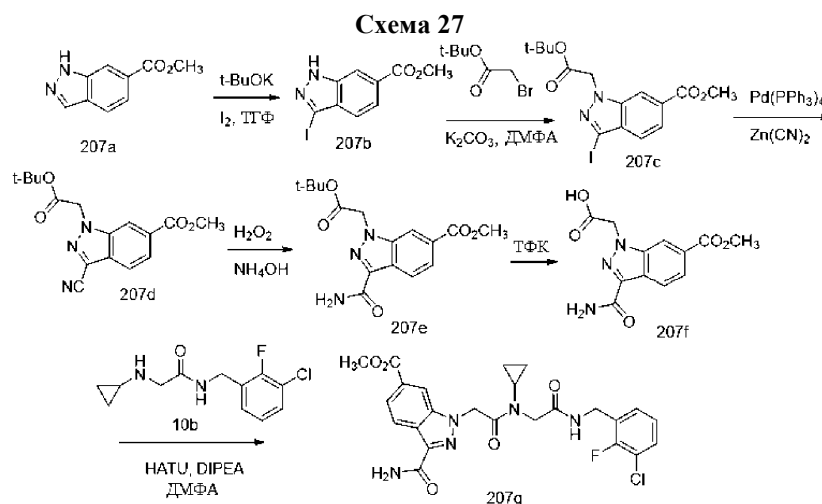
Стадия 4: получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206d).

Реакция ТФК аддукта 2-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (206с) (1,9 г, 4,87 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (1,51 г, 5,84 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилат (206d) (2,24 г, 4,33 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89-8,29 (м, 2H), 8,04 (дд, J=8,9, 1,7 Гц) и 7,97 (дд, J=8,9, 1,7 Гц) (2дд, 1H), 7,77 (дд, J=8,9, 0,8 Гц) и 7,70 (дд, J=8,9, 0,8 Гц) (2дд, 1H), 7,56-6,95 (м, 3H), 5,76 и 5,59 (2с, 2H), 4,69-4,23 (м, 3H), 4,18 и 3,85 (2с, 2H), 3,913 и 3,908 (2с, 3H), 2,64 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,7 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,21, -121,72;

МС (ES⁺): 517,5 (M+1), 539,5 (M+Na); МС (ES⁻): 515,5 (M-1).



Получение метил-3-карбамоил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоксилата (207g).

Стадия 1: получение метил-3-иодо-1H-индазол-6-карбоксилата (207b).

Соединение метил-3-иодо-1H-индазол-6-карбоксилата (207b) получали из метил-1H-индазол-6-карбоксилата (15 г, 85 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 132 с получением продукта (22 г, 72,8 ммоль, выход 86%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,82 (с, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,16-8,08 (м, 1H), 7,71 (дд, $J=8,6, 1,4$ Гц, 1H), 7,53 (дд, $J=8,6, 0,8$ Гц, 1H), 3,88 (с, 3H);

МС (ES+): 303,2 (M+1); МС (ES-): 301,2 (M-1).

Стадия 2: получение метил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-6-карбоксилата (207c).

Реакция метил-3-иодо-1H-индазол-6-карбоксилата (207b) (12 г, 39,7 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (11,62 г, 59,6 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56, дала после обработки реакционной смеси метил-1-(2-трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-6-карбоксилат (207c) (11,7 г, 28,1 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=8,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,56 (дд, $J=8,5, 0,8$ Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 1,40 (с, 9H);

МС (ES+): 439,4 (M+Na).

Стадия 3: получение метил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индазол-6-карбоксилата (207d).

Смесь метил-1-(2-трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-6-карбоксилата (207c) (10,7 г, 25,7 ммоль), цинка (0,336 г, 5,14 ммоль), цианида цинка (3,62 г, 30,8 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, (1,883 г, 2,06 ммоль), Xantphos (1,488 г, 2,57 ммоль), TMEDA (0,776 мл, 5,14 ммоль) в ДМФА (75 мл) продували аргоном в течение 5 мин и нагревали при 100°C в течение 6 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (250 мл), и отфильтровали через целит, промывая EtOAc (2×100 мл). Фильтрат концентрировали досуха и остаток растирали с MeOH (10 мл). Полученный осадок собрали фильтрованием, промыли MeOH (2×3 мл), сушили с получением метил-1-(2-трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индазол-6-карбоксилата (207d) (5,28 г, 16,74 ммоль, выход 65,1%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,05 (дд, $J=8,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=8,6, 1,3$ Гц, 1H), 5,65 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES+): 338,4 (M+Na); МС (ES-): 314,3 (M-1).

Стадия 4: получение метил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-6-карбоксилата (207e).

Реакция метил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-индазол-6-карбоксилата (207d) (5,18 г, 16,42 ммоль) в этаноле (50 мл), используя конц. NH_4OH (30 мл) и H_2O_2 (водн. 35%, 10,16 мл, 99 ммоль) по методике, приведенной на схеме 65, дала после обработки реакционной смеси метил-1-(2-трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-6-карбоксилат (207e) (3,4 г, 10,18 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,43 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,30 (дд, $J=8,6, 0,8$ Гц, 1H), 7,90-7,81 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 3,92 (с, 3H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES+): 333,4 (M+1).

Стадия 5: получение 2-(3-карбамоил-6-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (207f).

Реакция метил-1-(2-(трет-бутокс)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-карбоксилата (207e) (3,3 г, 9,9 ммоль) с ТФК (3,81 мл, 49,5 ммоль) в ДХМ (50 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы

2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-карбамоил-6-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (207f) ТФК соль (2,8 г, 7,16 ммоль, выход 72%) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 13,37 (с, 1H), 8,47-8,41 (м, 1H), 8,35-8,24 (м, 1H), 7,90-7,80 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,91 (с, 3H);

МС (ES+): 278,3 (M+1); МС (ES-): 276,2 (M-1).

Стадия 6: получение метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоксилата (207g).

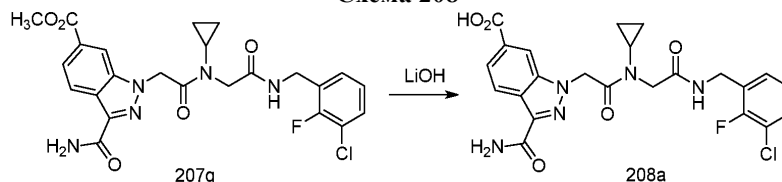
Реакция ТФК аддукта 2-(3-карбамоил-6-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (207f) (1,82 г, 4,65 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (1,43 г, 5,58 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоксилат (207g) (1,6 г, 3,10 ммоль, выход 67%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,52 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,38 (т, J=1,1 Гц, 1H), 8,29 (дд, J=8,5, 0,8 Гц, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,83 (дд, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,50 (с, 1H), 7,44 (ддд, J=8,8, 7,3, 1,7 Гц, 1H), 7,21 (тд, J=7,3, 6,8, 1,7 Гц, 1H), 7,06 (тд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,80 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,88 (с, 3H), 3,17-3,04 (м, 1H), 1,07-0,99 (м, 2H), 0,97-0,88 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,65;

МС (ES+): 538,5 (M+Na); (ES-): 514,4 (M-1).

Схема 208



Получение 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (208a).

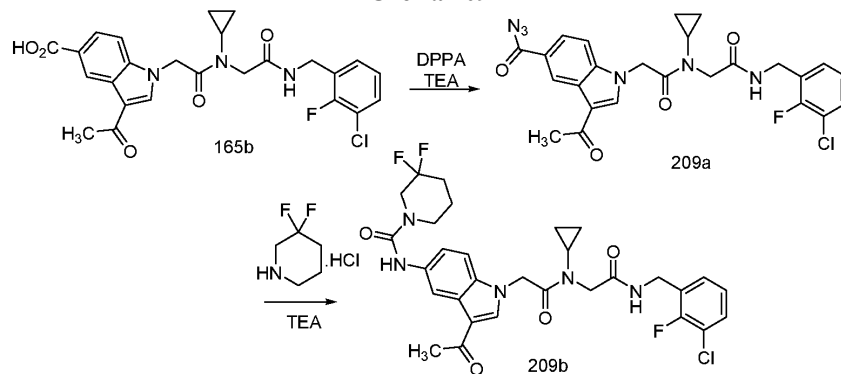
Реакция метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоксилата (207g) (1,6 г, 3,10 ммоль) в MeOH (25 мл) и водой (25 мл) с гидратом гидроксида лития (0,78 г, 18,61 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоновую кислоту (208a) (1,3 г, 2,59 ммоль, выход 84%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 13,18 (с, 1H), 8,52 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,26 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,95-7,76 (м, 2H), 7,58-7,39 (м, 2H), 7,34-7,18 (м, 1H), 7,09 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,14-2,98 (м, 1H), 1,09-0,97 (м, 2H), 0,97-0,83 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,60;

МС (ES+): 502,4 (M+1); МС (ES-) 500,4 (M-1).

Схема 209



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (209b).

Стадия 1: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбонилазида (209a).

Соединение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбонилазида (209a) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-

фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (165b) (1,8 г, 3,60 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129 с получением продукта; МС (ES⁻): 523,4 (M-1).

Стадия 2: получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (209b).

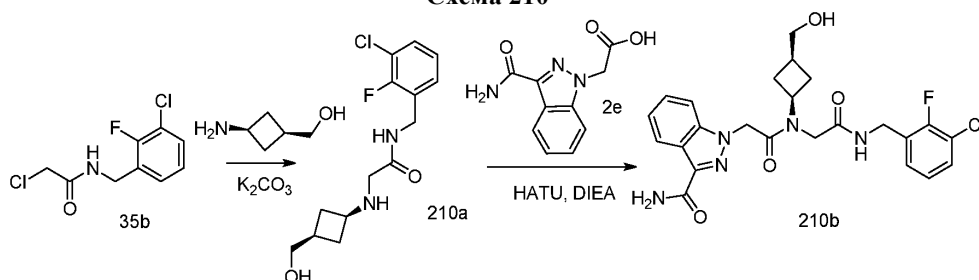
Соединение (209b) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбонилазида (209a) (200 мг, 0,38 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (120 мг, 0,76 ммоль), используя ТЕА (0,21 мл, 1,51 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129 с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] (45 мг, 0,073 ммоль, 19%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,47 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,45 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,41-7,28 (м, 2H), 7,24 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,12 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,81 (т, J=12,1 Гц, 2H), 3,52 (т, J=5,3 Гц, 2H), 3,17-2,97 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,16-1,94 (м, 2H), 1,79-1,59 (м, 2H), 1,04-0,88 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -101,12, -121,63;

МС (ES⁺): 618,6 (M+1); МС (ES⁻): 616,5 (M-1).

Схема 210



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (210b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)ацетамида (210a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (300 мг, 1,27 ммоль) с ((цис)-3-аминоциклобутил)метанол гидрохлоридом (262 мг, 1,91 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)ацетамид (210a) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES⁺): 301,4 (M+1); МС (ES⁻): 299,4 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (210b).

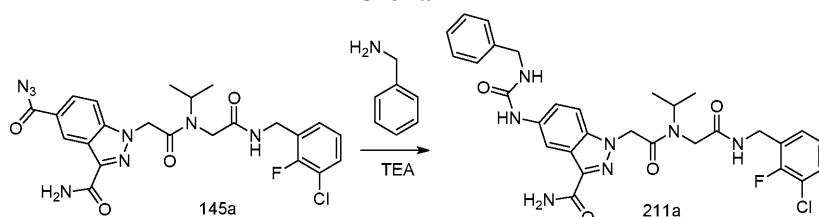
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)ацетамида (210a) (169 мг, 0,56 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (123 мг, 0,56 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 30%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((цис)-3-(гидроксиметил)циклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (210b) (53 мг, 0,11 ммоль, выход 19%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (т, J=5,8 Гц) и 8,42 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,23-8,13 (м, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,62-7,00 (м, 7H), 5,56 и 5,40 (2с, 2H), 4,59 и 4,52 (т, J=5,2 Гц) (2т, 1H, обменивающийся с D₂O), 4,55-4,37 (м, 1H), 4,47 (д, J=6,2 Гц) и 4,34 (д, J=5,9 Гц (2d, 2H), 4,28 и 4,01 (2с, 2H), 3,43-3,28 (м, 2H), 2,34-1,66 (м, 5H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,25, -121,66;

МС (ES⁺): 502,5 (M+1), 524,5, 526,5 (M+Na); МС (ES⁻): 500,4 (M-1), 536,4 (M+Cl).

Схема 211



Получение 5-(3-бензилуреидо)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)-

амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (211a).

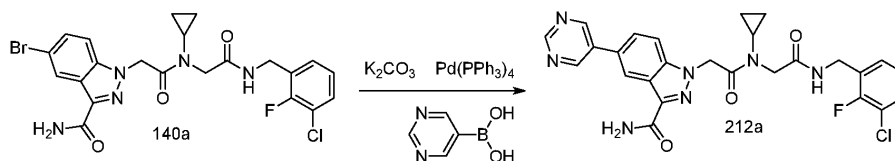
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилзида (145a) (150 мг, 0,284 ммоль) в толуоле (15 мл) с фенолметанаминном (60,8 мг, 0,567 ммоль), используя ТЕА (0,16 мл, 1,13 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 5-(3-бензилуреидо)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (211a) (11 мг, 0,018 ммоль, выход 6%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,81 (т, J=5,7 Гц) и 8,36 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,74-8,64 (м, 1H), 8,24 и 8,20 (2с, 1H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,52-6,99 (м, 11H), 6,58 (т, J=5,7 Гц, 1H), 5,52 и 5,39 (2с, 2H), 4,61-4,23 (м, 5H), 4,17 и 3,83 (2с, 2H), 1,21 (д, J=6,5 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,23, -121-76;

МС (ES⁺): 608,6 (M+1); МС (ES⁻): 606,6 (M-1).

Схема 212



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (212a).

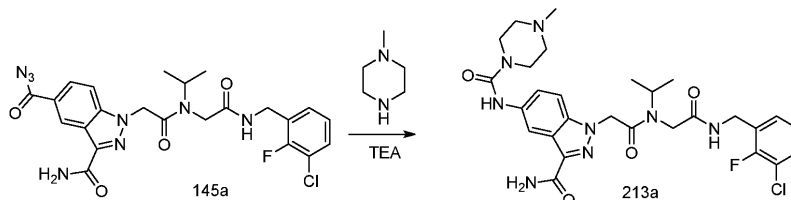
Реакция 5-бром-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (140a) (125 мг, 0,23 ммоль) с пиримидин-5-илбороновой кислотой (32 мг, 0,256 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 - ДХМ от 0 до 30%] 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (212a) (69 мг, 0,13 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,21 (с, 1H), 9,17 (с, 2H), 8,56-8,44 (м, 2H), 7,89-7,78 (м, 3H), 7,54-7,39 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,34 (д, J=5, 7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,15-3,02 (м, 1H), 1,08-0,96 (м, 2H), 0,99-0,86 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,57;

МС (ES⁺): 536,6 (M+1), 558,5 (M+Na); МС (ES⁻): 534,5 (M-1), 570,5 (M+Cl).

Схема 213



Получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-метилпиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (213a).

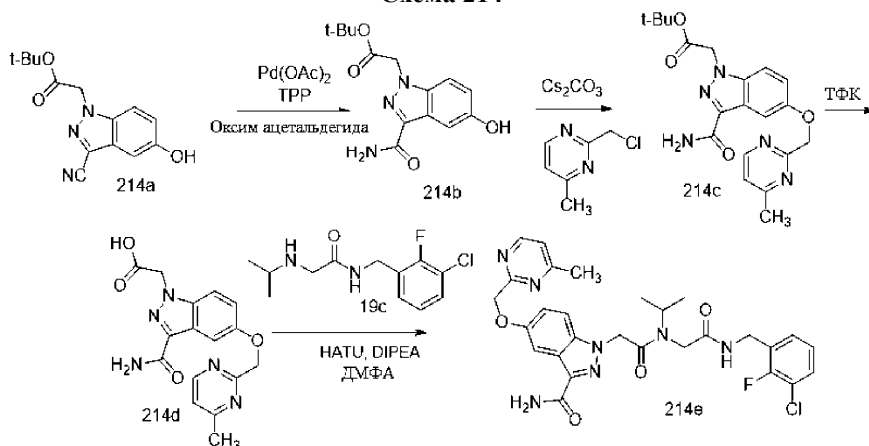
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилзида (145a) (150 мг, 0,284 ммоль) в толуоле (15 мл) с 1-метилпиперазином (56,8 мг, 0,567 ммоль), используя ТЕА (0,16 мл, 1,13 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-метилпиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (213a) (31 мг, 0,052 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,82 (т, J=5,7 Гц) и 8,36 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,19-8,15 (м, 1H), 7,64-7,01 (м, 7H), 5,53 и 5,39 (2с, 2H), 4,60-4,25 (м, 3H), 4,17 и 3,83 (2с, 2H), 3,50-3,43 (м, 4H), 2,39-2,31 (м, 4H), 2,23 (с, 3H), 1,21 (д, J=6,6 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,22, -121,79;

МС (ES⁺): 601,5 (M+1); МС (ES⁻): 599,5 (M-1).

Схема 214



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-3-карбоксамида (214е).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (214b).

Смесь трет-бутил-2-(3-циано-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (214а) (полученного по методу, приведенному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ WO 2014/002053, 360 мг, 1,32 ммоль), ацетат палладия(II) (30 мг, 0,13 ммоль), трифенилфосфина (69 мг, 0,26 ммоль) оксима ацетальдегида (0,16 мл, 2,63 ммоль) в этаноле (8 мл) и водой (2 мл) нагревали до 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили EtOAc (50 мл), отфильтровали через слой целита и выпарили досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (12 г) элюируя EtOAc в смеси гексанов 0-100%] с получением трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (214b) (351 мг, 1,21 ммоль, выход 91%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,41 (с, 1H), 7,67-7,47 (м, 3H), 7,28 (с, 1H), 6,97 (дд, J=8,9, 2,4 Гц, 1H), 5,26 (с, 2H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES+): 292,1 (M+1), МС (ES-): 290,3 (M-1).

Стадия 2: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (214с).

К раствору трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (214b) (201 мг, 0,69 ммоль) в ДМФА (5 мл) прибавили карбонат цезия (0,28 г, 0,863 ммоль) и 2-(хлорметил)-4-метилпиримидин (108 мг, 0,759 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч и погасили холодной водой (50 мл). Полученный осадок собрали фильтрованием, промывали водой (2×25 мл), сушили при пониженном давлении над P₂O₅ с получением трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (214с) (152 мг, 0,38 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (д, J=5, 1 Гц, 1H), 7,67-7,60 (м, 2H), 7,59 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,20 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 5,30 (с, 2H), 5,25 (с, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES+): 398,5 (M+1), 795,9 (2M+1); МС (ES-): 396,4 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(3-карбамоил-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (214d).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (214с) (138 мг, 0,35 ммоль) с ТФК (0,54 мл, 6,94 ммоль) в ДХМ (10 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания со смесью гексанов, ТФК соль 2-(3-карбамоил-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (214d) (148 мг, 0,33 ммоль, выход 94%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,4 (уш. с., 1H), 8,67 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,68-7,62 (м, 2H), 7,58 (д, J=2,4 Гц, 1H), 7,39-7,29 (м, 2H), 7,19 (дд, J=9,1, 2,4 Гц, 1H), 5,31 (с, 2H), 5,26 (с, 2H), 2,49 (с, 3H);

МС (ES+): 342,4 (M+1).

Стадия 4: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-3-карбоксамида (214е).

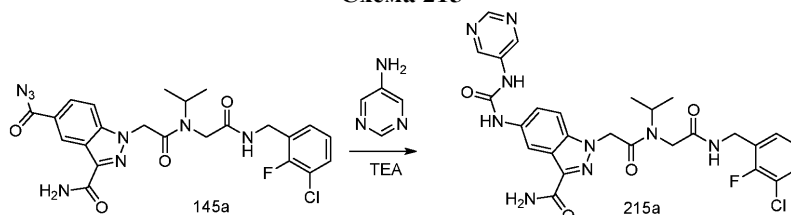
Реакция ТФК 2-(3-карбамоил-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (214d) (103 мг, 0,23 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (70 мг, 0,27 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ, от 0 до 100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-((4-метилпиримидин-2-ил)метокси)-1H-индазол-3-карбоксамида (214е) (94 мг, 0,16 ммоль, выход 71%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, как смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,82 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,36 (т, $J=6, 1$ Гц) (2т, 1H), 8,67 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 7,61-6,98 (м, 9H), 5,54 и 5,40 (2с, 2H), 5,26 и 5,25 (2с, 2H), 4,60-4,49 и 4,28-4,22 (2м, 1H), 4,46 (д, $J=5,5$ Гц) и 4,32 (д, $J=5,8$ Гц) (2д, 2H), 4,16 и 3,83 (2с, 2H), 2,49 (с, 3H), 1,25 (д) и 0,98 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,76;

МС (ES+): 582,6 и 584,6 (M+1), 604,6, 606,6 (M+Na); МС (ES-): 580,5 (M-1).

Схема 215



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиримидин-5-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (215a).

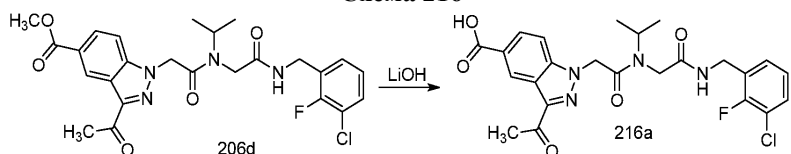
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145a) (150 мг, 0,284 ммоль) в толуоле (15 мл) с пиримидин-5-амином (54 мг, 0,57 ммоль), используя TEA (0,16 мл, 1,13 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиримидин-5-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (215a) (14 мг, 0,023 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36-9,09 (м, 2H), 8,044 и 8,935 (2с, 2H), 8,88-8,29 (м, 3H), 7,71-7,59 (м, 1H), 7,57-6,99 (м, 6H), 5,56 и 5,42 (2с, 2H), 4,64-4,25 (м, 3H), 4,18 и 3,84 (2с, 2H), 1,22 (д, $J=6,3$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,7$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,75;

МС (ES+) 596,6 (M+1); (ES-) 594,5 (M-1).

Схема 216



Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (216a).

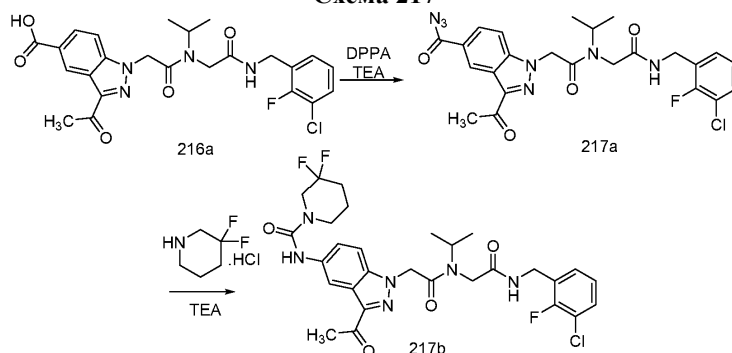
Реакция метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (206d) (2,24 г, 4,33 ммоль) в MeOH (25 мл) и водой (25 мл) с гидратом гидроксида лития (1,091 г, 26,0 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновую кислоту (216a) (2,1 г, 4,18 ммоль, выход 96%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 13,07 (с, 1H), 9,21 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,62 (т, $J=6,0$ Гц) (2т, 1H), 8,86-8,77 (м, 1H), 8,05-7,64 (м, 2H), 7,55-6,88 (м, 3H), 5,81 и 5,60 (2с, 2H), 4,64-4,20 (м, 3H), 4,26 и 3,84 (2с, 2H), 2,64 и 2,29 (2с, 3H), 1,26 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,00 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,29, -121,81;

МС (ES+): 502,4 (M+1); (ES-): 500,4 (M-1).

Схема 217



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксамид (217b).

оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (217b).

Стадия 1: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (217a).

Соединение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (217a) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (216a) (950 мг, 1,889 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129 с получением продукта (1,4 г, 2,65 ммоль, выход 140%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ES+): 528,5 (M+1).

Стадия 2: получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (217b).

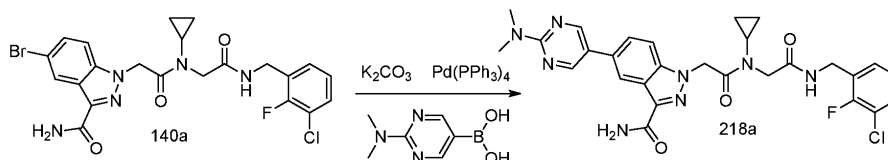
Соединение (217b) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (217a) (220 мг, 0,42 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (131 мг, 0,83 ммоль), используя TEA (0,23 мл, 1,67 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129 с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] (32 мг, 0,052 ммоль, выход 12,36%) продукта в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,93-8,31 (м, 2H), 8,24 (уш. с., 1H), 7,65-7,00 (м, 5H), 5,64 и 5,48 (с, 2H), 4,66-4,23 (м, 3H), 4,17 и 3,78 (с, 2H), 3,88-3,80 (м, 2H), 3,61-3,47 (м, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,19-1,95 (м, 2H), 1,84-1,60 (м, 2H), 1,24 (д, J=6,4 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -101,15, -121,22, -121,78;

МС (ES+): 621,7 (M+1); (ES-): 619,6 (M-1).

Схема 218



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида (218a).

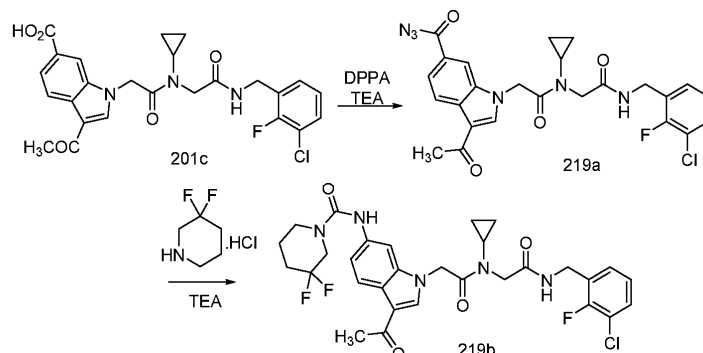
Реакция 5-бром-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (140a) (125 мг, 0,23 ммоль) с 2-(диметиламино)пиримидин-5-илбороновой кислотой (43 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 - ДХМ от 0 до 30%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-(диметиламино)пиримидин-5-ил)-1H-индазол-3-карбоксамида (218a) (42 мг, 0,073 ммоль, выход 31%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,69 (с, 2H), 8,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=1,7, 0,9 Гц, 1H), 7,80-7,62 (м, 3H), 7,51-7,39 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,12 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,18 (с, 6H), 3,13-3,02 (м, 1H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,97-0,86 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,57;

МС (ES+): 579,6 (M+1), 601,6 (M+Na); МС (ES-): 577,5 (M-1), 613,6 (M+Cl).

Схема 219



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (219b).

Стадия 1: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбонилазида (219a).

Соединение (219a) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-

оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбоновой кислоты (201a) (1,98 г, 3,96 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129 с получением продукта (219a) (2,2 г, 4,19 ммоль, выход 106%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES⁻): 523,5 (M-1).

Стадия 2: получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (219b).

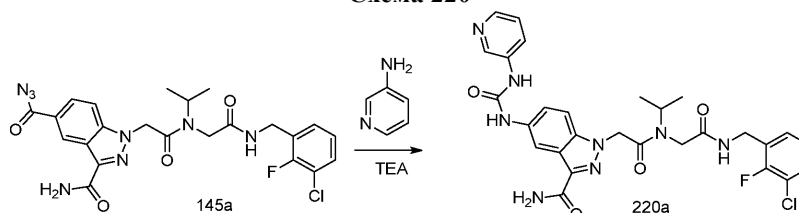
Соединение (219b) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбонилазида (219a) (200 мг, 0,38 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (120 мг, 0,76 ммоль), используя TEA (0,21 мл, 1,51 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] (17 мг, 0,028 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (с, 1H), 8,47 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 8,01 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,58 (д, J=1,8 Гц, 1H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 2H), 7,17-7,09 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,79 (т, J=12,1 Гц, 2H), 3,56-3,46 (м, 2H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 2,16-1,95 (м, 2H), 1,78-1,59 (м, 2H), 1,02-0,98 (м, 2H), 0,97-0,90 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -101,11, -121,65;

МС (ES⁺): 618,6 (M+1); МС (ES⁻): 616,6 (M-1).

Схема 220



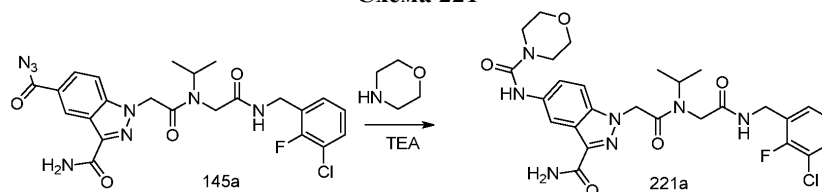
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (220a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145a) (150 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (15 мл) с пиридин-3-амином (53 мг, 0,57 ммоль), используя TEA (0,16 мл, 1,13 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиридин-3-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (220a) (22 мг, 0,037 ммоль, выход 13,04%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,98 и 8,96 (2с, 1H), 8,90-8,77 и 8,41-8,30 (2м, 3H), 8,66-8,56 (м, 1H), 8,22-8,13 (м, 1H), 8,02-7,91 (м, 1H), 7,67-6,99 (м, 8H), 5,55 и 5,42 (2с, 2H), 4,64-4,23 (м, 3H), 4,18 и 3,83 (2с, 2H), 1,22 (д, J=6,3 Гц) и 0,99 (д, J=6,7 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,21, -121,74; МС (ES⁺): 595,6 (M+1); (ES⁻): 593,5 (M-1).

Схема 221



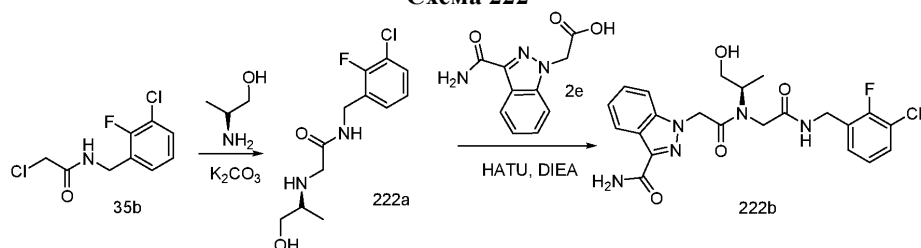
Получение N-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)морфолин-4-карбоксамид (221a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (145a) (150 мг, 0,28 ммоль) в толуоле (15 мл) с морфолином (49,4 мг, 0,57 ммоль), используя TEA (0,16 мл, 1,13 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] N-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)морфолин-4-карбоксамид (221a) (33 мг, 0,056 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 и 8,36 (2т, J=5,7 Гц, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,22-8,15 (м, 1H), 7,65-7,00 (м, 7H), 5,53 и 5,40 (2с, 2H), 4,61-4,23 (м, 3H), 4,17 и 3,83 (2с, 2H), 3,66-3,56 (м, 4H), 3,47-3,39 (м, 4H), 1,21 (д, J=6,6 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,22, -121,78; МС (ES⁺): 588,6 (M+1); МС (ES⁻): 586,5 (M-1).

Схема 222



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (222b).

Стадия 1: получение (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)ацетамида (222a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с (R)-2-аминопропан-1-олом (318 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидроксипропан-2-иламино)ацетамид (222a) (582 мг, 2,12 ммоль, 100%), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 275,3 (M+1); МС (ES-): 273,3 (M-1).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (222b).

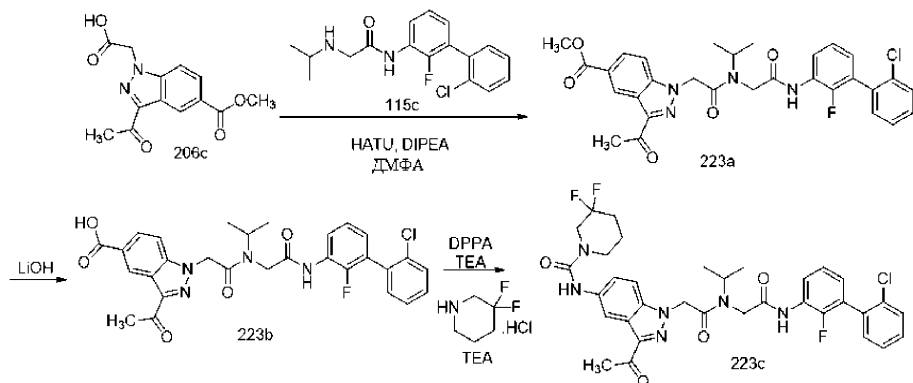
Реакция (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидроксипропан-2-ил)амино)ацетамида (222a) (200 мг, 0,73 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (251 мг, 0,91 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 60%] (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (222b) (39 мг, 0,082 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,88 (т, J=5,7 Гц) и 8,61 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H, обменивающийся с D₂O), 8,24-8,13 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,60-6,94 (м, 7H), 5,63 (д, J=3,6 Гц) и 5,42 (д, J=2,9 Гц) (2д, 2H), 5,51 (т, J=6,0 Гц) и 4,81 (т, J=5,7 Гц) (2т, 1H, обменивающийся с D₂O), 4,59-3,74 (м, 5H), 3,55-3,24 (м, 2H), 1,15 (д, J=6,6 Гц) и 0,96 (д, J=6,9 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,26, -121,65;

МС (ES+): 498,5 (M+Na); МС (ES-): 474,4 (M-1), 510,4 (M+Cl).

Схема 223



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (223c).

Стадия 1: получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (223a).

Реакция ТФК аддукта 2-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (206с) (237 г, 0,86 ммоль) с N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (115с) (250 мг, 0,78 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 20%] метил-3-ацетил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилат (223a) (280 мг, 0,48 ммоль, выход 62%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,27 и 9,74 (2с, 1H), 8,85 и 8,83 (дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,18-6,97 (м, 9H), 5,83 и 5,64 (2с, 2H), 4,69-4,57 и 4,38-4,26 (2м, 1H), 4,47 и 4,09 (2с, 2H), 3,918 и 3,91 (с, 3H), 2,657 и 2,65 (2с, 3H), 1,29 и 1,07 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ES+): 579,6 (M+1), 601,6 (M+Na); МС (ES-): 577,5 (M-1), 613,5 (M+Cl).

Стадия 2: получение 3-ацетил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (223b).

Реакция метил-3-ацетил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (223a) (280 мг, 0,48 ммоль) в ТГФ (25 мл) с раствором гидрата гидроксида лития (23 мг, 0,97 ммоль) в воде (1 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 29, дала после обработки реакционной смеси 3-ацетил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновую кислоту (223b) (250 мг, 0,44 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 13,01 (с, 1H), 10,27 и 9,74 (2с, 1H), 8,83 и 8,82 (2с, 1H), 8,19-6,97 (м, 9H), 5,81 и 5,63 (2с, 2H), 4,70-4,57 и 4,38-4,27 (2м, 1H), 4,47 и 4,09 (с, 2H), 2,65 и 2,64 (2с, 3H), 1,29 и 1,07 (2д, J=6,7 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,85, -126,96;

МС (ES-): 563,6 и 565,4 (M-1).

Стадия 3: получение N-(3-ацетил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (223c).

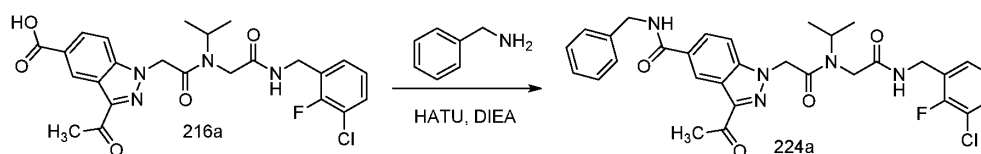
К раствору 3-ацетил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (223b) (150 мг, 0,27 ммоль) в толуоле (4 мл) прибавили триэтиламин (0,19 мл, 1,33 ммоль), дифенилфосфоразидат (110 мг, 0,4 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. К реакционной смеси прибавили диоксан (2 мл) и нагревали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охладил до комн. темп., прибавили 3,3-дифторпиперидин гидрохлорид (84 мг, 0,53 ммоль) и продолжили перемешивание при 90°C в течение 20 ч. Реакционную смесь охладил до комн. темп., разделили между 0,5 М водн. HCl (40 мл) и EtOAc (50 мл). Водный слой отделили и экстрагировали EtOAc (40 мл). Органические слои смешали, промыли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH: EtOAc (9:1) в смеси гексанов от 0 до 70%] с получением N-(3-ацетил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (223c) (32 мг, 0,047 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,26 и 9,75 (2с, 1H), 8,84 и 8,82 (2с, 1H), 8,24 и 8,23 (2с, 1H), 8,11 и 7,95 (2т, J=7,8 Гц, 1H), 7,67-7,01 (м, 8H), 5,69 и 5,53 (2с, 2H), 4,72-4,56 и 4,38-4,27 (2м, 1H), 4,46 и 4,09 (2с, 2H), 3,82 (т, J=12,0 Гц, 2H), 3,58-3,48 (м, 2H), 2,595 и 2,588 (2с, 3H), 2,17-1,95 (м, 2H), 1,78-1,64 (м, 2H), 1,27 и 1,07 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ -101,15, 126,86 и -126,99;

МС (ES+): 683,7 (M+1), 705,7 (M+Na), МС (ES-): 717,6 (M+Cl).

Схема 224



Получение 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксамид (224a).

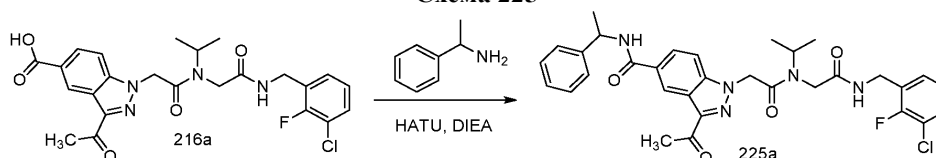
Реакция 3-ацетил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (216a) (50 мг, 0,1 ммоль) с бензилметанамин (0,017 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (8 г), элюируя ДХМ/MeOH (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2'-(2'-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксамид (224a) (35 мг, 60%) в виде белого твердого вещества как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,25 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,85 (т, J=5,6 Гц) и 8,36 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,79-8,75 (м, 1H), 8,00 (дд, J=8,9, 1,6 Гц) и 7,95 (дд, J=8,9, 1,6 Гц) (2дд, 1H), 7,72 (д) и 7,66 (д, J=8,9 Гц) (2д, 1H), 7,58-6,86 (м, 8H), 5,74 и 5,57 (2с, 2H), 4,64-4,22 (м, 5H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 2,69 и 2,64 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,5 Гц) и 1,00 (д, J=6,7 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,21, -121,74;

МС (ES+): 614,7 (M+Na); МС (ES-): 590,6 (M-1), 626,5 (M+Cl).

Схема 225



Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(1-фенилэтил)-1H-индазол-5-карбоксамид (225a).

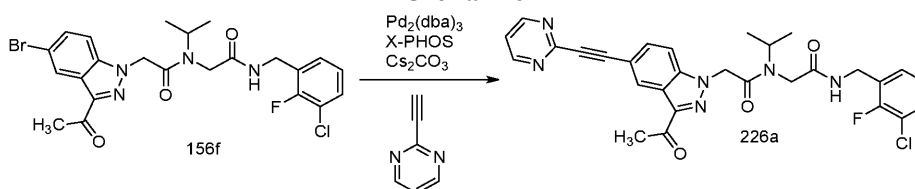
Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (216a) (50 мг, 0,1 ммоль) с 1-фенилэтанамин (0,02 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (8 г), элюируя EtOAc/MeOH (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-(1-фенилэтил)-1H-индазол-5-карбоксамид (225a) (37 мг, 61%) в виде белого твердого вещества как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,08-9,00 (м, 1H), 8,85 (т, J=5,8 Гц) и 8,36 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,77-8,72 (м, 1H), 7,98 (дд, J=8,9, 1,6 Гц) и 7,92 (дд, J=8,9, 1,6 Гц) (2дд, 1H), 7,70 (д) и 7,66 (д, J=8,9 Гц) (2д, 1H), 7,55-6,90 (м, 8H), 5,73 и 5,56 (2с, 2H), 5,30-5,12 (м, 1H), 4,64-4,50 и 4,29-4,21 (2м, 1H), 4,47 (д, J=5,6 Гц) и 4,32 (д, J=5,9 Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 2,69 и 2,64 (2с, 3H), 1,55-1,46 (м, 3H), 1,25 (д, J=6,6 Гц) и 1,00 (д, J=6,7 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,22, -121,73;

МС (ES-): 604,2 (M-1).

Схема 226



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (226a).

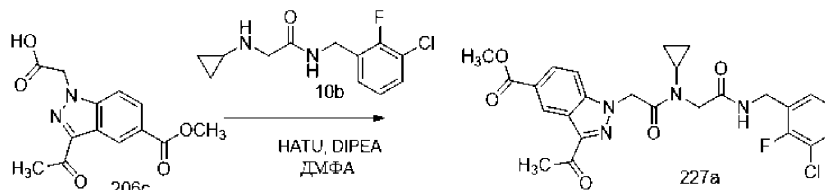
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (156f) (300 мг, 0,56 ммоль), используя Cs₂CO₃ (365 мг, 1,12 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (X-PHOS, 53 мг, 0,112 ммоль), Pd₂(dba)₃ (51 мг, 0,056 ммоль) по методике, приведенной на схеме 92, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ от 0 до 100%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-2-илэтинил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (226a) (16 мг, 0,029 ммоль, выход 5%) в виде темно-желтого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93-8,80 (м) и 8,36 (т, J=5,8 Гц) (3H), 8,49-8,42 (м, 1H), 7,82-6,98 (м, 6H), 5,76 и 5,59 (2с, 2H), 4,64-4,52 и 4,29-4,21 (2м, 1H), 4,48 (д, J=5,6 Гц) и 4,32 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 2,64 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,4 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,20, -121,71;

МС (ES+): 561,5 (M+1), 583,5 (M+Na); МС (ES-): 559,4 (M-1), 595,4 (M+Cl).

Схема 227



Получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (227a).

Реакция ТФК аддукта 2-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (206с) (2,09 г, 5,36 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (1,65 г, 6,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%]

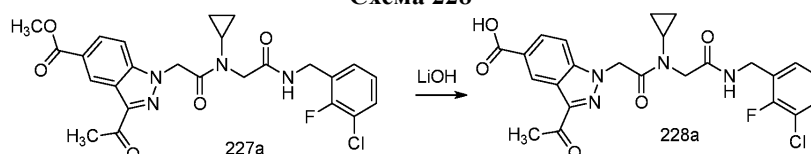
метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилат (227a) (2,3 г, 4,47 ммоль, выход 83%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,87-8,81 (м, 1H), 8,48 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=8,9, 1,6$ Гц, 1H), 7,88-7,77 (м, 1H), 7,50-7,39 (м, 1H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,14-7,03 (м, 1H), 5,80 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,91 (с, 3H), 3,20-3,05 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,10-0,99 (м, 2H), 0,96-0,82 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,57;

МС (ES+): 515,5 (M+1); МС (ES-): 513,4 (M-1).

Схема 228



Получение 3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (228a).

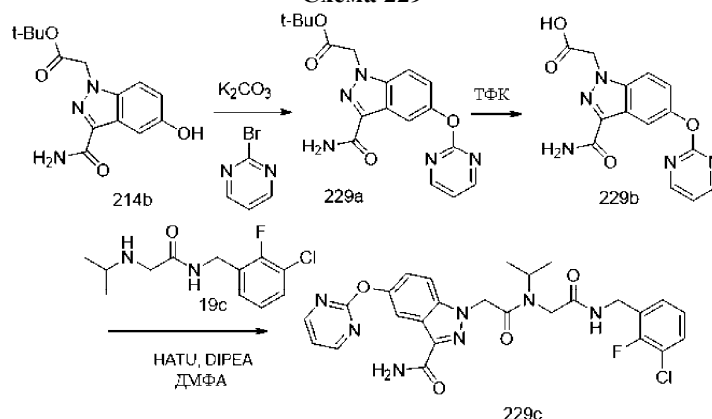
Реакция метил-3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (227a) (2,3 г, 4,47 ммоль) в MeOH (25 мл) и водой (25 мл) с раствором гидрата гидроксида лития (1,31 г, 31,3 ммоль) в воде (10 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновую кислоту (228a) (2,2 г, 4,39 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,05 (с, 1H), 8,88-8,80 (м, 1H), 8,50 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,04-7,95 (м, 1H), 7,84-7,75 (м, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 7,29-7,19 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 1H), 5,80 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,20-3,07 (м, 1H), 2,65 (с, 3H), 1,09-0,99 (м, 2H), 0,98-0,83 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,57;

МС (ES+): 501,5 (M+1); (ES-): 499,4 (M-1).

Схема 229



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (229c).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (229a).

К раствору трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (214b) (115 мг, 0,4 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) прибавили 2-бромпиридин (78 мг, 0,49 ммоль), карбонат калия (164 мг, 1,18 ммоль) и нагревали при кипячении в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток суспендировали в насыщенном водном растворе хлорида натрия (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои смешали сушили, фильтровали и выпарили досуха. Остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в смеси гексанов от 0 до 100%] с получением трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (229a) (130 мг, 0,35 ммоль, выход 89%) в виде оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,64 (с, 1H), 7,86 (дд, $J=2,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,81-7,75 (м, 2H), 7,46 (с, 1H), 7,34 (дд, $J=9,0, 2,3$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=4,8$ Гц, 1H), 5,39 (с, 2H), 1,44 (с, 9H);

МС (ES+): 370,4 (M+1), 739,7 (2M+1), 392,4 (M+Na); МС (ES-): 368,4 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (229b).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (229a) (118 мг, 0,32 ммоль) с ТФК (0,74 мл, 9,58 ммоль) в ДХМ (5 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания с смесью гексанов, 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (229b) (0,129 г, 0,302 ммоль, выход 95%) в виде желтого твердого вещества в форме аддукта ТФК;

МС (ES⁺): 314,3 (M+1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (229с).

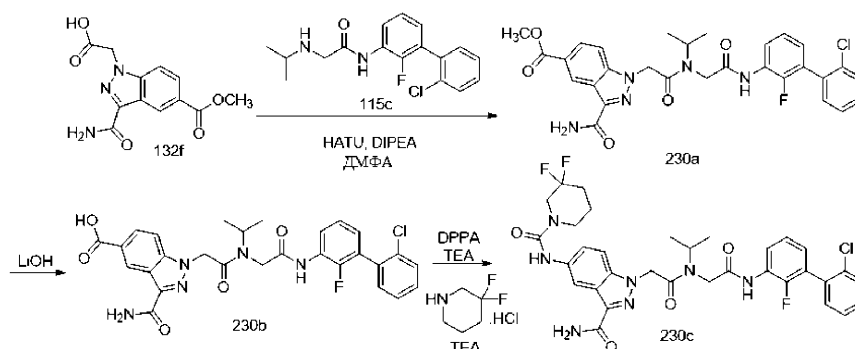
Реакция ТФК аддукта 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (229b) (119 мг, 0,38 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (118 мг, 0,46 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя MeOH в ДХМ, от 0 до 50%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-2-илокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (229с) (85 мг, 0,15 ммоль, выход 40%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (т, J=5,7 Гц) и 8,38 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 8,67-8,62 (м, 2H), 7,88-7,83 (м, 1H), 7,75 и 7,73 (2с, 1H), 7,68 (дд, J=9,1, 0,7 Гц) и 7,62 (дд, J=9,1, 0,7 Гц) (2дд, 1H), 7,55-7,01 (м, 6H), 5,63 и 5,49 (2с, 2H), 4,65-4,50 и 4,39-4,24 (2м, 1H), 4,46 (д, J=5,6 Гц) и 4,32 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,19 и 3,85 (2с, 2H), 1,24 (д, J=6,4 Гц) и 1,00 (д, J=6,7 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,21, -121,77;

МС (ES⁺): 554,5 (M+1), 576,5 (M+Na); МС (ES⁻): 588,4 (M+Cl).

Схема 230



Получение 1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (230с).

Стадия 1: получение метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (230а).

Реакция ТФК аддукта 2-(3-карбамоил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (132f) (300 г, 0,94 ммоль) с N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (115с) (300 мг, 0,94 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 20%] метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилат (230а) (310 мг, 0,53 ммоль, выход 57%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,27 и 9,76 (2с, 1H), 8,91-8,86 (м, 1H), 8,16-6,96 (м, 11H), 5,71 и 5,56 (2с, 2H), 4,68-4,55 и 4,38-4,26 (2м, 1H), 4,47 и 4,08 (2с, 2H), 3,909 и 3,90 (2с, 3H), 1,27 и 1,06 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,77, -126,94;

МС (ES⁺): 580,5 (M+1), 602,5 (M+Na), МС (ES⁻): 578,5 (M-1), 614,6 (M+Cl).

Стадия 2: получение 3-карбамоил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (230b).

Реакция метил-3-карбамоил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (230а) (300 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) с раствором гидрата гидроксида лития (25 мг, 1,03 ммоль) в воде (1 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 29, дала после обработки реакционной смеси 3-карбамоил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновую кислоту (230b) (270 мг, 0,48 ммоль, выход 92%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 12,94 (с, 1H), 10,26 и 9,76 (2с, 1H), 8,86 и 8,85 (2дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,16-6,96 (м, 11H), 5,69 и 5,55 (2с, 2H), 4,68-4,56 и 4,37-4,28 (м, 1H), 4,47 и 4,08 (2с, 2H), 1,27 и 1,06 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ES⁻): 564,4 и 566,4 (M-1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (230с).

Соединение 230с получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (230b) (150 мг, 0,27 ммоль)

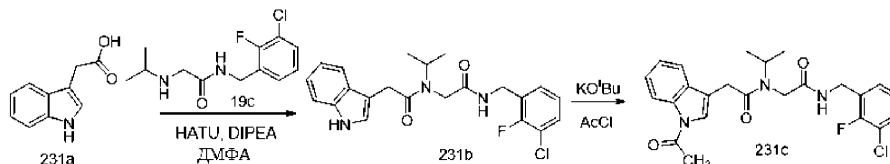
по методике, приведенной для стадии 3 схемы 223. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя MeOH:EtOAc (9:1) в смеси гексанов от 0 до 70%] (120 мг, 0,18 ммоль, выход 66%) Соединение 230с в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,25 и 9,77 (2с, 1H), 8,78 и 8,77 (2с, 1H), 8,188 и 8,183 (2с, 1H), 8,19-8,05 и 7,99-7,90 (2м, 1H), 7,69-6,99 (м, 10H), 5,58 и 5,45 (2с, 2H), 4,70-4,56 и 4,38-4,27 (2м, 1H), 4,46 и 4,08 (2с, 2H), 3,81 (т, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,58-3,47 (м, 2H), 2,18-1,95 (м, 2H), 1,79-1,64 (м, 2H), 1,25 и 1,06 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -101,16, -126,79 и 126,98;

МС (ES+): 684,6 (M+1).

Схема 231



Получение 2-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (231с).

Стадия 1: получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1H-индол-3-ил)-N-изопропилацетамида (231b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (795 мг, 3,07 ммоль) с 2-(1H-индол-3-ил)уксусной кислотой (231а) (359 мг, 2,05 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с EtOAc N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1H-индол-3-ил)-N-изопропилацетамид (231b) (583 мг, 1,40 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,89 (с, 1H), 8,63 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,32 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 7,58-6,90 (м, 8H), 4,73-4,57 и 4,29-4,16 (2м, 1H), 4,41 (д, $J=5,7$ Гц) и 4,34 (д, $J=5,9$ Гц) (2д, 2H), 3,94 и 3,60 (2с, 2H), 3,81 и 3,80 (2с, 2H), 1,00 (д, $J=6,5$ Гц) и 0,96 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,31, -121,81;

МС (ES+): 416,5 (M+1), 438,5 (M+Na); МС (ES-): 414,4 (M-1), 450,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (231с).

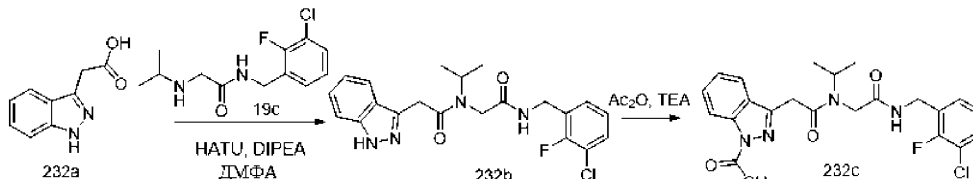
К раствору N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1H-индол-3-ил)-N-изопропилацетамида (231b) (0,15 г, 0,360 ммоль) в ТГФ (5 мл) при 0°C в атмосфере аргона прибавили трет-бутоксид калия (40 мг, 0,361 ммоль) и перемешивали в течение 10 мин. К полученной суспензии прибавили ацетилхлорид (0,023 мл, 0,325 ммоль) и перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь погасили насыщенный водный раствор NH_4Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0 до 100%] с получением 2-(1-ацетил-1H-индол-3-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (231с) (42 мг, 0,092 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,70 и 8,40 (2т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,33-8,27 (м, 1H), 7,90 и 7,63 (2с, 1H), 7,61-7,09 (м, 6H), 4,71-4,59 и 4,29-4,18 (2м, 1H), 4,42 и 4,35 (2д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,09 и 3,69 (2с, 2H), 3,85 (с, 2H), 2,60 и 2,59 (2с, 3H), 1,10 (д, $J=6,5$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,29, -121,75;

МС (ES+) 480,4 и 482,5 (M+Na); МС (ES-): 456,4 и 458,4 (M-1).

Схема 232



Получение 2-(1-ацетил-1H-индазол-3-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (232с).

Стадия 1: получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1H-индазол-3-ил)-N-изопропилацетамида (232b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамида (19с) (257 мг, 0,99 ммоль) с 2-(1H-индазол-3-ил)уксусной кислотой (232а) (175 мг, 0,99 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схе-

мы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 100%] N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1H-индазол-3-ил)-N-изопропилацетамид (232b) (310 мг, 0,74 ммоль, выход 75%);

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 12,85 и 12,76 (2с, 1H), 8,70 и 8,48 (2т, $J=6,0$ Гц, 1H), 7,70 и 7,65 (2д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,54-6,99 (м, 6H), 4,68-4,57 и 4,33-4,23 (2м, 1H), 4,42 и 4,37 (2д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,11 и 4,09 (2с, 2H), 3,90 и 3,81 (2с, 2H), 1,03 и 0,95 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ES+): 417,4 (M+1), 439,4 (M+Na); МС (ES-): 415,3 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(1-ацетил-1H-индазол-3-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (232с).

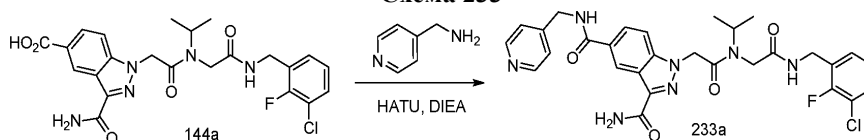
К раствору N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1H-индазол-3-ил)-N-изопропилацетамида (232b) (150 мг, 0,36 ммоль) в ДХМ (5 мл) прибавили при комнатной температуре триэтиламин (0,15 мл, 1,08 ммоль), DMAP (8,79 мг, 0,072 ммоль), уксусный ангидрид (0,068 мл, 0,72 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 100%] с получением 2-(1-ацетил-1H-индазол-3-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (232с) (82 мг, 0,18 ммоль, выход 50%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,75 и 8,34 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,30 и 8,27 (2дт, $J=2,7, 0,9$ Гц, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,64-7,57 (м, 1H), 7,52-7,02 (м, 4H), 4,69-4,57 и 4,40-4,36 (2м, 1H), 4,43 и 4,33 (2д, $J=6,0$ Гц, 2H), 4,24 и 4,15 (2с, 2H), 4,05 и 3,83 (2с, 2H), 2,68 и 2,67 (2с, 3H), 1,17 и 1,00 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,28, -121,81;

МС (ES+) 459,5 (M+1), 481,4 (M+23); МС (ES-) 493,4 (M+Cl).

Схема 233



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(пиридин-4-илметил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамид (233а).

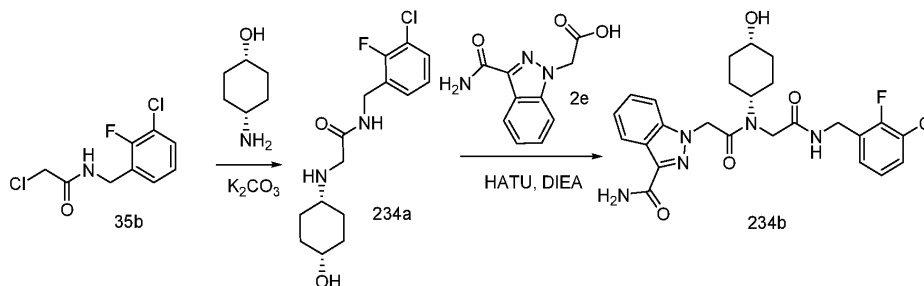
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (144а) (50 мг, 0,1 ммоль) с пиридин-4-илметанамин (0,015 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя MeOH в ДХМ (от 1:0 до 9:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-N5-(пиридин-4-илметил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамид (233а) (26 мг, 44%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,32-9,26 (м, 1H), 8,83 (т, $J=5,9$ Гц) и 8,36 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,80-8,77 (м, 1H), 8,53-8,47 (м, 2H), 7,94 (ддд, $J=10,8, 8,9, 1,7$ Гц, 1H), 7,83 и 7,80 (2с, 1H), 7,72-7,60 (м, 1H), 7,56-6,95 (м, 6H), 5,64 и 5,50 (2с, 2H), 4,62-4,22 (м, 5H), 4,19 и 3,84 (2с, 2H), 1,23 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,99 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,72;

МС (ES+): 594,6 и 596,6 (M+1); МС (ES-): 628,6 и 630,5 (M+Cl).

Схема 234



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1S,4S)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (234b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)ацетамида (234а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с (1S,4S)-4-аминоциклогексанолом (244 мг, 2,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)ацетамид (234а) в виде бесцветного масла, которое было использовано в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 315,4 (M+1); МС (ES⁻): 313,4 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (234b).

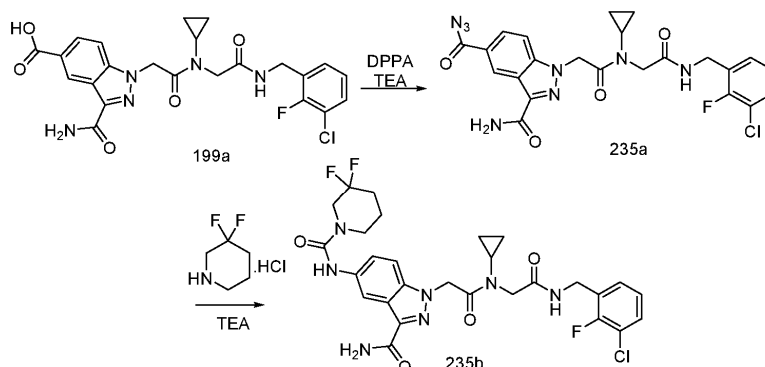
Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((1s,4s)-4-гидроксициклогексил)амино)ацетамида (234a) (360 мг, 1,14 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (301 мг, 1,37 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((цис)-4-гидроксициклогексил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (234b) (163 мг, 0,32 ммоль, выход 28%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 (т, J=5,7 Гц) и 8,36 (т, J=6,0 Гц) (2т, 1H), 8,23-8,11 (м, 1H), 7,79-6,98 (м, 8H), 5,61 и 5,45 (2с, 2H), 4,52-3,73 (м, 7H), 1,88-1,13 (м, 8H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,25, -121,69;

МС (ES⁺): 516,5 (M+1), 538,4 (M+Na); МС (ES⁻): 514,4 (M-1), 550,5 (M+Cl).

Схема 235



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (235b).

Стадия 1: получение 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a).

Соединение 235a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (199a) (4 г, 7,97 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129, с получением продукта в виде белого твердого вещества (6,6 г, 12,53 ммоль, выход 157%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES⁻): 525,4 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (235b).

Соединение 235b получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (500 мг, 0,47 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (150 мг, 0,95 ммоль), используя ТЕА (0,27 мл, 1,9 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%]

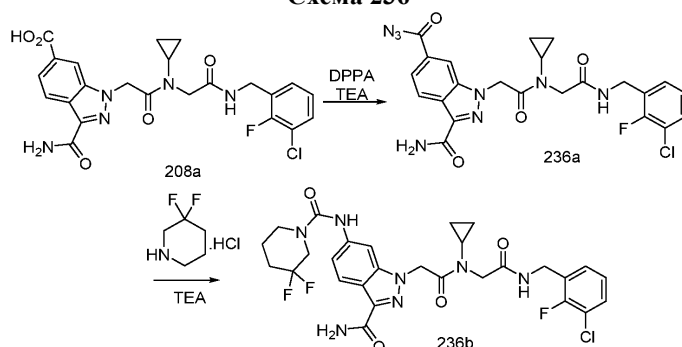
1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (235b) (86 мг, 0,14 ммоль, выход 29%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,78 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,25-8,13 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,59-7,42 (м, 3H), 7,33 (с, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,17-7,08 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,82 (т, J=12,0 Гц, 2H), 3,60-3,46 (м, 2H), 3,13-2,94 (м, 1H), 2,18-1,96 (м, 2H), 1,81-1,63 (м, 2H), 1,04-0,84 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -101,17, -121,60;

МС (ES⁺): 620,6 (M+1); МС (ES⁻): 618,5 (M-1).

Схема 236



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (236b).

Стадия 1: получение 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбонилазида (236a).

Соединение 236a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (208a) (800 мг, 1,6 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129 с получением продукта;

МС (ES+) 549,5 (M+Na).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (236b).

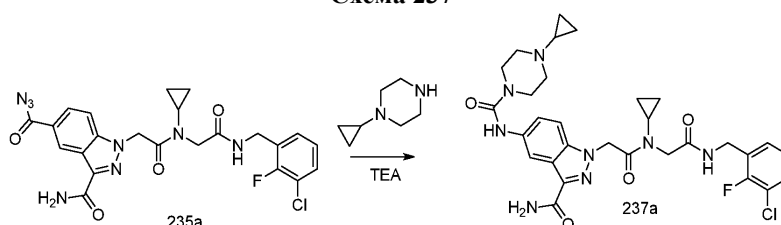
Соединение 236b получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбонилазида (236a) (200 мг, 0,38 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (120 мг, 0,76 ммоль), используя ТЕА (0,21 мл, 1,51 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] (26 мг, 0,042 ммоль, выход 11,05%) продукта в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,93 (с, 1H), 8,58 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,01 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,77 (с, 1H), 7,74-7,61 (м, 1H), 7,49-7,43 (м, 1H), 7,36-7,31 (м, 2H), 7,27-7,21 (м, 1H), 7,17-7,12 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,82 (т, J=11,9 Гц, 2H), 3,55-3,51 (м, 2H), 3,15-2,97 (м, 1H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,81-1,64 (м, 2H), 1,34-1,20 (м, 2H), 1,00-0,92 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -101,18, -121,66;

МС (ES+) 620,6 (M+1); МС (ES-): 654,5, 656,5 (M+Cl).

Схема 237



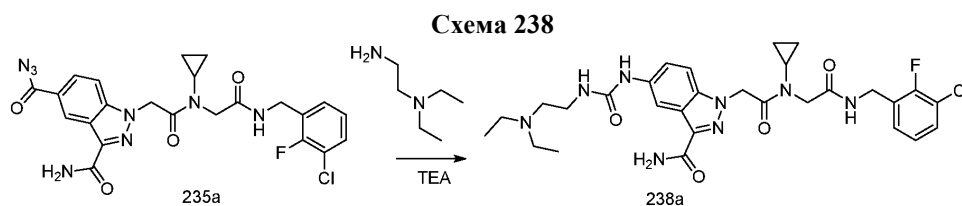
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-циклопропилпиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (237a).

Соединение 237a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (200 мг, 0,19 ммоль) и 1-циклопропилпиперазина (48 мг, 0,38 ммоль), используя ТЕА (0,11 мл, 0,76 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-циклопропилпиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (237a) (30 мг, 0,048 ммоль, выход 25%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 7,67-7,60 (м, 1H), 7,60-7,42 (м, 3H), 7,35-7,28 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,42 (т, J=4,9 Гц, 4H), 3,10-3,01 (м, 1H), 2,58-2,52 (м, 4H), 1,71-1,61 (м, 1H), 1,02-0,96 (м, 2H), 0,95-0,89 (м, 2H), 0,46-0,40 (м, 2H), 0,38-0,33 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -121,60;

МС (ES+) 625,7 (M+1), 647,7 (M+Na); (ES-) 623,6 (M-1).



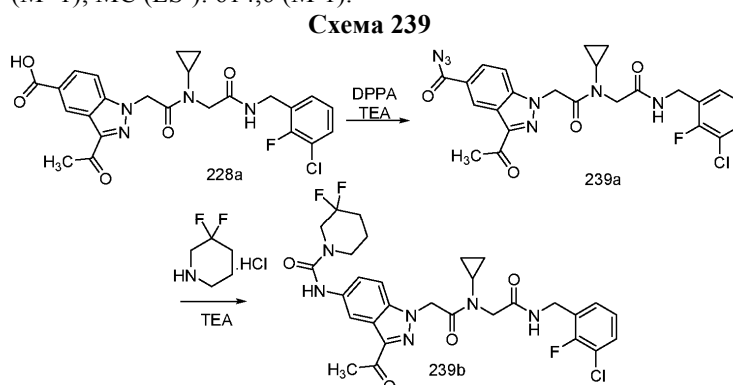
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(2-(диэтиламино)этил)уреидо)-1Н-индазол-3-карбоксиамида (238а).

Соединение 238а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-карбонилазида (235а) (150 мг, 0,14 ммоль) и N¹, N¹-диэтилэтан-1,2-диамина (33 мг, 0,29 ммоль), используя ТЕА (0,08 мл, 0,57 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] и преп-ВЭЖХ [элюируя CH₃CN в воде (содержит 0,1% ТФК) от 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(2-(диэтиламино)этил)уреидо)-1Н-индазол-3-карбоксиамид (238а) (16 мг, 0,026 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,81 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,24-8,13 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,53-7,41 (м, 3H), 7,33-7,27 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,17-7,07 (м, 1H), 6,00 (т, J=5,4 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,16 (к, J=6,2 Гц, 2H), 3,09-2,95 (м, 1H), 2,57-2,50 (м, 6H), 1,07-0,83 (м, 10H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,45 (пик ТФК), -121,60;

МС (ES+) 615,7 (M+1); МС (ES-): 614,6 (M-1).



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксиамида (239b).

Стадия 1: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-карбонилазида (239а).

Соединение 235а получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты (228а) (630 мг, 1,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129, с получением продукта в виде белого твердого вещества (750 мг, 1,426 ммоль, выход 113%), которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки;. МС (ES+): 526,5 (M+1).

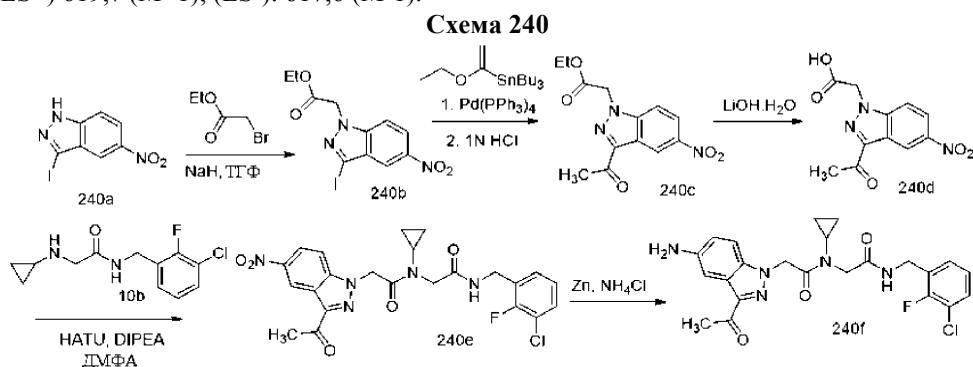
Стадия 2: получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксиамида (239b).

Соединение 239b получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-карбонилазида (239а) (350 мг, 0,67 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (210 мг, 1,33 ммоль), используя ТЕА (0,37 мл, 2,66 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксиамид (239b) (190 мг, 0,31 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (с, 1H), 8,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,28-8,19 (м, 1H), 7,63-7,52 (м, 2H), 7,45 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=7,3, 6,8, 1,7 Гц, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,82 (т, J=12,0 Гц, 2H), 3,61-3,47 (м, 2H), 3,19-3,01 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,17-1,97 (м, 2H), 1,80-1,64 (м, 2H), 1,07-0,96 (м, 2H), 0,96-0,80 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -101,17, -121,61;

МС (ES+) 619,7 (M+1); (ES-): 617,6 (M-1).



Получение 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (240f).

Стадия 1: получение этил-2-(3-иодо-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетата (240b).

Реакция 3-иодо-5-нитро-1H-индазола (240a) (3 г, 10,38 ммоль) с этил-2-бромацетатом (1,38 мл, 12,46 ммоль), используя гидрид натрия (0,46 г, 11,42 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 1 схемы 57, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (40 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 30%] этил-2-(3-иодо-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетат (240b) (2,52 г, 6,72 ммоль, выход 64,7%) в виде оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,38-8,30 (м, 2H), 7,95 (д, J=9,9 Гц, 1H), 5,56 (с, 2H), 4,16 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ES+): 376,3 (M+1), 398,3 (M+Na).

Стадия 2: получение этил-2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетата (240c).

Реакция этил-2-(3-иодо-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетата (240b) (1,5 г, 4,00 ммоль) в толуоле (40 мл), используя трибутил(1-этоксивинил)станнан (1,62 мл, 4,80 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ по методике, приведенной для стадии 1 и стадии-2 схемы 206, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в ДХМ от 0 до 20%] этил-2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетат (240c) (0,83 г, 2,85 ммоль, выход 71%) в виде темно-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,01 (дд, J=2,3, 0,7 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=9,3, 0,7 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,19 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ES+): 292,3 (M+1), МС (ES-): 326,3 (M+Cl).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (240d).

Реакция этил-2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетата (240c) (0,8 г, 2,75 ммоль) в ТГФ (20 мл), используя раствор гидрата гидроксида лития (0,13 г, 5,49 ммоль) в воде (5 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (240d) (0,71 г, 2,7 ммоль, выход 98%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,52 (с, 1H), 9,00 (дд, J=2,2, 0,6 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=9,4, 0,7 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 2,67 (с, 3H);

МС (ES+): 264,3 (M+1); МС (ES-): 262,2 (M-1).

Стадия 4: получение 2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (240e).

Реакция 2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (240d) (0,65 г, 2,47 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (0,7 г, 2,72 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (240e) (820 мг, 1,63 ммоль, выход 66%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,00 (дд, J=2,3, 0,6 Гц, 1H), 8,49 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,30 (дд, J=9,3, 2,2 Гц, 1H), 7,95 (дд, J=9,3, 0,7 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,09 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,87 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,19-3,07 (м, 1H), 2,67 (с, 3H), 1,09-0,99 (м, 2H), 0,96-0,86 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,56;

МС (ES+): 524,4 (M+Na), МС (ES-): 536,3 (M+Cl).

Стадия 5: получение 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (240f).

К раствору 2-(3-ацетил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (240e) (800 мг, 1,59 ммоль) в ТГФ (20 мл) и MeOH (5 мл) прибавили NH₄Cl

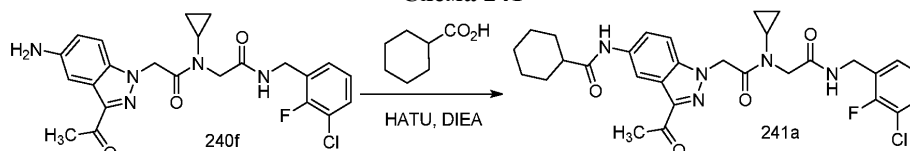
(1,71 г, 31,9 ммоль), цинк (1,04 г, 15,94 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь отфильтровали через слой целита, промыли 20% MeOH в EtOAc (2×8 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме досуха и полученный остаток суспендировали в насыщенном водном растворе хлорида натрия (60 мл) и EtOAc (80 мл). Органический слой отделили, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (240f) (650 мг, 1,378 ммоль, выход 86%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (т, J=5,4 Гц, 1H), 7,53-7,41 (м, 1H), 7,35 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,30-7,07 (м, 3H), 6,81 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,21 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,53 (с, 3H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,93-0,84 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,62;

МС (ES⁺): 472,4 (M+1), 494,4 (M+Na), МС (ES⁻): 506,4 (M+Cl).

Схема 241



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)циклогексанкарбоксамид (241a).

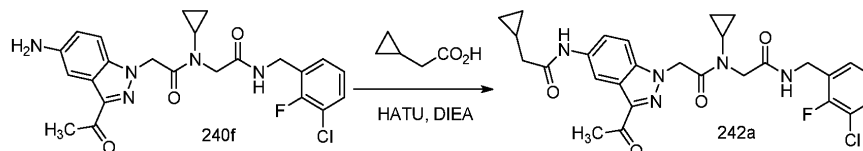
Реакция 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (240f) (100 мг, 0,21 ммоль) с циклогексанкарбоновой кислотой (33 мг, 0,25 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 100%] N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)циклогексанкарбоксамид (241a) (85 мг, 0,15 ммоль, выход 69%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,97 (с, 1H), 8,54-8,51 (м, 1H), 8,48 (т, J=5,9 Гц, 1H), 7,67-7,56 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,27-7,17 (м, 1H), 7,10 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,18-3,04 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,41-2,28 (м, 1H), 1,91-1,58 (м, 6H), 1,52-1,14 (м, 4H), 1,07-0,97 (м, 2H), 0,95-0,84 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,60;

МС (ES⁺): 604,6 (M+Na); МС (ES⁻): 580,5 (M-1), 616,5 (M+Cl).

Схема 242



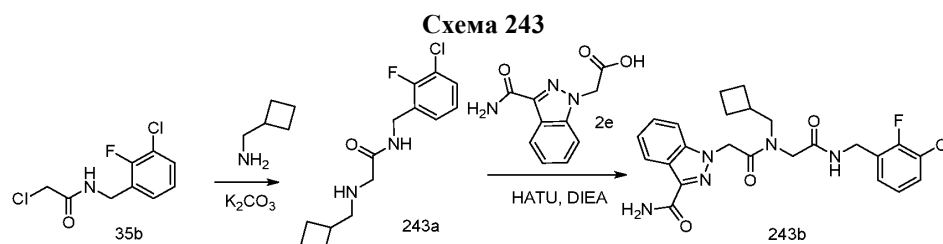
Получение 2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилацетамидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (242a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (240f) (100 мг, 0,21 ммоль) с 2-циклопропилуксусной кислотой (25 мг, 0,25 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 100%] 2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилацетамидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (242a) (80 г, 0,14 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,98 (с, 1H), 8,56-8,43 (м, 2H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,10 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,17-3,05 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 2,23 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,14-0,97 (м, 3H), 0,96-0,85 (м, 2H), 0,55-0,44 (м, 2H), 0,26-0,16 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,60;

МС (ES⁺): 576,6 (M+Na); МС (ES⁻): 588,5 (M+Cl).



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклобутилметил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (243b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((циклобутилметил)амино)ацетамида (243а).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (243 мг, 1,03 ммоль) с циклобутилметанамин гидрохлоридом (250 мг, 2,056 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc/MeOH (9:1) в гексане от 0 до 60%] N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((циклобутилметил)амино)ацетамид (243а) (203 мг, 0,71 ммоль, выход 69%) в виде бесцветного масла, которое было использовано в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺) 285,4 (M+1); (ES⁻) 283,3 (M-1).

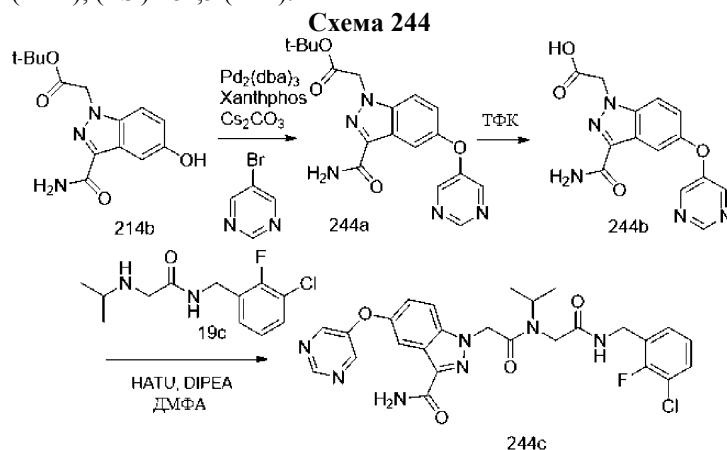
Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклобутилметил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (243b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((циклобутилметил)амино)ацетамида (243а) (109 мг, 0,38 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (92 мг, 0,42 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклобутилметил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (243b) (48 мг, 0,1 ммоль, выход 26%) в виде белого твердого вещества смеси двух ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (т, J=5,7 Гц) и 8,46 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,79-7,65 (м, 1H), 7,58-7,05 (м, 7H), 5,57 и 5,462 (с, 2H), 4,45 (д, J=5,5 Гц) и 4,33 (д, J=5,7 Гц) (2д, 2H), 4,22 и 3,92 (2с, 2H), 3,53 и 3,29 (2д, J=7,2 Гц, 2H), 2,73-2,60 и 2,47-2,32 (м, 1H), 2,07-1,50 (м, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,18, -121,60;

МС (ES⁺) 486,5 (M+1); (ES⁻) 484,5 (M-1).



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (244с).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (229а).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (214b) (164 мг, 0,56 ммоль) с 5-бромпиримидином (107 мг, 0,68 ммоль), используя карбонат цезия (367 мг, 1,13 ммоль), Pd₂(dba)₃ (26 мг, 0,03 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфин) (Xantphos, 33 мг, 0,06 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя метанолом в ДХМ от 0 до 100%] трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-1-ил)ацетат (229а) (39 мг, 0,11 ммоль, выход 19%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

МС (ES⁺): 370,4 (M+1); МС (ES⁻): 368,3 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (244b).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (244а) (39

мг, 0,11 ммоль) с ТФК (0,24 мл, 3,17 ммоль) в ДХМ (10 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (244b) (33 мг, 0,11 ммоль, выход 100%) в виде желтого твердого вещества в форме аддукта ТФК;

МС (ES+): 314,3 (M+1); МС (ES-): 312,3 (M-1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (244с).

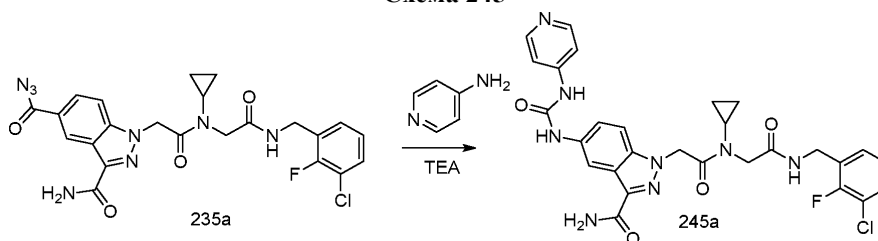
Реакция ТФК аддукта 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (244b) (33 мг, 0,11 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (33 мг, 0,13 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ, от 0 до 100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-илокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (244с) (8 мг, 0,014 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,83 и 10,78 (2с, 1H), 9,57 и 9,56 (2с, 1H), 9,29 и 9,28 (2с, 2H), 8,91 и 8,90 (2с, 1H), 8,85 (т, J=5,8 Гц) и 8,40 (т, J=5,9 Гц) (2т, 1H), 7,60-6,94 (м, 6H), 5,62 и 5,50 (2с, 2H), 4,63-3,78 (м, 5H), 1,23 (д, J=6,1 Гц) и 0,99 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,20, -121,69;

МС (ES+): 554,5 (M+1), 576,5 (M+Na); МС (ES-): 552,5 (M-1), 588,5 (M+Cl).

Схема 245



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиридин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (245а).

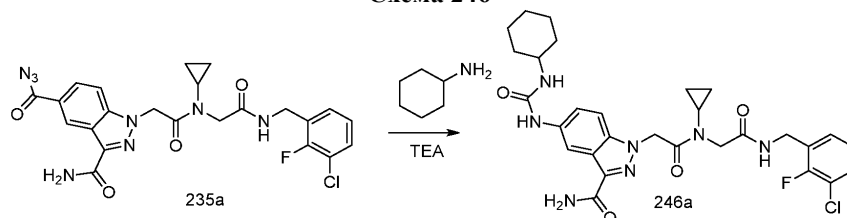
Соединение 245а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилзида (235а) (300 мг, 0,29 ммоль) и пиридин-4-амина (53,6 мг, 0,569 ммоль), используя ТЕА (0,16 мл, 1,14 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] и преп-ВЭЖХ [элюируя CH₃CN в воде (содержит 0,1% ТФК) от 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиридин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (245а) (9 мг, 0,015 ммоль, выход 5%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,75 (с, 1H), 9,87 (с, 1H), 8,60 (д, J=6,8 Гц, 2H), 8,51 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,44 (д, J=1,9 Гц, 1H), 7,94 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,73-7,68 (м, 1H), 7,62 (д, J=9, 0 Гц, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,40-7,31 (м, 1H), 7,30-7,19 (м, 1H), 7,18-7,06 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,33 (д, J=5, 7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,13-2,97 (м, 1H), 1,08-0,95 (м, 2H), 0,95-0,82 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,66 (пик ТФК), -121,58;

МС (ES+): 593,5 (M+1).

Схема 246



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-циклогексилуреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (246а).

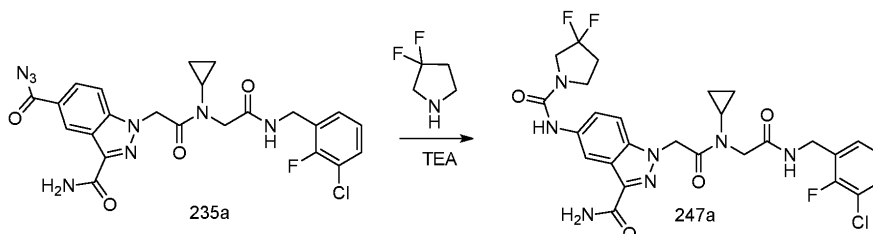
Соединение 246а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилзида (235а) (300 мг, 0,29 ммоль) и циклогексанамина (57 мг, 0,57 ммоль), используя ТЕА (0,16 мл, 1,14 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-циклогексилуреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (246а) (15 мг, 0,025 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (т, $J=6$, 0 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,24-8,12 (м, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,55-7,37 (м, 3H), 7,30 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,12 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,99 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,58-3,42 (м, 1H), 3,14-2,97 (м, 1H), 1,93-1,75 (м, 2H), 1,75-1,61 (м, 2H), 1,61-1,44 (м, 1H), 1,36-1,13 (м, 5H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,95-0,84 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES⁺): 598,6 (M+1).

Схема 247



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпирролидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (247a).

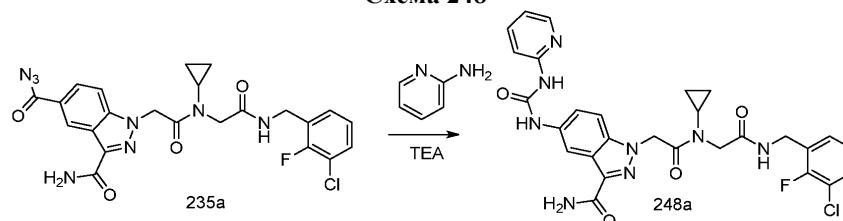
Соединение 247a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (300 мг, 0,29 ммоль) и 3,3-дифторпирролидин гидрохлорида (102 мг, 0,712 ммоль), используя TEA (0,16 мл, 1,14 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпирролидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (247a) (26 мг, 0,043 ммоль, выход 15%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,58-8,45 (м, 2H), 8,25-8,20 (м, 1H), 7,69-7,63 (м, 1H), 7,61 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 7,56-7,42 (м, 2H), 7,36-7,30 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,13 (тд, $J=7,8$, 1,0 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,84 (т, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,65 (т, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,14-2,96 (м, 1H), 2,49-2,38 (м, 2H), 1,06-0,96 (м, 2H), 0,93-0,83 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -100,42, -121,60;

МС (ES⁺) 606,5 (M+1).

Схема 248



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиридин-2-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (248a).

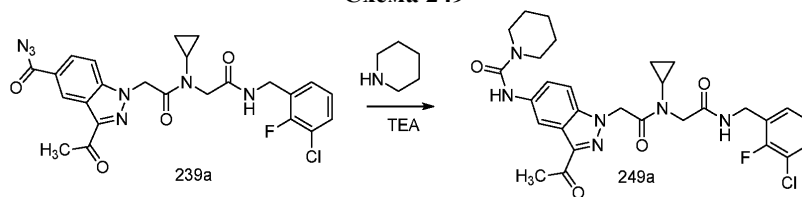
Соединение 248a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (286 мг, 0,27 ммоль) и пиридин-2-амина (51 мг, 0,54 ммоль), используя TEA (0,15 мл, 1,11 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиридин-2-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (248a) (11 мг, 0,02 ммоль, выход 7%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,61 (с, 1H), 9,45 (с, 1H), 8,51 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,40 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,34-8,24 (м, 1H), 7,80-7,71 (м, 1H), 7,70-7,64 (м, 1H), 7,60 (д, $J=9$, 0 Гц, 1H), 7,55-7,42 (м, 3H), 7,36 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 7,05-6,97 (м, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,13-2,97 (м, 1H), 1,05-0,97 (м, 2H), 0,96-0,83 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,58;

МС (ES⁺); 593,5 (M+1); (ES⁻): 591,5 (M-1).

Схема 249



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид (249a).

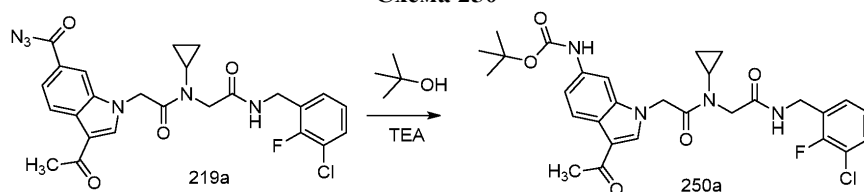
Соединение 249a получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (239a) (300 мг, 0,57 ммоль) и пиперидина (97 мг, 1,14 ммоль), используя TEA (0,32 мл, 2,28 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)пиперидин-1-карбоксамид (249a) (42 мг, 0,07 ммоль, выход 13%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (с, 1H), 8,48 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,25 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,67-7,50 (м, 2H), 7,50-7,40 (м, 1H), 7,28-7,16 (м, 1H), 7,11 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,35 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,56-3,40 (м, 4H), 3,21-3,03 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,66-1,43 (м, 6H), 1,09-0,98 (м, 2H), 0,97-0,80 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,61;

МС (ES+): 583,6 (M+1); (ES-): 581,6 (M-1).

Схема 250



Получение трет-бутил-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-ил)карбамата (250a).

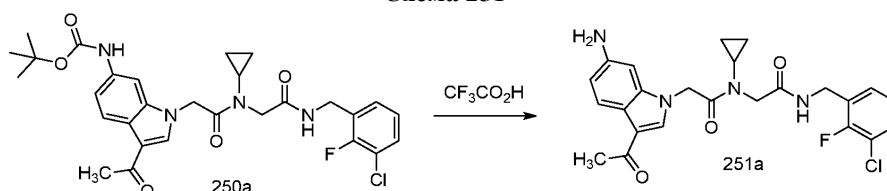
Соединение (250a) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-карбонилазида (219a) (210 мг, 0,4 ммоль) и 2-метилпропан-2-ола (0,23 мл, 2,4 ммоль), используя TEA (0,11 мл, 0,8 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 9:1)] трет-бутил-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-ил)карбамата (250a) (55 мг, 24% за две стадии) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,32 (с, 1H), 8,48 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,99 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51-7,39 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,17-7,05 (м, 1H), 5,35 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,47 (с, 9H), 1,09-0,85 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,67;

МС (ES+): 593,5 и 595,5 (M+Na).

Схема 251



Получение 2-(3-ацетил-6-амино-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (251a).

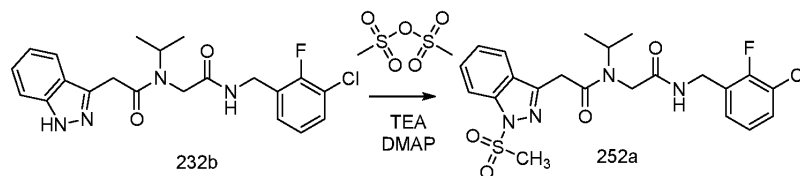
Соединение (251a) получили путем гидролиза Вос-защитной группы трет-бутил-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-6-ил)карбамата (250a) (47 мг, 0,08 ммоль), используя 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,127 мл, 1,646 ммоль) в ДХМ (10 мл). Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/DMA 80 (от 1:0 до 3:1)] 2-(3-ацетил-6-амино-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (251a) (26 мг, 67%) в виде светлоричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,80 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,47 (тд, $J=7,6$, 1,8 Гц, 1H), 7,25 (тд, $J=7,3$, 6,8, 1,8 Гц, 1H), 7,15 (тд, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H), 6,54 (дд, $J=8,4$, 1,9 Гц, 1H), 6,46 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 5,23 (с, 2H), 4,94 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,04-0,88 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,61;

МС (ES+): 493,5 и 495,5 (M+Na); МС (ES-): 505,4 и 507,4 (M+Cl).

Схема 252



Получение N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(1-(метилсульфонил)-1H-индазол-3-ил)ацетамид (252a).

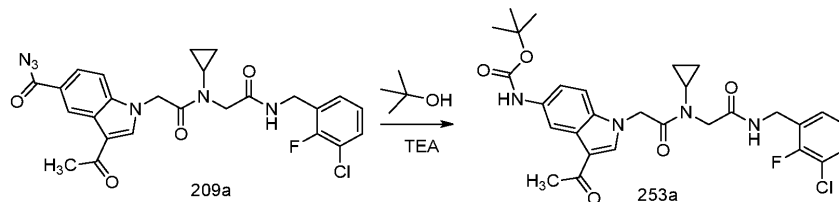
Соединение (252a) получали из N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-2-(1H-индазол-3-ил)-N-изопропилацетамид (232b) (100 мг, 0,24 ммоль), используя метансульфоновый ангидрид (84 мг, 0,48 ммоль), триэтиламин (0,1 мл, 0,72 ммоль), DMAP (6 мг, 0,048 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2,32. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя EtOAc в гексане от 0 до 100%] N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропил-2-(1-(метилсульфонил)-1H-индазол-3-ил)ацетамид (252a) (21 мг, 0,042 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,70 и 8,48 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,74-7,68 и 7,68-7,61 (2м, 1H), 7,53-7,00 (м, 6H), 4,69-4,57 и 4,34-4,24 (2м, 1H), 4,42 и 4,37 (2д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,12 и 4,09 (2с, 2H), 3,91 и 3,81 (2с, 2H), 2,37 (с, 3H), 1,03 и 0,95 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,35 и -121,77;

МС (ES-): 529,5 (M+Cl).

Схема 253



Получение трет-бутил-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)карбамата (253a).

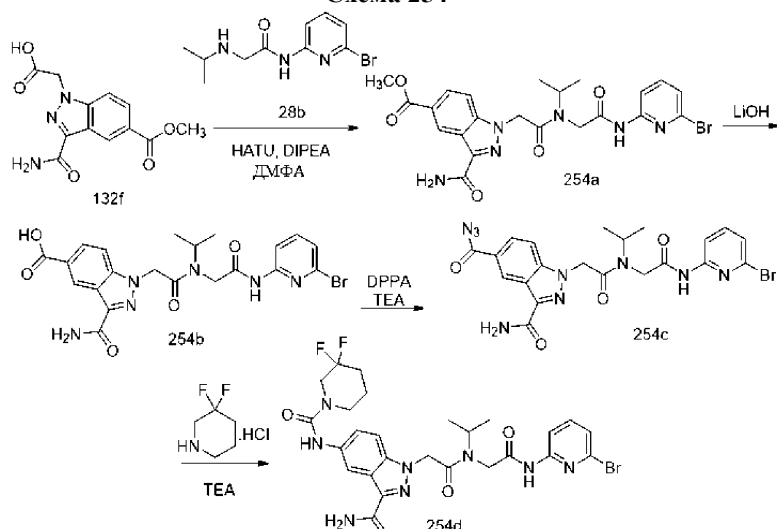
Соединение (253a) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбонилазида (209a) (210 мг, 0,4 ммоль) и 2-метилпропан-2-ола (0,23 мл, 2,4 ммоль), используя TEA (0,11 мл, 0,8 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129 с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] трет-бутил-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)карбамата (253a) (42 мг, 18%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,22 (с, 1H), 8,47 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=1,9$ Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,33-7,18 (м, 3H), 7,11 (тд, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,35 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 1,49 (с, 9H), 1,03-0,81 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,63;

МС (ES+): 593,6 и 595,6 (M+Na); МС (ES-): 569,6 и 571,5 (M-1).

Схема 254



Получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1Н-индазол-3-карбоксамид (254d).

Стадия 1: получение метил-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-карбоксилата (254а).

Реакция ТФК аддукта 2-(3-карбамоил-5-(метоксикарбонил)-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислоты (132f) (719 мг, 1,84 ммоль) с N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (28b) (500 мг, 1,84 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] метил-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-карбоксилат (254а) (865 мг, 1,63 ммоль, выход 89%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 11,21 и 10,82 (2с, 1Н), 8,94-8,84 (м, 1Н), 8,19-7,28 (м, 7Н), 5,70 и 5,52 (2с, 2Н), 4,67-4,54 и 4,37-4,27 (2м, 1Н), 4,43 и 4,03 (с, 1Н), 3,90 (д, $J=3,3$ Гц, 3Н), 1,26 (д, $J=6,4$ Гц) и 1,03 (д, $J=6,8$ Гц) (2д, 6Н);

МС (ES⁺) 533,4 (M+2); 529,4 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты (254b).

Реакция метил-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-карбоксилата (254а) (860 мг, 1,62 ммоль) в MeOH/вода (50 мл) с раствором гидрата гидроксида лития (679 мг, 16,18 ммоль) в воде (10 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-карбоновую кислоту (254b) (736 г, 1,43 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 12,95 (с, 1Н), 11,21 и 10,82 (2с, 1Н), 8,93-8,78 (м, 1Н), 8,26-7,16 (м, 7Н), 5,67 и 5,51 (2с, 2Н), 4,73-4,54 и 4,34-4,25 (2м, 1Н), 4,43 и 4,03 (2с, 2Н), 1,25 (д, $J=6,6$ Гц) и 1,03 (д, $J=6,7$ Гц) (2д, 6Н);

МС (ES⁻) 515,3 (M-1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-карбонилизида (254с).

Соединение 254с получали из 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты (254b) (400 мг, 0,77 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129 с получением продукта (600 мг, выход 143%), который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4: получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1Н-индазол-3-карбоксамид (254d).

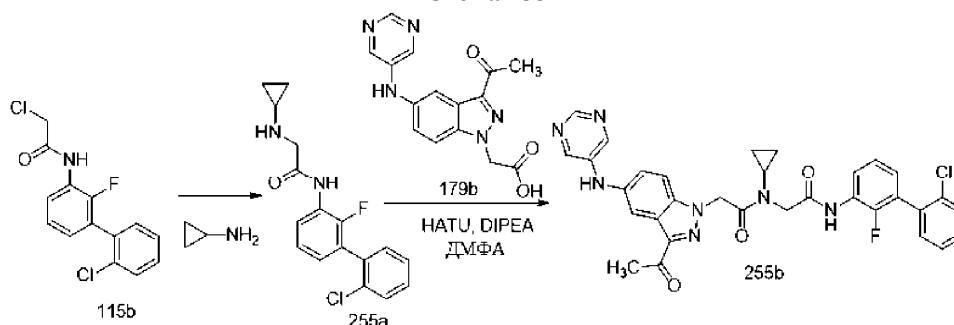
Соединение (254d) получали из 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-карбонилизида (254с) (300 мг, 0,55 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (174 мг, 1,106 ммоль), используя TEA (0,31 мл, 2,2 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129 с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1Н-индазол-3-карбоксамид (254d) (32 мг, 0,05 ммоль, выход 9%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,20 и 10,83 (2с, 1Н), 8,78 (д, $J=5,6$ Гц, 1Н), 8,28-7,95 (м, 2Н), 7,86-7,23 (м, 6Н), 5,57 и 5,41 (2с, 2Н), 4,71-4,52 и 4,38-4,20 (м, 1Н), 4,42 и 4,03 (2с, 2Н), 3,81 (т, $J=11,6$ Гц, 2Н), 3,52 (уш. с., 2Н), 2,16-1,91 (м, 2Н), 1,71 (уш. с., 2Н), 1,24 (д, $J=6,3$ Гц) и 1,03 (д, $J=6,7$ Гц) (2д, 6Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -101,17;

МС (ES+): 635,6 (M+1); (ES-): 633,5 (M-1).

Схема 255



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (255b).

Стадия 1: получение N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (255a).

Соединение (255a) получали из 2-хлор-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (115b) (2 г, 6,71 ммоль) и циклопропиламина (1,18 мл, 16,77 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 115. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 24 г, элюируя EtOAc-Гексан от 10 до 100%] N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамид (255a) (1,8 г, 5,65 ммоль, выход 84%) в виде густого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,73 (с, 1Н), 8,20-8,10 (м, 1Н), 7,64-7,57 (м, 1Н), 7,53-7,38 (м, 3Н), 7,26 (тд, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1Н), 7,11-7,04 (м, 1Н), 3,38 (уш. с., 2Н), 3,11 (уш. с., 1Н), 2,24-2,12 (м, 1Н), 0,43-0,34 (м, 2Н), 0,32-0,23 (м, 2Н);

МС (ES+): 319,4 (M+1), МС (ES-): 353,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (255b).

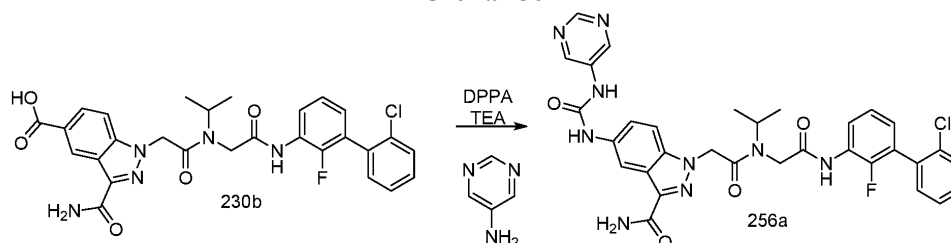
Реакция N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (255a) (70 мг, 0,22 ммоль) с 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислотой (179b) (68 мг, 0,22 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-40%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1Н-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (255b) (90 мг, 0,15 ммоль, выход 67%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,94 (с, 1Н), 8,72 (с, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,55 (с, 2Н), 7,98 (т, $J=7,7$ Гц, 1Н), 7,90 (д, $J=2,1$ Гц, 1Н), 7,69 (д, $J=8,9$ Гц, 1Н), 7,63-7,54 (м, 1Н), 7,52-7,30 (м, 4Н), 7,24 (т, $J=7,9$ Гц, 1Н), 7,14-7,03 (м, 1Н), 5,77 (с, 2Н), 4,24 (с, 2Н), 3,22-3,10 (м, 1Н), 2,60 (с, 3Н), 1,12-1,01 (м, 2Н), 1,00-0,90 (м, 2Н);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,70;

МС (ES+): 612,6 (M+1); МС (ES-): 610,6 (M-1).

Схема 256



Получение 1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиримидин-5-ил)уреидо)-1Н-индазол-3-карбоксамида (256a).

Соединение (256a) получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-карбоновой кислоты (230b) (85 мг, 0,15 ммоль) и пиримидин-5-амина (29 мг, 0,3 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 223, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель, (4 г) элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 50%] 1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(пиримидин-5-ил)уреидо)-1Н-индазол-3-карбоксамида

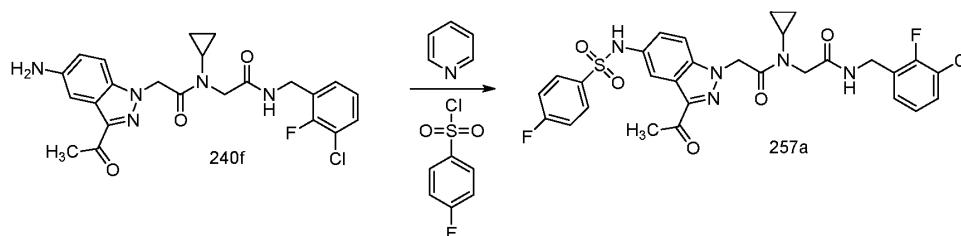
(256a) (27 мг, 0,041 ммоль, выход 27%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (в виде смеси двух ротационных изомеров) δ 10,26 и 9,77 (2с, 1H), 9,15 (с, 1H), 8,99 и 8,97 (2с, 1H), 8,94 и 8,93 (2с, 2H), 8,810 и 8,808 (2с, 1H), 8,35 и 8,32 (2д, $J=1,4$ Гц, 1H), 8,10 и 7,95 (2т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,76-7,00 (м, 10H), 5,61 и 5,47 (2с, 2H), 4,72-4,57 и 4,41-4,26 (2м, 1H), 4,47 и 4,08 (2с, 2H) 1,26 и 1,06 (2д, $J=6,7$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,77 и -126,97;

МС (ES-): 692,5 и 694,5 (M+Cl).

Схема 257



Получение 2-(3-ацетил-5-(4-фторфенилсульфонамидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (257a).

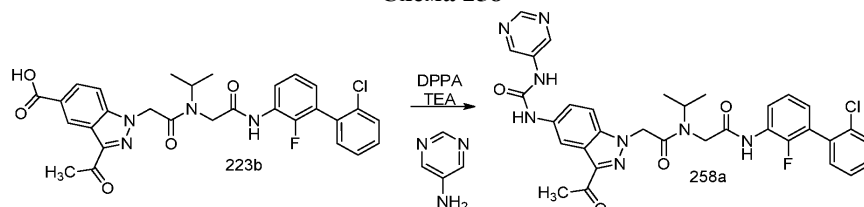
К раствору 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (240f) (8 мг, 0,17 ммоль) в ДХМ (3 мл) прибавили пиридин (0,069 мл, 0,85 ммоль), 4-фторбензол-1-сульфонилхлорид (49 мг, 0,25 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Реакционную смесь погасили метанол (0,5 мл), концентрировали в вакууме досуха и остаток очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 20%] с получением 2-(3-ацетил-5-(4-фторфенилсульфонамидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (257a) (70 мг, 0,11 ммоль, выход 66%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,36 (с, 1H), 8,46 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,90-7,85 (м, 1H), 7,82-7,74 (м, 2H), 7,58 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,52-7,31 (м, 3H), 7,27-7,16 (м, 2H), 7,14-7,02 (м, 1H), 5,69 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,96 (с, 2H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,56 (с, 3H), 1,07-0,95 (м, 2H), 0,94-0,82 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -105,97, -121,58;

МС (ES+): 630,5 (M+1), 652,6 (M+Na); МС (ES-): 628,5 (M-1), 664,5 (M+Cl).

Схема 258



Получение 2-(3-ацетил-5-(3-(пиридин-5-ил)уреидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (258a).

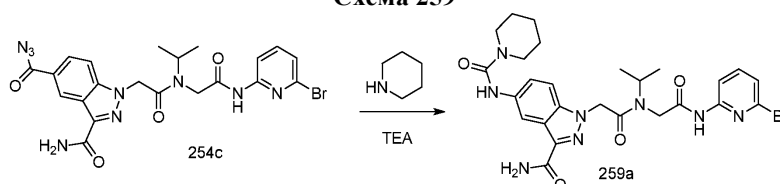
Соединение (256a) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (223b) (110 мг, 0,2 ммоль) и пиридин-5-амина (37 мг, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 223, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель, (4 г) элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(3-(пиридин-5-ил)уреидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (258a) (26 мг, 0,04 ммоль, выход 20%) в виде белого твердого вещества смеси ротационных изомеров;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,27 и 9,76 (2с, 1H), 9,23 (с, 1H), 9,02 и 9,01 (2с, 1H), 8,94 (с, 2H), 8,82 (с, 1H), 8,41 и 8,37 (2с, 1H), 8,12 и 7,96 (2т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,71-6,99 (м, 8H), 5,72 и 5,55 (2с, 2H), 4,72-4,57 и 4,41-4,26 (2м, 1H), 4,47 и 4,09 (2с, 2H), 2,61 и 2,60 (2с, 3H), 1,28 и 1,07 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,85 и -126,99;

МС (ES+): 657,5 (M+1), МС (ES-): 655,5 (M-1), 691,5 (M+Cl).

Схема 259



Получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-

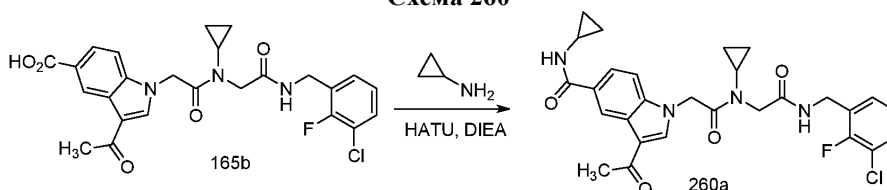
(пиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (259a).

Соединение (259a) получали из 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-карбонилазида (254с) (300 мг, 0,55 ммоль) и пиперидина (94 мг, 1,11 ммоль), используя ТЕА (0,31 мл, 2,2 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (259a) (61 мг, 0,1 ммоль, выход 18%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,20 и 10,82 (2с, 1H), 8,57 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,24-7,94 (м, 2H), 7,86-7,27 (м, 6H), 5,56 и 5,40 (2с, 2H), 4,66-4,52 и 4,35-4,26 (2м, 1H), 4,42 и 4,02 (2с, 2H), 3,52-3,38 (м, 4H), 1,62-1,46 (м, 6H), 1,23 (д, J=6,4 Гц) и 1,03 (д, J=6,7 Гц) (2д, 6H);

МС (ES+): 599,6 (M+1); (ES-): 597,5 (M-1).

Схема 260



Получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропил-1H-индол-5-карбоксамид (260a).

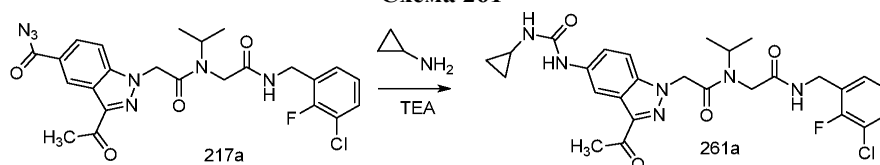
Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-карбоновой кислоты (165b) (50 мг, 0,1 ммоль) с циклопропанамин (10,40 мкл, 0,150 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (8 г), элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропил-1H-индол-5-карбоксамид (260a) (30 мг, 56%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,67-8,64 (м, 1H), 8,50-8,41 (м, 2H), 8,35 (с, 1H), 7,67 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,09 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 5,47 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,17-3,03 (м, 1H), 2,96-2,79 (м, 1H), 2,45 (с, 3H), 1,05-0,82 (м, 4H), 0,75-0,55 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,59;

МС (ES+): 539,5 и 541,5 (M+1).

Схема 261



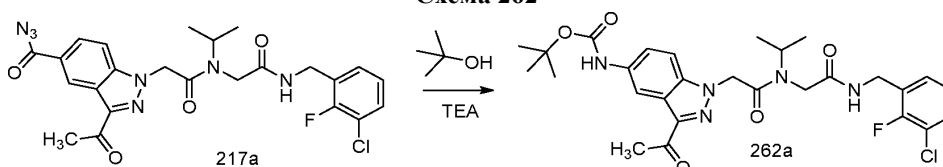
Получение 2-(3-ацетил-5-(3-циклопропилуреидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (261a).

Соединение (261a) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (217a) (105 мг, 0,2 ммоль) и циклопропанамин (0,028 мл, 0,4 ммоль), используя ТЕА (0,055 мл, 0,4 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (8 г), элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 2-(3-ацетил-5-(3-циклопропилуреидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (261a) (16 мг, 14%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (т, J=5,9 Гц) и 8,39-8,09 (м) (2H), 8,60 и 8,58 (2с, 1H), 7,58-6,94 (м, 5H), 6,49-6,30 (м, 1H), 5,63 и 5,46 (2с, 2H), 4,64-4,50 и 4,29-4,20 (2м, 1H), 4,46 (д, J=5,5 Гц) и 4,32 (д, J=6, 0 Гц (2д, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 2,58 и 2,41 (2с, 3H), 1,23 (д, J=6,5 Гц) и 0,99 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H), 0,71-0,55 (м, 2H), 0,49-0,34 (м, 2H);

МС (ES-): 591,5 и 593,5 (M+Cl).

Схема 262



Получение трет-бутил-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)-

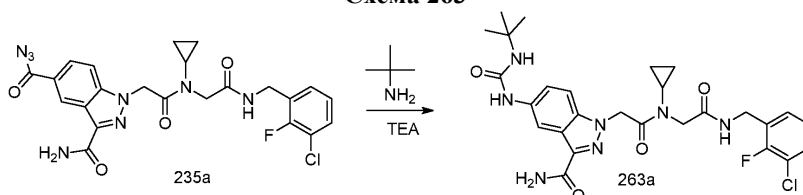
амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамата (262a).

Соединение (262a) получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (217a) (105 мг, 0,2 ммоль) и 2-метилпропан-2-ола (0,114 мл, 1,19 ммоль), используя ТЕА (0,055 мл, 0,4 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] трет-бутил-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамата (262a) (8 мг, 7%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком как смеси ротационных изомеров;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,47 (с, 1H), 8,83 и 8,35 (2т, 1H), 8,42 (с, 1H), 7,58-6,67 (м, 5H), 5,63 и 5,46 (2с, 2H), 4,62-4,22 (м, 3H), 4,16 и 3,84 (2с, 2H), 2,58 и 2,53 (2с, 3H), 1,50 и 1,49 (2с, 9H), 1,23 и 0,99 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ES-): 608,6 и 610,6 (M+Cl).

Схема 263



Получение 5-(3-трет-бутилуридо)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (263a).

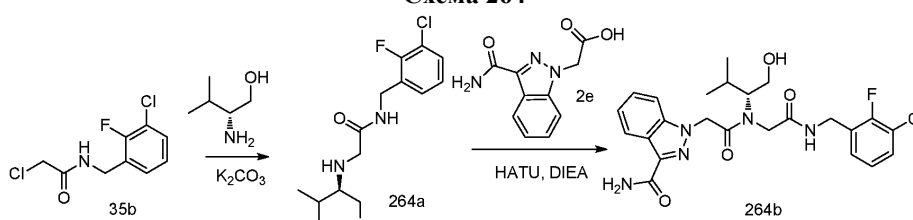
Соединение 263a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (300 мг, 0,29 ммоль) и 3,3-дифторпирролидин гидрохлорида (102 мг, 0,712 ммоль), используя ТЕА (0,16 мл, 1,14 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 5-(3-трет-бутилуридо)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (263a) (30 мг, 0,052 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,23-8,18 (м, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,51-7,41 (м, 2H), 7,33 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,17-7,07 (м, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,14-2,97 (м, 1H), 1,31 (с, 9H), 1,02-0,95 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,59;

МС (ES-) 570,4 (M-1).

Схема 264



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (264b).

Стадия 1: получение (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)ацетамида (264a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,12 ммоль) с (R)-2-амино-3-метилбутан-1-олом (437 мг, 4,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидрокси-3-метилбутан-2-иламино)ацетамид (264a) (641 мг, 2,12 ммоль, выход 100%), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 303,4 (M+1), 325,4 (M+Na); МС (ES-): 337,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (264b).

Реакция (R)-N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((1-гидрокси-3-метилбутан-2-иламино)ацетамида (264a) (360 мг, 1,19 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (261 мг, 1,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 50%] (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидрокси-3-метилбутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-

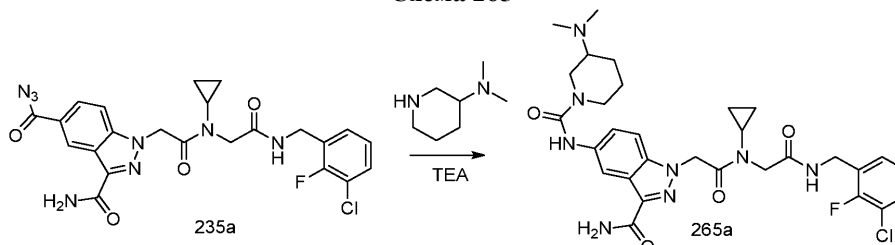
карбоксамид (264b) (0,016 г, 0,032 ммоль, выход 3%) в виде белого твердого вещества в форме смеси ротационных изомеров.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,95 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,82 (т, $J=5,8$ Гц) (2т, 1H), 8,27-8,12 (м, 1H), 7,79 и 7,71 (2с, 1H), 7,67-6,85 (м, 7H), 5,75 (уш. с., 1H, обменивающийся с D_2O), 5,70-5,39 (м, 2H), 4,59-3,37 (м, 7H), 1,92-1,65 (м, 1H), 1,00 (д, $J=6,4$ Гц) и 0,94 (д, $J=6,5$ Гц) и 0,87 (д, $J=6,5$ Гц) и 0,76 (д, $J=6,6$ Гц) (4д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,32, -121,55;

МС (ES+): 504,5 (M+1), 526,5 (M+Na); МС (ES-): 502,5 (M-1).

Схема 265



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(диметиламино)пиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (265a).

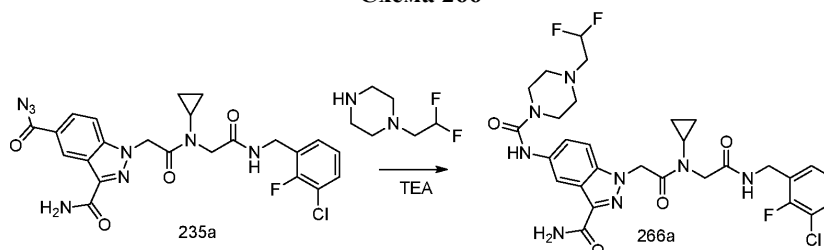
Соединение 265a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (400 мг, 0,38 ммоль) и N,N-диметилпиперидин-3-амина (97 мг, 0,76 ммоль), используя TEA (0,21 мл, 1,52 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [C_{18} колонка, элюируя CH_3CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(диметиламино)пиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (265a) (32 мг, 0,051 ммоль, выход 13%) белое твердое вещество в виде соли ТФК;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,60-9,46 (м, 1H), 8,77 (с, 1H), 8,50 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,25-8,18 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,56-7,50 (м, 2H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,32 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,19-7,08 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,24 (д, $J=13,0$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,94-3,88 (м, 1H), 3,33-3,22 (м, 1H), 3,10-2,97 (м, 2H), 2,86 и 2,85 и 2,82 и 2,81 (4с, 6H), 2,13-2,03 (м, 1H), 1,86-1,65 (м, 2H), 1,61-1,39 (м, 1H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -73,92 (пик ТФК), -121,58;

МС (ES+): 627,5 (M+1).

Схема 266



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (266a).

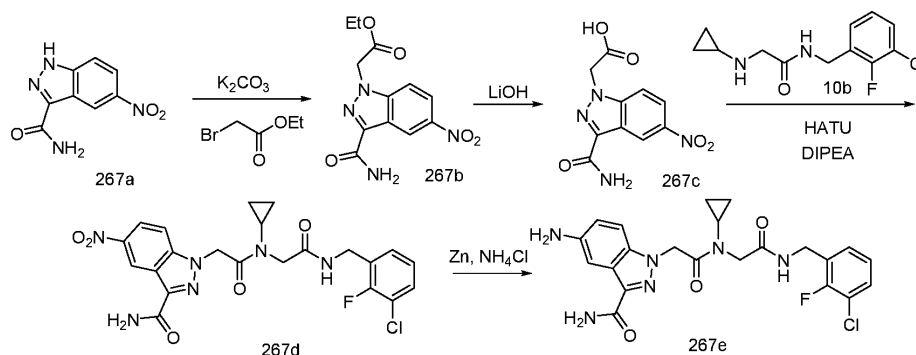
Соединение 266a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (400 мг, 0,38 ммоль) и 1-(2,2-дифторэтил)пиперазин гидрохлорида (163 мг, 0,87 ммоль), используя TEA (0,24 мл, 1,75 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [C_{18} колонка, элюируя CH_3CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-(2,2-дифторэтил)пиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (266a) (32 мг, 0,042 ммоль, выход 10%) белое твердое вещество в виде соли ТФК;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (с, 1H), 8,50 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,58-7,43 (м, 3H), 7,36-7,29 (м, 1H), 7,28-7,20 (м, 1H), 7,19-7,07 (м, 2H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,78-2,71 (м, 12H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,95-0,86 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -74,40 (пик ТФК), -119,35, -121,59;

МС (ES+) 649,5 (M+1).

Схема 267



Получение 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (267е).

Стадия 1: получение этил-2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетата (267b).

Соединение 267b получали из 5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамида (267a) (1,85 г, 8,97 ммоль, полученный по методу, приведенному Ochs, Raymond S. и Talele, Tanaji T; в опубликованной заявке на патент США 20120130078), и этил-2-бромацетата (1,985 мл, 17,95 ммоль), с использованием карбоната калия (2,480 г, 17,95 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56. Это дало после обработки реакционной смеси этил-2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетат (267b) (2 г, 6,84 ммоль, выход 76%) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,06 (дд, $J=2,3$, 0,7 Гц, 1H), 8,33 (дд, $J=9,3$, 2,3 Гц, 1H), 8,09-7,97 (м, 2H), 7,73 (с, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,18 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 1,21 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ES+) 293,4 (M+1), МС (ES-): 327,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (267с).

Соединение 267с получали из этил-2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетата (267b) (2 г, 6,84 ммоль), используя раствор LiOH (0,49 г, 20,53 ммоль) в воде (10 мл) в качестве основания, по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (267с) (1,6 г, 6,06 ммоль, выход 88%) в виде белого твердого вещества;

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 13,48 (с, 1H), 9,05 (дд, $J=2,3$, 0,7 Гц, 1H), 8,32 (дд, $J=9,3$, 2,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 8,01 (дд, $J=9,3$, 0,7 Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 5,48 (с, 2H);

МС (ES-): 263,2 (M-1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамида (267d).

Соединение 267d получали из 2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (267с) (800 мг, 3,03 ммоль) и N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (933 мг, 3,63 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и растирания с этилацетат/смесь гексанов (20 мл, 1:1) 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (267d) (1,3 г, 2,59 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,05 (дд, $J=2,3$, 0,6 Гц, 1H), 8,52 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,27 (дд, $J=9,3$, 2,3 Гц, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,91 (дд, $J=9,3$, 0,7 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,14-3,01 (м, 1H), 1,05-0,96 (м, 2H), 0,96-0,87 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -121,55;

МС (ES+): 525,5 (M+Na), МС (ES-): 537,4 (M+Cl).

Стадия 4: получение 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (267е).

К раствору 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамида (267d) (1,2 г, 2,39 ммоль) в ТГФ/метанол (80 мл, 1:1) прибавили хлорид аммония (2,55 г, 47,7 ммоль), цинк (1,56 г, 23,86 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Смесь отфильтровали через слой целита, слой промыли 20% метанолом в EtOAc (2×10 мл) и частично концентрировали в вакууме. Полученный остаток разделили между насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл) и EtOAc (80 мл). Органический слой отделили, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ, от 0 до 25%] с получением 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (267е) (1,05 г, 2,22 ммоль, выход 93%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

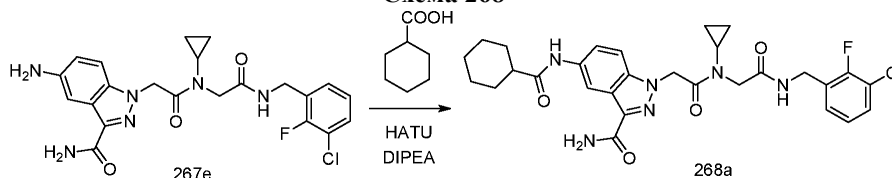
1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8,49 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,35-7,07 (м, 5H), 6,79 (дд,

$J=8,9, 2,1$ Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 5,04 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,09-2,98 (м, 1H), 1,02-0,93 (м, 2H), 0,93-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,61;

МС (ES+): 473,5 (M+1), 495,4 (M+Na); МС (ES-): 507,4 (M+Cl).

Схема 268



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(циклогексанкарбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (268a).

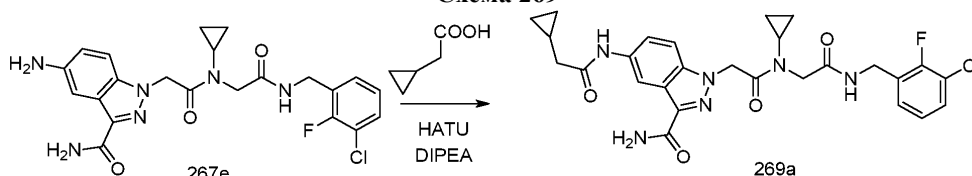
Соединение 268a получали из 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (120 мг, 0,25 ммоль) и циклогексанкарбоновой кислоты (33 мг, 0,25 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(циклогексанкарбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (268a) (70 мг, 0,12 ммоль, выход 47%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (с, 1H), 8,50 (т, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,71-7,51 (м, 3H), 7,46 (тд, $J=7,6, 1,7$ Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,12 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,34 (т, $J=11,4$ Гц, 1H), 1,91-1,11 (м, 10H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 584,5 (M+1), МС (ES-): 617,5 (M+Cl).

Схема 269



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-циклопропилацетамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (269a).

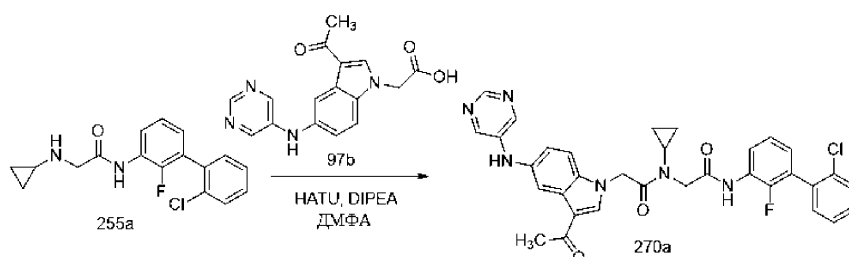
Соединение 269a получали из 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (120 мг, 0,25 ммоль) и 2-циклопропилацетамидо-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (120 мг, 0,25 ммоль) и 2-циклопропилацетамидо-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (120 мг, 0,25 ммоль) и 2-циклопропилацетамидо-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (120 мг, 0,25 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-циклопропилацетамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (269a) (95 мг, 0,17 ммоль, выход 68%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,92 (с, 1H), 8,50 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,44 (д, $J=1,8$ Гц, 1H), 7,72-7,52 (м, 3H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,28-7,17 (м, 1H), 7,12 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,22 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,15-0,84 (м, 5H), 0,55-0,43 (м, 2H), 0,26-0,16 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 555,5 (M+1), 577,4 (M+Na); МС (ES-): 589,4 (M+Cl).

Схема 270



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (270a).

Соединение 270a получали из N-(2'-(3-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (255a) (80 мг, 0,25 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты

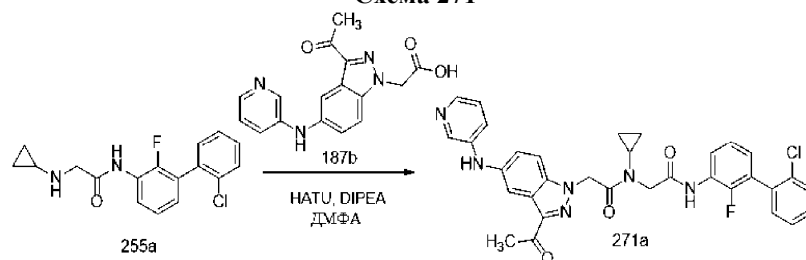
(97b) (78 мг, 0,25 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 40%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (270a) (35 мг, 0,06 ммоль, выход 23%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,47 (с, 2H), 8,28 (с, 1H), 8,06-7,93 (м, 2H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,50-7,36 (м, 4H), 7,24 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,15-7,03 (м, 2H), 5,46 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,20-3,08 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,07-0,99 (м, 2H), 0,99-0,92 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,77;

МС (ES+): 611,6 (M+1); MS(ES-): 645,5 (M+Cl).

Схема 271



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (271a).

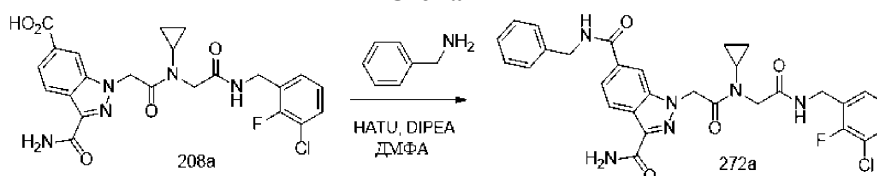
Соединение 271a получали из N-(2'-(хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (255a) (65 мг, 0,2 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (187b) (63 мг, 0,2 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA-80 в ДХМ от 0 до 40%] 2-(3-ацетил-5-(пиридин-3-иламино)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (271a) (40 мг, 0,07 ммоль, выход 32%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,95 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 8,36 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=4,6, 1,4 Гц, 1H), 8,02-7,94 (м, 1H), 7,87 (д, J=2,0 Гц, 1H), 7,65 (д, J=9, 0 Гц, 1H), 7,61-7,56 (м, 1H), 7,51-7,37 (м, 4H), 7,31-7,20 (м, 3H), 7,13-7,02 (м, 1H), 5,76 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,22-3,11 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 1,11-1,00 (м, 2H), 1,00-0,88 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,71;

МС (ES+): 611,6 (M+1), МС (ES-): 645,5 (M+Cl).

Схема 272



Получение N6-бензил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3,6-дикарбоксамида (272a).

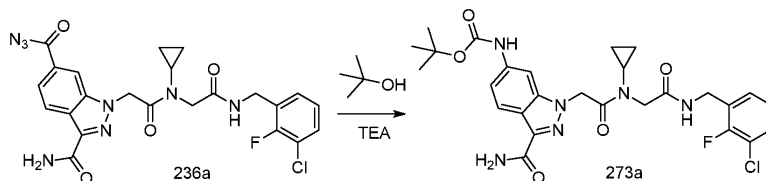
Соединение 272a получали из 3-карбамоил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (208a) (50 мг, 0,1 ммоль) и бензилметанамина (0,016 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (8 г), элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] N6-бензил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3,6-дикарбоксамида (272a) (36 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,14 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,55 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,26-8,19 (м, 2H), 7,83 (с, 1H), 7,79 (дд, J=8,5, 1,4 Гц, 1H), 7,51-7,16 (м, 8H), 7,08 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,52 (д, J=5,9 Гц, 2H), 4,30 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,19-2,98 (м, 1H), 1,06-0,87 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,57;

МС (ES-): 625,5 и 627,6 (M+Cl).

Схема 273



Получение трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-ил)карбамата (273а).

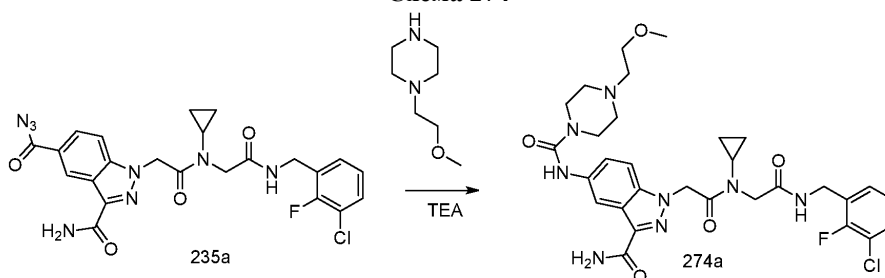
Соединение 273а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбонилазида (236а) (210 мг, 0,4 ммоль) и 2-метилпропан-2-ола (0,23 мл, 2,4 ммоль), используя ТЕА (0,11 мл, 0,8 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-ил)карбамата (273а) (96 мг, 42%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,61 (с, 1H), 8,53 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,99 (дд, $J=8,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,45 (тд, $J=7,5, 1,7$ Гц, 1H), 7,34 (с, 1H), 7,27-7,07 (м, 3H), 5,58 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,16-2,99 (м, 1H), 1,49 (с, 9H), 1,07-0,83 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,65;

МС (ES $^+$): 595,5 и 597,5 (M+Na); МС (ES $^-$): 607,4 и 609,4 (M+Cl).

Схема 274



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (274а).

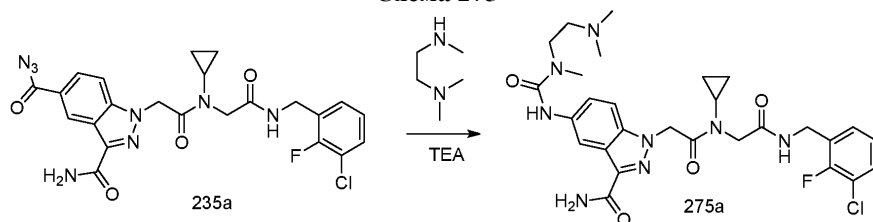
Соединение 274а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235а) (460 мг, 0,44 ммоль) и 1-(2-метоксиэтил)пиперазина (126 мг, 0,87 ммоль), используя ТЕА (0,24 мл, 1,75 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [C_{18} колонка, элюируя CH_3CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (274а) (25 мг, 0,04 ммоль, выход 9%) белое твердое вещество в виде соли ТФК;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,50 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,23-8,12 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58-7,41 (м, 3H), 7,32 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,18-7,07 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,49-3,42 (м, 5H), 3,35 (с, 3H), 3,24 (с, 3H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,47-2,38 (м, 4H), 1,04-0,94 (м, 2H), 0,94-0,81 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -73,44 (пик ТФК), -121,60;

МС (ES $^+$): 643,6 (M+1).

Схема 275



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (275а).

Соединение 275а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-

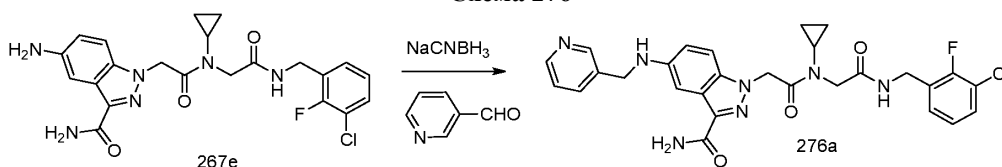
оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (500 мг, 0,47 ммоль) и N1,N1,N2-триметилэтан-1,2-диамина (97 мг, 0,95 ммоль), используя ТЕА (0,27 мл, 1,9 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [C₁₈ колонка, элюируя CH₃CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-(2-(диметиламино)этил)-3-метилуреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (275a) (22 мг, 0,04 ммоль, выход 8%) в виде белого твердого вещества, как соли ТФК;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,93 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 7,61 (уш. с., 1H), 7,53-7,41 (м, 3H), 7,30 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,41 (т, J=6,3 Гц, 2H), 3,12-3,01 (м, 1H), 2,96 (с, 3H), 2,47-2,41 (м, 2H), 2,23 (с, 6H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,95-0,87 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -73,44 (пик ТФК), -121,61;

МС (ES+): 601,6 (M+1); МС (ES-): 599,5 (M-1).

Схема 276



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-((пиридин-3-илметил)амино)-1H-индазол-3-карбоксамид (276a).

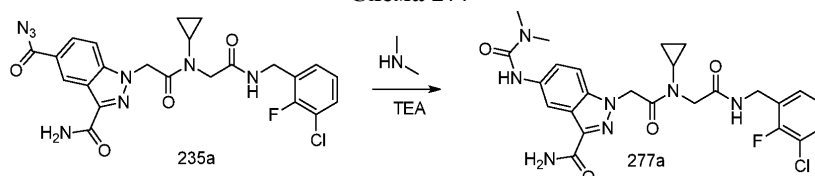
К раствору 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (100 мг, 0,21 ммоль) в ДМФА (2 мл) и уксусной кислоты (1 мл) прибавили никотинальдегид (230 мг, 0,21 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 1 ч. К раствору красного цвета по порциям прибавили цианоборгидрид натрия (130 мг, 0,21 ммоль) и продолжили перемешивание при комн. темп. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (50 мл) и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Органические слои смешали, промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с получением 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-((пиридин-3-илметил)амино)-1H-индазол-3-карбоксамид (276a) (40 мг, 0,07 ммоль, выход 34%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,64 (д, 1H), 8,54-8,43 (м, 2H), 7,90-7,81 (м, 1H), 7,51-7,33 (м, 5H), 7,27-7,06 (м, 4H), 6,93 (дд, J=9,1, 2,2 Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,39-4,28 (м, 4H), 3,97 (с, 2H), 3,10-2,98 (м, 1H), 1,01-0,93 (м, 2H), 0,93-0,84 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,60;

МС (ES+): 564,5 (M+1), 586,5 (M+Na), МС (ES-): 598,4, 600,4 (M+Cl).

Схема 277



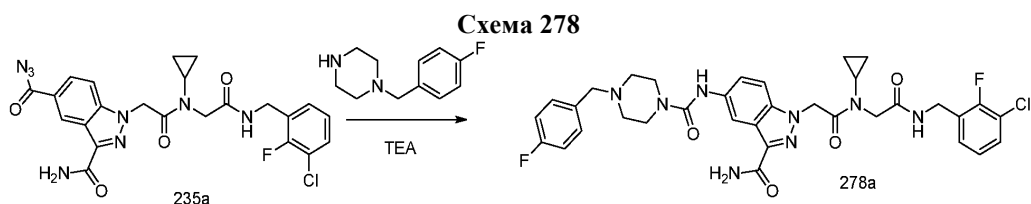
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-диметилуреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (277a).

Соединение 277a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (500 мг, 0,47 ммоль) и диметиламина (2М в ТГФ) (0,47 мл, 0,95 ммоль), используя ТЕА (0,27 мл, 1,9 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [C₁₈ колонка, элюируя CH₃CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-диметилуреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (277a) (26 мг, 0,048 ммоль, выход 11%) в виде белого твердого вещества, как соли ТФК;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,21-8,15 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,60-7,53 (м, 1H), 7,52-7,42 (м, 2H), 7,31 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,10-3,00 (м, 1H), 2,94 (с, 6H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,47 (пик ТФК), -121,61;

МС (ES+) 544,5 (M+1); (ES-) 542,5 (M-1).



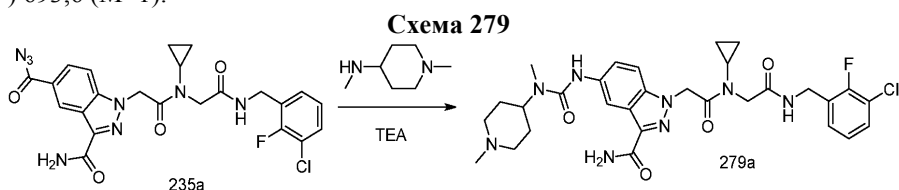
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (278а).

Соединение 278а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235а) (750 мг, 0,71 ммоль) и 1-(4-фторбензил)пиперазина (276 мг, 1,423 ммоль), используя ТЕА (0,4 мл, 2,85 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [C_{18} колонка, элюируя CH_3CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(4-(4-фторбензил)пиперазин-1-карбоксамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (278а) (35 мг, выход 6%) в виде белого твердого вещества, как соли ТФК;

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,13 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,52 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,25-8,12 (м, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,62-7,51 (м, 4H), 7,46 (тд, $J=7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,40-7,30 (м, 3H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 4,36-4,17 (м, 4H), 3,98 (с, 2H), 3,45-2,98 (м, 7H), 1,07-0,96 (м, 2H), 0,96-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -74,05 (пик ТФК), -111,72, -121,59;

МС (ES+) 693,6 (M+1).



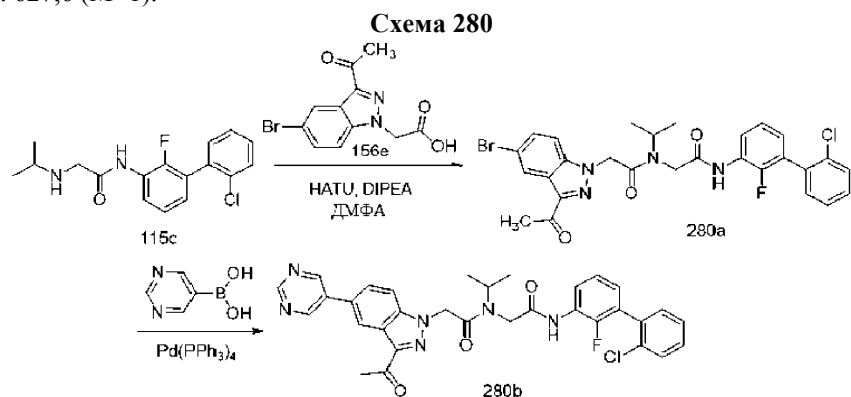
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (279а).

Соединение 279а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235а) (500 мг, 0,47 ммоль) и N,1-диметилпиперидин-4-амина (122 мг, 0,95 ммоль), используя ТЕА (0,13 мл, 0,95 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [C_{18} колонка, элюируя CH_3CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (279а) (68 мг, выход 19%) в виде белого твердого вещества, как соли ТФК;

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ 9,51 (с, 1H), 8,55-8,44 (м, 2H), 8,22-8,16 (м, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,35-7,27 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,36-4,29 (м, 3H), 3,98 (с, 2H), 3,56-3,40 (м, 2H), 3,16-2,98 (м, 3H), 2,84 (с, 3H), 2,79 и 2,78 (2с, 3H), 2,04-1,86 (м, 2H), 1,86-1,74 (м, 2H), 1,02-0,94 (м, 2H), 0,94-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, $DMCO-d_6$) δ -73,93 (пик ТФК), -121,60;

МС (ES+): 627,6 (M+1).



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил])-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (280b).

3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (280b).

Стадия 1: получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (280a).

Соединение 280a получали из N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(изопропиламино)ацетамида (115с) (190 мг, 0,59 ммоль) и 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (156е) (160 мг, 0,54 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (280a) (280 мг, 0,47 ммоль, выход 87%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 10,26 и 9,74 (2с, 1H), 8,11 и 7,94 (2т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,72-7,54 (м, 4H), 7,54-7,36 (м, 3H), 7,36-7,01 (м, 2H), 5,78 и 5,60 (2с, 2H), 4,70-4,55 и 4,38-4,23 (2м, 1H), 4,46 и 4,08 (2с, 2H), 2,62 и 2,61 (2с, 3H), 1,28 и 1,07 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ES-): 635,3, 637,3 (M+Cl).

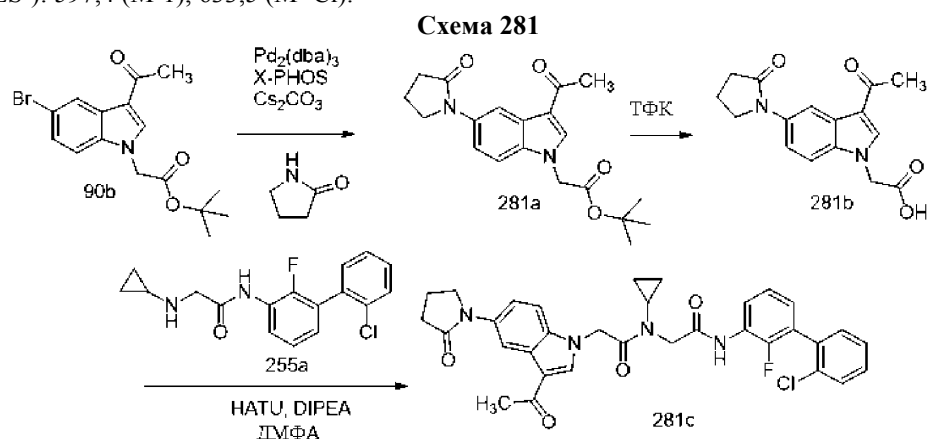
Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (280b).

Соединение 280b получали из 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (280a) (120 мг, 0,20 ммоль) и пиримидин-5-илбороновой кислоты (0,025 г, 0,200 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (280b) (55 мг, 0,09 ммоль, выход 46%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 10,28 и 9,75 (2с, 1H), 9,23 и 9,22 (2с, 1H), 9,19 и 9,17 (2с, 2H), 8,50-8,48 и 8,50-8,43 (2м, 1H), 8,18-7,80 (м, 3H), 7,67-7,00 (м, 6H), 5,83 и 5,64 (2с, 2H), 4,72-4,58 и 4,41-4,28 (2м, 1H), 4,49 и 4,10 (2с, 2H), 2,66 и 2,65 (2с, 3H), 1,30 и 1,08 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -126,91;

МС (ES-): 597,4 (M-1), 633,5 (M+Cl).



Получение 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (281с).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (281a).

Соединение 281a получали из трет-бутил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-индол-1-ил)ацетата (90b) (500 мг, 1,42 ммоль) и пирролидин-2-она (121 мг, 1,42 ммоль), по методике, приведенной на схеме 92. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя метанолом в ДХМ от 0 до 100%] трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетат (281a) (256 мг, 0,72 ммоль, выход 51%) в виде коричневого воскообразного вещества;

МС (ES+): 357,4 (M+1), 379,4 (M+Na); МС (ES-): 391,3 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (281b).

Соединение 281b получали из трет-бутил-2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)ацетата (281a) (256 мг, 0,72 ммоль), используя ТФК (1,66 мл, 21,55 ммоль), по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)уксусную кислоту (281b) (298 мг, 0,72 ммоль, выход 100%) в виде желтое твердое вещество, как соли ТФК;

МС (ES+): 323,4 (M+Na); МС (ES-): 299,3 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((2'-хлор-2-фтор-

[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (281с).

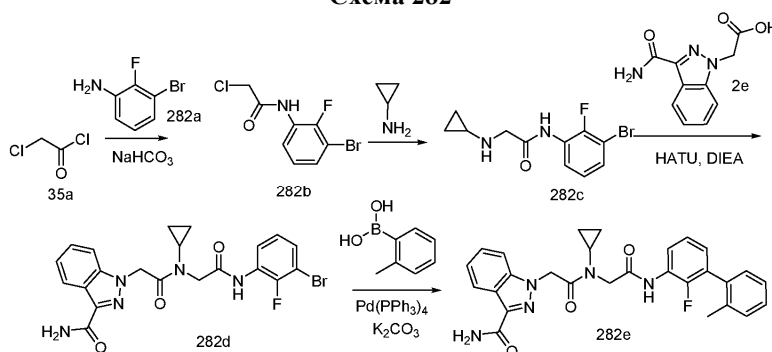
Соединение 281с получали из 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты (281b) (150 мг, 0,36 ммоль) и N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (255a) (138 мг, 0,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [первая колонка: силикагель (24 г), элюируя метанолом в ДХМ 0-20%; вторая колонка: силикагель (24 г), элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов 0-100%]] 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1Н-индол-1-ил)-N-(2'-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (281с) (25 мг, 0,042 ммоль, выход 12%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,94 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,28-8,22 (м, 1H), 8,03-7,96 (м, 1H), 7,65-7,53 (м, 2H), 7,52-7,36 (м, 4H), 7,25 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,12-7,05 (м, 1H), 5,48 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,87 (т, J=7,0 Гц, 2H), 3,20-3,07 (м, 1H), 2,52-2,43 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,17-2,01 (м, 2H), 1,07-0,91 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,79;

МС (ES+): 601,5 (M+1), 623,5 (M+Na); МС (ES-): 599,5 (M-1).

Схема 282



Получение 1-(2-(циклопропил(2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (282е).

Стадия 1: получение N-(3-бром-2-фторфенил)-2-хлорацетамида (282b).

К двухфазному раствору 3-бром-2-фторанилина (282a) (5 г, 26,3 ммоль) в EtOAc (100 мл), насыщенном водном растворе NaHCO₃ (100 мл) прибавили хлорацетилхлорид (35a) (2,11 мл, 26,3 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 ч. Органический слой отделили промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением N-(3-бром-2-фторфенил)-2-хлорацетамида (282b) (7 г, 26,3 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,27 (с, 1H), 7,85 (ддд, J=8,5, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,50 (ддд, J=8,1, 6,4, 1,6 Гц, 1H), 7,16 (тд, J=8,1, 1,4 Гц, 1H), 4,37 (с, 2H);

МС (ES-): 264,1, 266,1 (M-1).

Стадия 2: получение N-(3-бром-2-фторфенил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (282с).

Соединение 282с получали из N-(3-бром-2-фторфенил)-2-хлорацетамида (282b) (5,0 г, 18,76 ммоль) и циклопропиламина (3,31 мл, 46,9 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 35. Это дало после обработки реакционной смеси N-(3-бром-2-фторфенил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (282с) (5,3 г, 18,46 ммоль, выход 98%) в виде густого сиропа, который использовали в таком виде без дополнительной очистки;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,87 (уш. с., 1H), 7,99 (ддд, J=8,2, 7,2, 1,6 Гц, 1H), 7,43 (ддд, J=8,1, 6,5, 1,6 Гц, 1H), 7,14 (тд, J=8,2, 1,5 Гц, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,18 (м, 1H), 0,43-0,35 (м, 2H), 0,35-0,26 (м, 2H).

Стадия 3: получение 1-(2-((3-бром-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (282d).

Соединение 282d получали из 2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислоты (2e) (2,52 г, 11,5 ммоль) и N-(3-бром-2-фторфенил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (282с) (3 г, 10,45 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси 1-(2-((3-бром-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (282d) (4 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде без дополнительной очистки;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,02 (с, 1H), 8,18 (дт, J=8,2, 1,0 Гц, 1H), 7,89-7,80 (м, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,66 (дт, J=8,6, 0,9 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 3H), 7,30-7,22 (м, 1H), 7,12 (тд, J=8,2, 1,4 Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 4,22 (с, 2H), 3,18-3,05 (м, 1H), 1,08-0,99 (м, 2H), 0,99-0,92 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -118,11;

МС (ES+) 488,4, 490,4 (M+1), 510,3, 512,3 (M+Na), МС (ES-): 522,3, 524,3 (M+Cl).

Стадия 4: получение 1-(2-(циклопропил(2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (282е).

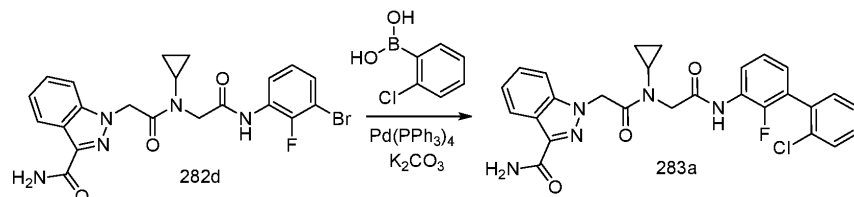
Соединение 282e получали из 1-(2-((3-бром-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (282d) (150 мг, 0,31 ммоль) и о-толилбороновой кислоты (50 мг, 0,37 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12g), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 20%] 1-(2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (282e) (85 мг, 0,17 ммоль, выход 55%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (с, 1H), 8,18 (дт, J=8,1, 1,1 Гц, 1H), 7,91 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,74 (уш. с., 1H), 7,67 (дт, J=8,6, 1,0 Гц, 1H), 7,48-7,36 (м, 2H), 7,35-7,15 (м, 6H), 7,06-6,99 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,19-3,07 (м, 1H), 2,12 (с, 3H), 1,03 (с, 2H), 1,00-0,91 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -127,47;

МС (ES+) 500,5 (M+1), МС (ES-): 498,5 (M-1), 534,4 (M+Cl).

Схема 283



Получение 1-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (283a).

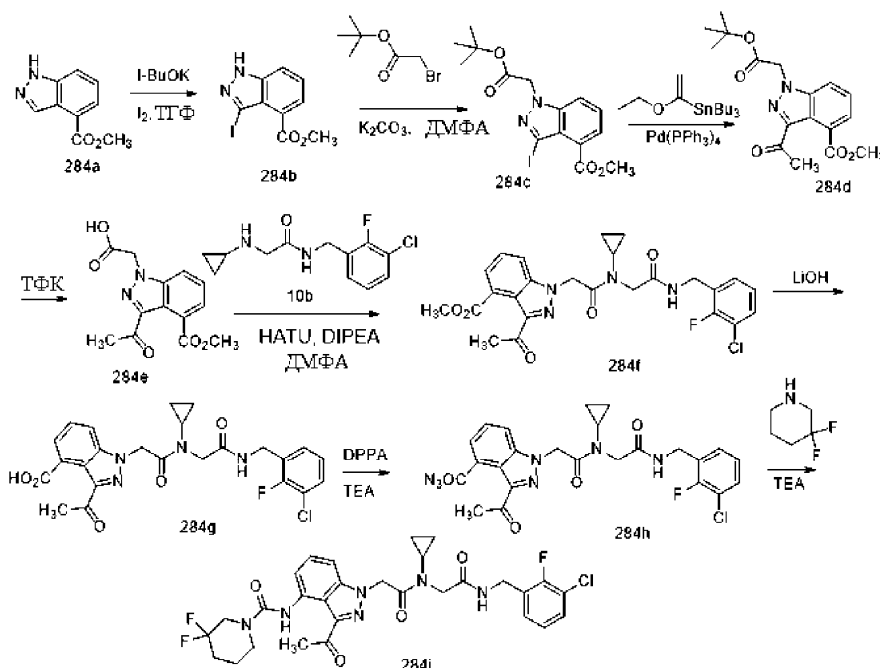
Соединение 283a получали из 1-(2-((3-бром-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (282d) (150 мг, 0,31 ммоль) и 2-хлорфенилбороновой кислоты (62 мг, 0,38 ммоль) по методике, приведенной на схеме 100. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 20%] 1-(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (283a) (95 мг, 0,18 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,95 (с, 1H), 8,18 (дт, J=8,1, 1,0 Гц, 1H), 8,04-7,91 (м, 1H), 7,74 (с, 1H), 7,70-7,63 (м, 1H), 7,62-7,55 (м, 1H), 7,52-7,34 (м, 5H), 7,30-7,19 (м, 2H), 7,12-7,03 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,23 (с, 2H), 3,19-3,06 (м, 1H), 1,07-1,00 (м, 2H), 1,00-0,92 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -126,75;

МС (ES+): 520,4 (M+1), 542,4 (M+Na); МС (ES-): 518,4 (M-1).

Схема 284



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (284i).

Стадия 1: получение метил-3-иодо-1H-индазол-4-карбоксилата (284b).

Соединение 284b получали из метил-1H-индазол-4-карбоксилата (284a) (5 г, 28,4 ммоль) по методи-

ке, приведенной для стадии 1 схемы 132. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель, (40 г) элюируя EtOAc в гексане 0-60%] метил-3-иодо-1H-индазол-4-карбоксилат (284b) (6,6 г, 21,85 ммоль, выход 77%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,89 (с, 1H), 7,87-7,74 (м, 1H), 7,53-7,44 (м, 2H), 4,00 (с, 3H);
МС (ES⁺) 303,2 (M+1); (ES⁻) 301,2 (M-1).

Стадия 2: получение метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-4-карбоксилата (284с).

Соединение 284с получали из метил-3-иодо-1H-индазол-4-карбоксилата (132b) (6,6 г, 21,85 ммоль) и трет-бутил-2-бромацетата (6,39 г, 32,8 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56. Это дало после обработки реакционной смеси и растирания твердого вещества с метанолом (5 мл) метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-4-карбоксилат (284с) (6,6 г, 15,86 ммоль, выход 73%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,92 (дд, J=7,9, 1,5 Гц, 1H), 7,64-7,43 (м, 2H), 5,38 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,41 (с, 9H);

МС (ES⁺) 417,4 (M+1), 439,3 (M+Na).

Стадия 3: получение метил-3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоксилата (284d).

Соединение 284d получали из метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-индазол-4-карбоксилата (284с) (2,05 г, 4,91 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 и стадии-2 схемы 206. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель, (40 г) элюируя EtOAc в гексане 0-50%] метил-3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоксилат (284d) (1,44 г, 4,33 ммоль, выход 88%) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,94 (дд, J=8,4, 0,9 Гц, 1H), 7,62-7,54 (м, 1H), 7,49 (дд, J=7,1, 0,9 Гц, 1H), 5,50 (с, 2H), 3,83 (с, 3H), 2,62 (с, 3H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES⁺) 333,3 (M+1); 355,3 (M+Na); (ES⁻) 331,3 (M-1).

Стадия 4: получение 2-(3-ацетил-4-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (284е).

Соединение 284е получали из метил-3-ацетил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоксилата (284d) (1,44 г, 4,33 ммоль) и ТФК (2,0 мл, 26,0 ммоль), по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-4-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (284е) (1,11 г, 4,02 ммоль, выход 93%) в виде коричневого твердого вещества, которое было использовано в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки. МС (ES⁺) 277,3 (M+1).

Стадия 5: получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоксилата (284f).

Соединение 284f получали из 2-(3-ацетил-4-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (284е) (788 мг, 2,85 ммоль) и N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (769 мг, 3,00 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоксилат (284f) (950 мг, 1,85 ммоль, выход 65%) в виде желтого твердого вещества. МС (ES⁺) 513,5 (M-1).

Стадия 6: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоновой кислоты (284g).

Соединение 284g получали из метил-3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоксилата (284f) (850 мг, 1,651 ммоль) и моногидрата гидроксида лития (416 мг, 9,90 ммоль) в воде (10 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоновую кислоту (284g) (827 мг, 1,65 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества, которое было использовано в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,86-7,78 (м, 1H), 7,53-7,41 (м, 3H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,10 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,19-3,03 (м, 1H), 2,60 (с, 3H), 1,12-0,99 (м, 2H), 0,98-0,83 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,96 (пик ТФК), -121,61;

МС (ES⁺): 501,4 (M+1), (ES⁻): 499,3 (M-1).

Стадия 7: получение 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбонилазида (284h).

Соединение 284h получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоновой кислоты (284g) (320 мг, 0,639 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси

3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбонилазид (284h) (300 мг, 0,57 ммоль, выход 89%), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES-): 560,3 (M+Cl).

Стадия 8: получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (284i).

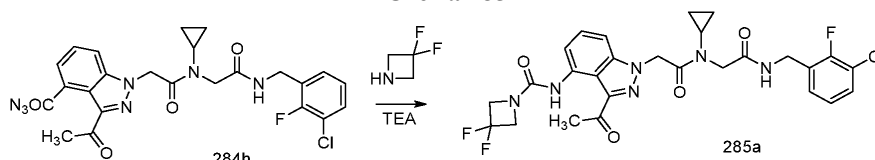
Соединение 284i получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбонилазида (284h) (150 мг, 0,285 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (90 мг, 0,57 ммоль), используя ТЕА (0,16 мл, 1,14 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [первая колонка: силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%, вторая колонка: силикагель (12 г), элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов от 0 до 100%] N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (284i) (20 мг, 0,032 ммоль, выход 11,33%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,84 (с, 1H), 8,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,14-8,02 (м, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,37 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,28-7,17 (м, 2H), 7,15-7,05 (м, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,91 (т, J=12,0 Гц, 2H), 3,72-3,56 (м, 2H), 3,19-3,07 (м, 1H), 2,74 (с, 3H), 2,20-2,02 (м, 2H), 1,86-1,75 (м, 2H), 1,09-0,96 (м, 2H), 0,96-0,82 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -101,19; -121,60;

МС (ES+): 641,5 (M+Na); (ES-): 617,4 (M-1).

Схема 285



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-ил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамида (285a).

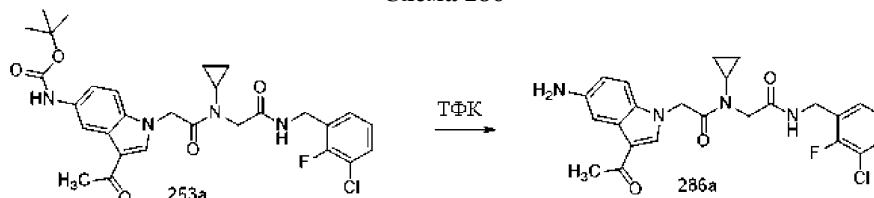
Соединение 285a получали из 3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбонилазида (284h) (150 мг, 0,285 ммоль) и 3,3-дифторазетидин гидрохлорида (73,9 мг, 0,570 ммоль), используя ТЕА (0,16 мл, 1,14 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией два раза [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-ил)-3,3-дифторазетидин-1-карбоксамида (285a) (25 мг, 0,042 ммоль, выход 15%) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,92 (с, 1H), 8,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,11 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,52-7,43 (м, 1H), 7,43-7,33 (м, 1H), 7,31-7,18 (м, 2H), 7,16-7,03 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,54 (т, J=12,6 Гц, 4H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,19-3,06 (м, 1H), 2,73 (с, 3H), 1,09-0,97 (м, 2H), 0,97-0,84 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО) δ -99,58; -121,59;

МС (ES+): 591,5 (M+1); МС (ES-): 589,4 (M-1); 625,5 (M+Cl).

Схема 286



Получение 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (286a).

Соединение 286a получали из трет-бутил-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)карбамата (253a) (20 мг, 0,035 ммоль) и 2,2,2-трифторуксусной кислоты (0,16 мл, 2,1 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя дихлорметан/DMA 80 (от 1:0 до 3:1)] 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (286a) (12 мг, 73%) в виде белого твердого вещества;

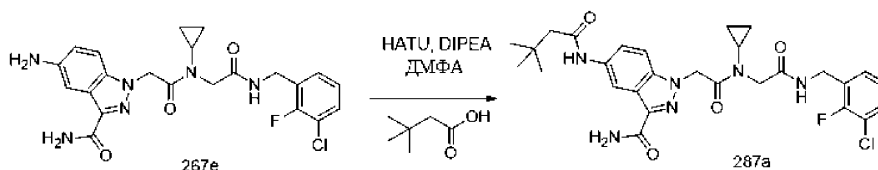
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,50-7,43 (м, 1H), 7,40 (д, J=2,1

Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 2H), 6,54 (дд, J=8,7, 2,2 Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 4,81 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,15-2,96 (м, 1H), 2,35 (с, 3H), 1,04-0,79 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,63;

МС (ES+): 471,4 (M+1); МС (ES-): 505,3 и 507,2 (M+Cl).

Схема 287



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-диметилбутанамидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (287a).

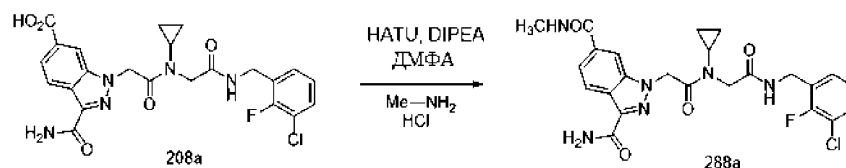
Соединение 287a получали из 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (267e) (50 мг, 0,11 ммоль) и 3,3-диметилбутановой кислоты (0,016 мл, 0,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-диметилбутанамидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (287a) (50 мг, 83%).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,91 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,45-8,44 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64-7,53 (м, 2H), 7,45 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (тд, J=7,2, 6,7, 1,7 Гц, 1H), 7,11 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13-2,97 (м, 1H), 2,20 (с, 2H), 1,04 (с, 9H), 1,02-0,85 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 571,5 (M+1); 593,5 и 595,5 (M+Na).

Схема 288



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N6-метил-1H-индазол-3,6-дикарбоксамида (288a).

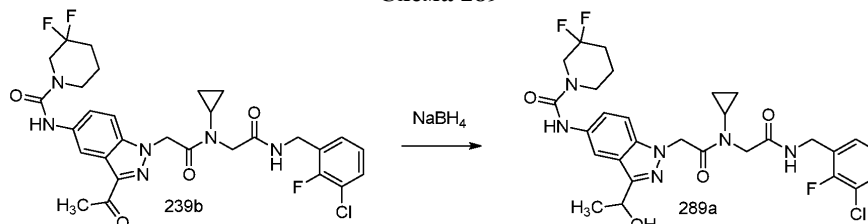
Соединение 288a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (208a) (50 мг, 0,1 ммоль) и метанамин гидрохлорида (10 мг, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-N6-метил-1H-индазол-3, 6-дикарбоксамида (288a) (12 мг, 23%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,50 (д, J=4,6 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,5, 0,8 Гц, 1H), 8,14-8,12 (м, 1H), 7,80 (с, 1H), 7,70 (дд, J=8,6, 1,3 Гц, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,25-7,17 (м, 1H), 7,10-7,04 (м, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,18-3,03 (м, 1H), 2,80 (д, J=4,5 Гц, 3H), 1,09-0,78 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,62;

МС (ES-): 549,3 и 551,5 (M+Cl).

Схема 289



Получение N-(1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (289a).

К суспензии N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамида (239b) (50 мг, 0,08 ммоль) в MeOH (10 мл) прибавили боргидрид натрия (12 мг, 0,32 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной

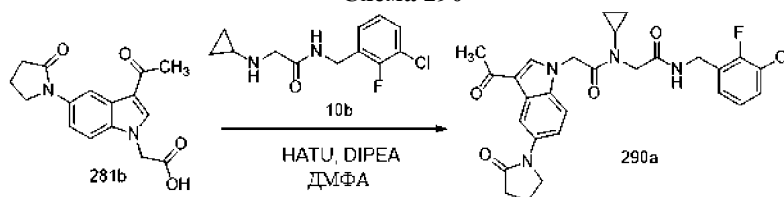
температуре. Смесь экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), органический слой смешали, сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с получением N-(1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-(1-гидроксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (289a) (30 мг, 0,048 ммоль, выход 60%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,45 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,95-7,85 (м, 1H), 7,54-7,42 (м, 1H), 7,42-7,32 (м, 2H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 5,46 (с, 2H), 5,33 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,10-4,96 (м, 1H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,81 (т, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,52 (т, $J=5,3$ Гц, 2H), 3,12-2,97 (м, 1H), 2,17-1,94 (м, 2H), 1,79-1,63 (м, 2H), 1,52 (д, $J=6,5$ Гц, 3H), 1,04-0,93 (м, 2H), 0,93-0,83 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -101,13, -121,65;

МС (ES+): 643,5 (M+Na); (ES-): 619,5 (M-1).

Схема 290



Получение 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетида (290a).

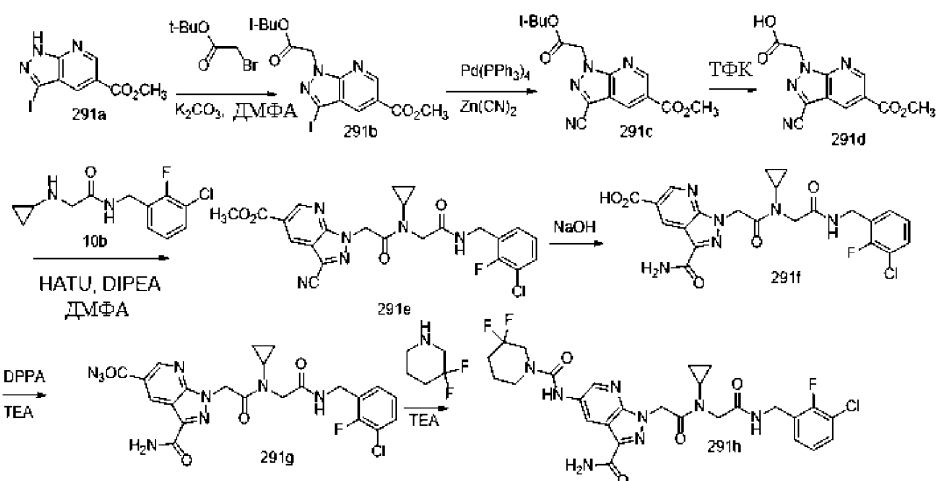
Соединение 290a получали из 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)уксусной кислоты (281b) (138 мг, 0,33 ммоль) и N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетида (10b) (128 мг, 0,5 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов 0-100%]] 2-(3-ацетил-5-(2-оксопирролидин-1-ил)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (290a) (26 мг, 0,05 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,25 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,54 (дд, $J=8,9, 2,1$ Гц, 1H), 7,50-7,39 (м, 2H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,15-7,04 (м, 1H), 5,43 (с, 2H), 4,35 (д, $J=5, 7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,87 (т, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,17-3,00 (м, 1H), 2,54-2,46 (м, 2H), 2,42 (с, 3H), 2,09 (р, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,02-0,85 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,63;

МС (ES+): 539,5 (M+1), 561,5 (M+Na); МС (ES-): 537,4 (M-1); 573,4 (M+Cl).

Схема 291



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-3-карбоксилата (291h).

Стадия 1: получение метил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата (291b).

Соединение 291b получали из метил-3-иодо-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилата (291a) (950 мг, 3,13 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя смесь гексанов/EtOAc (от 1:0 до 2:1)] метил-1-(2-(трет-бутоксид)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-пиразоло[3,4-б]пиридин-5-карбоксилат (291b) (595 мг, выход 46%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,11 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,42 (д, J=2,0 Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 3,93 (с, 3H), 1,40 (с, 9H);

МС (ES+); 440,3 (M+Na).

Стадия 2: получение метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (291c).

Соединение 291c получали из метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-иодо-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (291b) (341 мг, 0,82 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 207. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя смесь гексанов/EtOAc (от 1:0 до 3:1)] метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (291c) (188 мг, выход 73%) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,23 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 3,95 (с, 3H), 1,40 (с, 9H);

МС (ES+); 339,3 (M+Na).

Стадия 3: получение 2-(3-циано-5-(метоксикарбонил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (291d).

Соединение 291d получали из метил-1-(2-(трет-бутокси)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (291c) (293 мг, 0,93 ммоль), по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(3-циано-5-(метоксикарбонил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)уксусную кислоту (291d) в виде коричневой смолы, которую использовали в таком виде без дополнительной очистки.

Стадия 4: получение метил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (291e).

Соединение 291e получали из 2-(3-циано-5-(метоксикарбонил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (291d) (241 мг, 0,93 ммоль) и N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (10b) (285 мг, 1,11 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (24 г), элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] метил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилат (291e) (338 мг, выход 73%) в виде коричневой смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,20 (д, J=1,9 Гц, 1H), 9,01 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,51-7,40 (м, 1H), 7,29-7,06 (м, 2H), 5,86 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,96 (с, 3H), 3,15-3,05 (м, 1H), 1,04-0,86 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,57;

МС (ES+); 499,4 (M+1).

Стадия 5: получение 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (291f).

Соединение 291f получали из метил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-3-циано-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоксилата (291e) (326 мг, 0,65 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 43. Это дало после обработки реакционной смеси 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновую кислоту (291f) (200 мг, выход 61%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,09 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,06 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,51 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,68 (с, 1H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,12 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 5,73 (с, 2H), 4,31 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,16-2,98 (м, 1H), 1,03-0,85 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,56;

МС (ES+); 503,4 (M+1); 525,4 и 527,4 (M+Na).

Стадия 6: получение 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонилазида (291g).

Соединение 291g получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбоновой кислоты (291f) (100 мг, 0,2 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонилазид (291g), который использовали в таком виде без дополнительной очистки.

Стадия 7: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (291h).

Соединение 291h получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонилазида (291g) (105 мг, 0,2 ммоль) и 3,3-дифторпиперидин гидрохлорида (63 мг, 0,4 ммоль), используя ТЕА (0,11 мл, 0,8 ммоль)

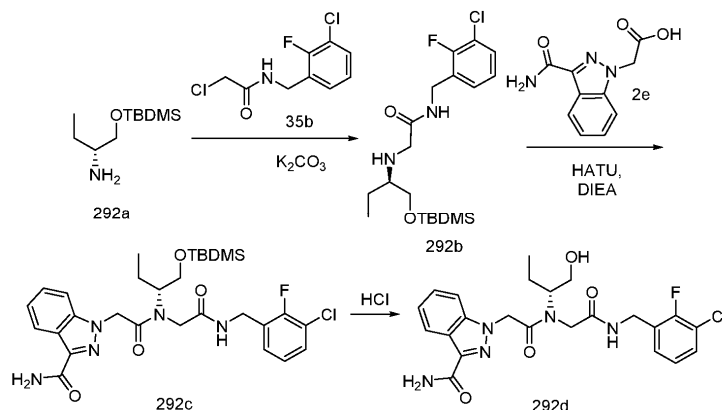
в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129 с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (8 г), элюируя ДХМ в метаноле (от 1:0 до 9:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамид (291h) (15 мг, выход 12% за две стадии) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,99 (с, 1H), 8,67 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=2,4$ Гц, 1H), 8,51 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,53-7,41 (м, 2H), 7,28-7,17 (м, 1H), 7,16-7,08 (м, 1H), 5,65 (с, 2H), 4,32 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,84 (т, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,60-3,52 (м, 2H), 3,13-3,00 (м, 1H), 2,19-1,93 (м, 2H), 1,81-1,61 (м, 2H), 1,04-0,75 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -101,19, -121,59;

МС (ES+): 643,5 (M+Na); (ES-): 655,5 и 657,5 (M+Cl).

Схема 292



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (292d).

Стадия 1: получение (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)амино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (292b).

Соединение 292b было получено по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35 из 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (300 мг, 1,27 ммоль) и (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-амина (292a) (284 мг, 1,4 ммоль, полученного по методу, приведенному Gant, Thomas G. и Sarshar, Sepehr в международной публикации PCT 2009032843). Это дало после обработки реакционной смеси (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)амино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамид (292b) в виде бесцветного масла, которое было использовано в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 403,4 (M+1); МС (ES-): 401,4 (M-1), 437,4 (M+Cl).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (292c).

Соединение 292c получали из (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)амино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (292b) (300 мг, 0,74 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (163 мг, 0,74 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя метанолом в ДХМ от 0-20%] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (292c) (171 мг, выход 38%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 604,5 (M+1); 626,5 (M+Na); МС (ES-): 602,5 (M-1).

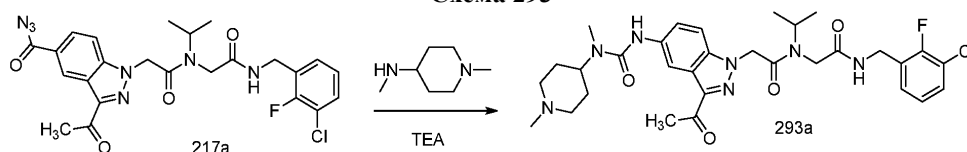
Стадия 3: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (292d).

К перемешиваемому раствору (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (292c) (162 мг, 0,27 ммоль) in MTBE (10 мл) прибавили при комнатной температуре конц. HCl (0,223 мл, 2,68 ммоль) и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме досуха подщелочили насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали этилацетатом (2x50 мл). Органические слои смешали сушили, фильтровали и выпарили досуха. Полученный остаток очищали колоночной флэш-хроматографией [первая колонка, силикагель, (12 г) элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов от 0-100%; вторая колонка, силикагель, (12 г) элюируя метанолом в ДХМ от 0-10%)] с получением (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксибутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (292d) (18 мг, 0,04 ммоль, выход 14%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,92 (т, $J=5,7$ Гц) и 8,72 (т, $J=5,9$ Гц) (2т, 1H), 8,26-8,13 (м, 1H), 7,77 и 7,72 (2с, 1H), 7,56-6,93 (м, 7H), 5,71-3,89 (м) (6H), 4,24 и 3,86 (2с, 2H), 3,65-3,33 (м, 2H), 1,58-1,40 (м, 2H), 0,96 (т, $J=7,3$ Гц) и 0,75 (т, $J=7,3$ Гц) (2т, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,27, -121,59;
 МС (ES+): 490,4, 492,4 (M+1); МС (ES-): 488,4, 490,3 (M-1), 524,4, 526,4 (M+Cl).

Схема 293



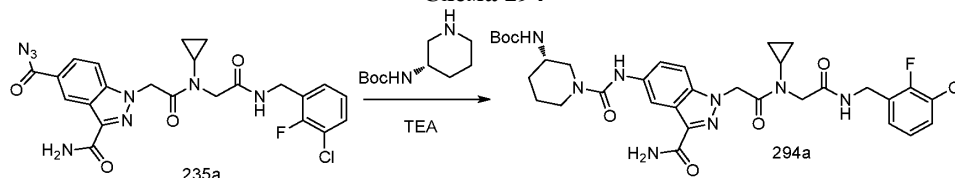
Получение 2-(3-ацетил-5-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (293а).

Соединение 293а получали из 3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (217а) (500 мг, 0,95 ммоль) и N,1-диметилпиперидин-4-амина (243 мг, 1,9 ммоль), используя TEA (0,26 мл, 1,9 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] 2-(3-ацетил-5-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (293а) (38 мг, выход 7%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,83 (т, J=5,7 Гц) и 8,35 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,26-8,20 (м, 1H), 7,64-7,55 (м, 1H), 7,54-7,00 (м, 4H), 5,63 и 5,47 (2с, 2H), 4,62-4,52 и 4,28-4,24 (2м, 1H), 4,47 (д, J=5,6 Гц) и 4,32 (д, J=5,9 Гц) (2д, 2H), 4,17 и 3,85 (2с, 2H), 4,13-3,96 (м, 1H), 2,59 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,87-2,79 и 2,01-1,90 и 1,80-1,64 и 1,56-1,46 (4м, 11H), 1,24 (д, J=6,3 Гц) и 1,00 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,22, -121,78;
 МС (ES+) 628,7 (M+1); (ES-) 626,6 (M-1).

Схема 294



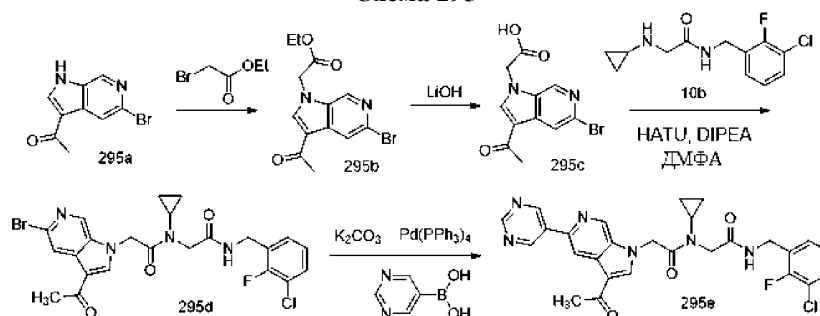
Получение (S)-трет-бутил-(1-((3-карбамоил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамоил)пиперидин-3-ил)карбамата (294а).

Соединение 294а получали из 3-карбамоил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235а) (750 мг, 0,71 ммоль) и (S)-трет-бутил пиперидин-3-илкарбамата (285 мг, 1,423 ммоль), используя TEA (0,2 мл, 1,4 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси, очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] с последующим использованием препаративной ВЭЖХ [C_{18} колонка, элюируя CH_3CN в воде 0-100%] (S)-трет-бутил-(1-((3-карбамоил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамоил)пиперидин-3-ил)карбамат (294а) (86 мг, выход 17%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,20-8,14 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,59-7,42 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,19-7,07 (м, 1H), 6,97-6,85 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,08-3,86 (м, 4H), 3,44-3,24 (м, 3H), 3,11-2,99 (м, 1H), 2,86-2,59 (м, 2H), 1,90-1,77 (м, 1H), 1,77-1,64 (м, 1H), 1,38 (с, 9H), 1,04-0,96 (м, 2H), 0,96-0,83 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -73,73 (пик ТФК), -121,62;
 МС (ES+) 699,7 (M+1); (ES-) 697,7 (M-1).

Схема 295



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-

фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (295e).

Стадия 1: получение этил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетата (295b).

Соединение 295b было получено по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56 из 1-(5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил) этанона (295a) (1,2 г, 5,02 ммоль, полученный по методу, описанному Hünd, George et al. в международной публикации PCT 2014174021). Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30%] этил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетат (295b) (850 мг, выход 52%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,79 (д, J=1,0 Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,18 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,19 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ES+) 325,3, 327,3 (M+1), 347,3, 349,3 (M+Na); МС (ES-): 359,2, 361,2 (M+Cl).

Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (295c).

Соединение 295c получали из этил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетата (295b) (500 мг, 1,54 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)уксусную кислоту (295c) (260 мг, 0,88 ммоль, выход 57%) в виде светло-оранжевого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,42 (с, 1H), 8,79 (д, J=0,9 Гц, 1H), 8,59 (с, 1H), 8,18 (д, J=0,9 Гц, 1H), 5,25 (с, 2H), 2,46 (с, 3H);

МС (ES-): 295,1, 297,1 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (295d).

Соединение 295d получали из 2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (295c) (250 мг, 0,84 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (259 мг, 1,01 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 - ДХМ от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (295d) (70 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 8,47 (т, J=6,0 Гц, 1H), 8,18 (д, J=0,9 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,14-3,03 (м, 1H), 2,46 (с, 3H), 1,05-0,94 (м, 2H), 0,95-0,86 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,59;

МС (ES+) 535,4, 537,4 (M+1); МС (ES-): 569,3, 571,3 (M+Cl).

Стадия 4: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (295e).

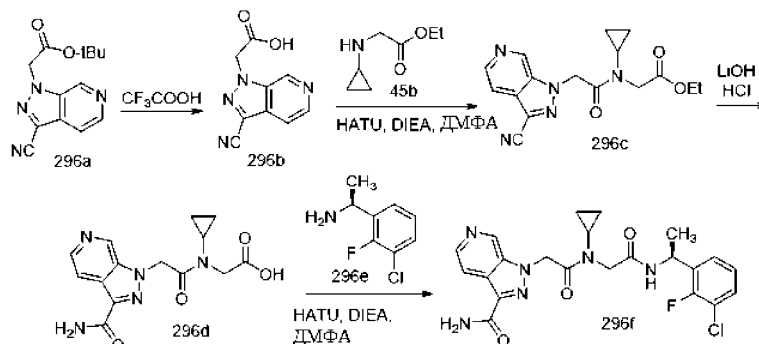
Соединение 295e получили из 2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (295d) (65 мг, 0,12 ммоль) по методике, приведенной на схеме 92. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя DMA80 - ДХМ от 0 до 20%] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-ил)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (295e) (55 мг, 0,1 ммоль, выход 85%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) 9,41 (с, 2H), 9,21 (с, 1H), 9,00 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,64 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,54 (с, 1H), 8,49 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,43 (тд, J=7,7, 7,2, 1,7 Гц, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,14-7,02 (м, 1H), 5,64 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,18-3,06 (м, 1H), 2,52 (с, 3H), 1,08-0,98 (м, 2H), 0,98-0,88 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,59;

МС (ES+): 535,5 (M+1), МС (ES-): 569,4 (M+Cl).

Схема 296



Получение (S)-1-(2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пирроло[3,4-с]пиридин-3-карбоксамид (296f).

Стадия 1: получение 2-(3-циано-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (296b).

Соединение 296b получали из трет-бутил-2-(3-циано-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)ацетата (296a) (995 мг, 3,85 ммоль, полученного по методу, приведенному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ 2014002058, 03 января 2014), используя ТФК (2,5 мл, 2,66 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(3-циано-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)уксусную кислоту (296b) (1,78 г) в виде коричневой смолы, которую использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: получение этил-2-(2-(3-циано-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)ацетата (296с).

Реакция 2-(3-циано-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (296b) (389 мг, 1,93 ммоль) с этил-2-(циклопропиламино)ацетатом (45b) (413 мг, 2,89 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] этил-2-(2-(3-циано-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)ацетат (296с) (317 мг, 50%) в виде коричневой смолы;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,31 (с, 1H), 8,49 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,96 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 6,00 (с, 2H), 4,18-3,99 (м, 4H), 3,20-3,03 (м, 1H), 1,18 (т, $J=7,2$ Гц, 3H), 0,98 (дд, $J=27,3, 5,5$ Гц, 4H);

МС (ES+): 350,2 (M+Na).

Стадия 3: получение 2-(2-(3-карбамоил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)уксусной кислоты (296d).

К раствору этил-2-(2-(3-циано-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)ацетата (296с) (308 мг, 0,941 ммоль) в ТГФ (20 мл) и MeOH (20,00 мл) прибавили раствор гидрата гидроксида лития (242 мг, 5,65 ммоль) в воде (20 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали для удаления ТГФ и метанола. Остаток обработали водой (15 мл) и осторожно подкислили 4 N HCl с последующим концентрированием досуха с получением 2-(2-(3-карбамоил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)уксусной кислоты (296d) (660 мг) в виде коричневой смолы, которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES-): 316,2 (M-1).

Стадия 4: получение (S)-1-(2-((2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксамид (296f).

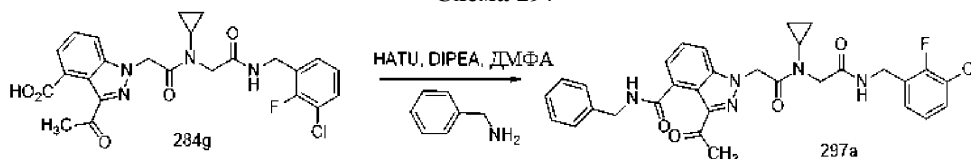
Реакция 2-(2-(3-карбамоил-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)уксусной кислоты (296d) (102 мг, 0,32 ммоль) с (S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамин гидрохлоридом (296е) (70,8 мг, 0,320 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 9:1)] (S)-1-(2-((2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-с]пиридин-3-карбоксамид (296f) (24 мг, 16% за две стадии) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,15 (с, 1H), 8,59 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,35 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 8,05 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,54 (с, 1H), 7,44 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,28 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,14 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 5,15-4,96 (м, 1H), 3,99 (с, 2H), 3,08-2,94 (м, 1H), 1,33 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,04-0,82 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -122,71;

МС (ES+): 495,1 и 497,1 (M+Na); МС (ES-): 471,2 (M-1) и 507,1 (M+Cl).

Схема 297



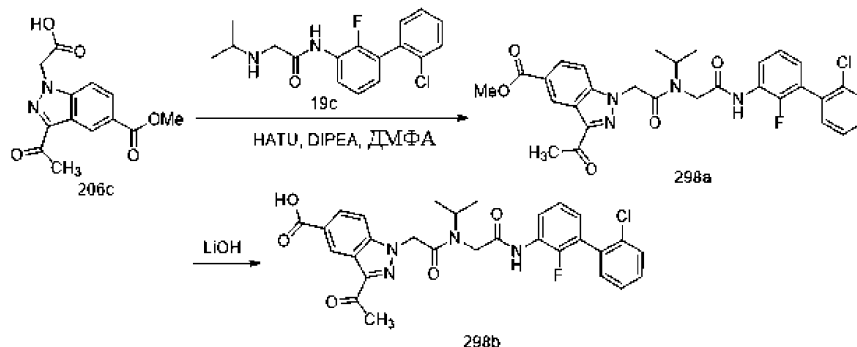
Получение 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоксамид (297a).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоновой кислоты (284g) (50 мг, 0,10 ммоль) с бензилметанамин (0,017 мл, 0,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате, от 1:0 до 1:2] 3-ацетил-N-бензил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-4-карбоксамид в виде белого твердого вещества (297a) (21 мг, 36%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,73 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=8,6, 0,9$ Гц, 1H), 7,52-7,18 (м, 9H), 7,10 (тд, $J=7,9, 1,0$ Гц, 1H), 5,77 (с, 2H), 4,50 (д, $J=5,9$ Гц, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,19-3,05 (м, 1H), 2,58 (с, 3H), 1,09-0,84 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -121,61; MS(ES+): 612,5 и 614,5 (M+Na); МС (ES-): 624,5 и 626,5 (M+Cl).

Схема 298



Получение 3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)(изопропил)-амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (298b).

Стадия 1: получение метил-3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (298a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-(метоксикарбонил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (206с) (2,35 г, 8,51 ммоль) с N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19с) (2,1 г, 6,55 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала сырой продукт. Сырой продукт перемешивали с 50% EtOAc-гексан (50 мл) и полученное твердое вещество собрали фильтрованием, промыли EtOAc (2×1 мл) с получением метил-3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (298a) (3,0 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь ротационных изомеров) δ 10,27 и 9,74 (2с, 1H), 8,85 и 8,83 (2дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,16-8,09 и 7,98-7,90 (2м, 1H), 8,07 и 8,02 (2дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,83-6,99 (м, 7H), 5,82 и 5,64 (2с, 2H), 4,69-4,57 и 4,38-4,27 (2м, 1H), 4,47 и 4,09 (2с, 2H), 3,912 и 3,906 (2с, 3H), 2,65 и 2,64 (2с, 3H), 1,29 и 1,07 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

МС (ES⁺) 579,5 (M+1), MS(ES⁻) 613,6 (M+Cl).

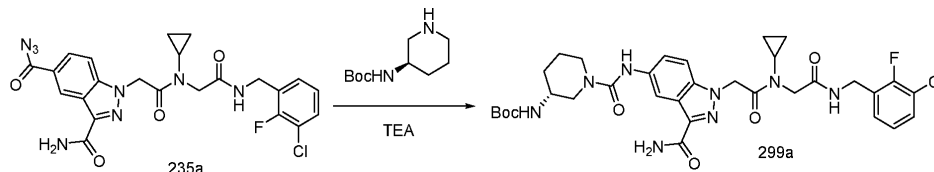
Стадия 2: получение 3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (298b).

Реакция метил-3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксилата (298a) (3 г, 5,18 ммоль) с гидроксидом лития (0,37 г, 15,54 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки 3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновую кислоту (298b) (2,75 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,05 (с, 1H), 10,28 и 9,75 (2с, 1H), 8,83 и 8,81 (2дд, J=1,6, 0,8 Гц, 1H), 8,1-6,98 (м, 9H), 5,81 и 5,63 (2с, 2H), 4,70-4,57 и 4,39-4,26 (2м, 1H), 4,47 и 4,09 (2с, 2H), 2,65 и 2,64 (2с, 3H), 1,29 и 1,07 (2д, J=6,8 Гц, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,84, -126,96; MS(ES⁻) 563,5 (M-1), 599,5 (M+Cl).

Схема 299



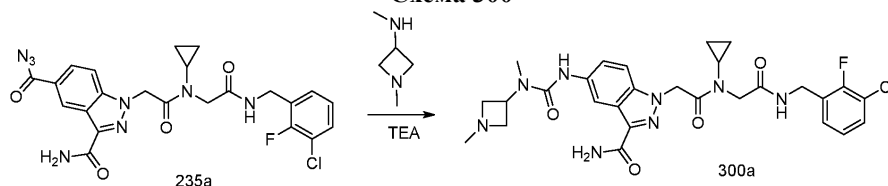
Получение (R)-трет-бутил-1-(3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-илкарбамоил)пиперидин-3-илкарбатамат (299a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (750 мг, 0,712 ммоль) с (R)-трет-бутил пиперидин-3-илкарбатаматом (285 мг, 1,42 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя от 0 до 40% DMA-80 в ДХМ] и препаративной ВЭЖХ [C₁₈ колонка, элюируя CH₃CN в воде от 0-100%] (R)-трет-бутил-1-(3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-илкарбамоил)пиперидин-3-илкарбатамат (299a) (75 мг, выход 15%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,65 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,23-8,12 (м, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,58-7,42 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,27-7,23 (м, 1H), 7,13 (т, J=7,8 Гц, 1H), 6,91 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,12-3,84 (м, 4H), 3,42-3,21 (м, 1H), 3,12-2,99 (м, 1H), 2,87-2,58 (м, 2H), 1,90-1,59 (м,

2H), 1,48-1,28 (м, 1H), 1,09-0,96 (м, 2H), 0,96-0,81 (м, 2H);
¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,22 (пик ТФК), -121,62;
 МС (ES+) 699,7 (M+1); (ES-) 697,7 (M-1).

Схема 300



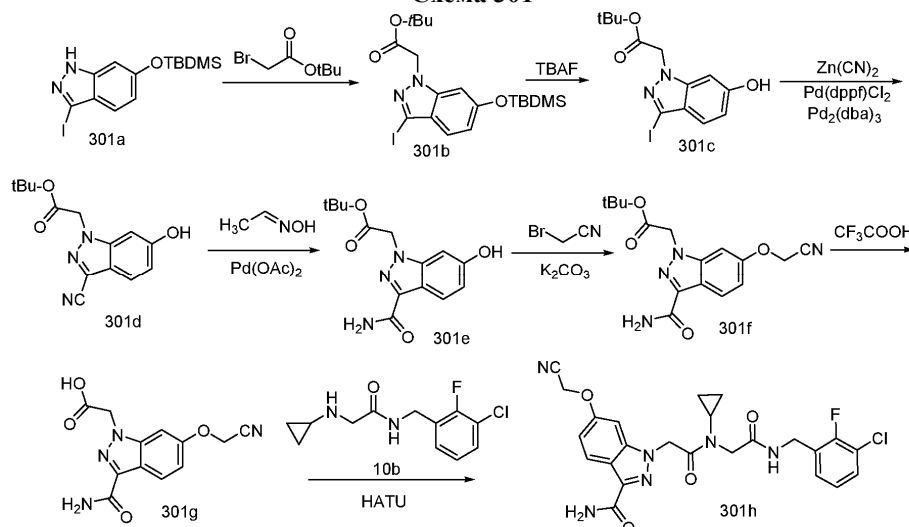
Получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (300a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (500 мг, 0,47 ммоль) с N,N-диметилазетидин-3-амином (86 мг, 0,85 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки хроматографией [силикагель (40 г), элюируя от 0 до 40% DMA80 в ДХМ], затем [силикагель (24 г), элюируя от 0 до 90% EtOAc/MeOH(9:1) в гексане] и преп-ВЭЖХ [C18 колонка, 5 инъекций, элюируя CH₃CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) от 0-100%], с последующей лиофилизацией 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-метил-3-(1-метилазетидин-3-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (300a) (65 мг, выход 26%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,53 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,72 (д, J=9, 0 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 2H), 7,41-7,31 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,93-4,69 (м, 2H), 4,51-4,37 (м, 1H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,49-3,31 (м, 2H), 3,18 (с, 3H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,68 (с, 3H), 1,03-0,96 (м, 2H), 0,96-0,87 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,80 (пик ТФК), -121,54;
 МС (ES+) 599,6 (M+1); (ES-) 597,5 (M-1).

Схема 301



Получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(цианометокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (301h).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-иодо-1H-индазол-1-ил)ацетата (301b).

Реакция 6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-иодо-1H-индазола (301a) (36,2 ммоль, сырой, полученный по методу, приведенному Atobe, Masakazu et al.; в Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 24(5), 1327-1333; 2014) с трет-бутил-2-бромацетатом (6,41 мл, 43,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки трет-бутил-2-(6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-иодо-1H-индазол-1-ил)ацетат в виде коричневой смолы (301b) (17,25 г, использовали в таком виде на следующей стадии). МС (ES+): 489,4 (M +1).

Стадия 2: получение трет-бутил-2-(6-гидрокси-3-иодо-1H-индазол-1-ил)ацетата (301c).

К раствору трет-бутил-2-(6-(трет-бутилдиметилсилилокси)-3-иодо-1H-индазол-1-ил)ацетата (301d) (17,68 г, сырой) в ТГФ (200 мл), охлажденному до 0°C, прибавили фторид тетрабутиламмония (10,96 г, 39,8 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 6 ч. Реакционную смесь вылили в лед-вода (300 мл), экстрагировали этилацетатом (300, 200 мл). Объединенные органические экстракты промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (300 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя смесь

гексанов/EtOAc (от 1:0 до 3:1)] с получением трет-бутил-2-(6-гидрокси-3-иодо-1H-индазол-1-ил)ацетата в виде желтого твердого вещества (301c) (7,61 г, 56% за 4 стадии).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,94 (с, 1H), 7,21 (дд, $J=8,6, 0,7$ Гц, 1H), 6,80-6,79 (м, 1H), 6,76 (дд, $J=8,6, 1,9$ Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 1,41 (с, 9H); MS (ES+): 397,2 (M+Na).

Стадия 3: получение трет-бутил-2-(3-циано-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (301d).

Смесь трет-бутил-2-(6-гидрокси-3-иодо-1H-индазол-1-ил)ацетата (301c) (3,1 г, 8,28 ммоль), дицианоцинк (1,07 г, 9,11 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,76 г, 0,83 ммоль) и комплекса [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) с дихлорметаном ($\text{Pd}(\text{dppf}) \text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$) (0,68 г, 0,83 ммоль) в ДМФА (35 мл) и водой (3,5 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (200 мл), промывали водой (80 мл), насыщ. NaHCO_3 (60 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя смесь гексанов/этилацетат (от 1:0 до 3:1)] с получением трет-бутил-2-(3-циано-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата в виде желтого твердого вещества (301d) (880 мг, 39%);

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,27 (с, 1H), 7,69 (дд, $J=8,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,00-6,98 (м, 1H), 6,96 (дд, $J=8,7, 2,0$ Гц, 1H), 5,34 (с, 2H), 1,41 (с, 9H); MS(ES+): 296,3 (M+Na).

Стадия 4: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (301e).

Смесь трет-бутил-2-(3-циано-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (301d) (858 мг, 3,14 ммоль), ацетата палладия (II) (71,9 мг, 0,31 ммоль), трифенилфосфина (166 мг, 0,63 ммоль) и оксима ацетальдегида (0,39 мл, 6,28 ммоль) в этаноле (20 мл) и водой (5 мл) кипятили в течение 3 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп., разбавили этилацетатом (60 мл), отфильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя смесь гексанов/этилацетат (от 1:0 до 0:1)] с получением трет-бутил-2-(3-карбамоил-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата в виде белого твердого вещества (301e) (749 мг, 82%). MS (ES-): 290,3 (M-1).

Стадия 5: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-6-(цианометокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (301f).

Суспензию трет-бутил-2-(3-карбамоил-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (301e) (100 мг, 0,34 ммоль) в ДМФА (5 мл) обработали карбонатом калия (96 мг, 0,69 ммоль) и 2-бромацетонитрил (0,025 мл, 0,34 ммоль) с последующим перемешиванием при комн. темп. в течение 13 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (100 мл), промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-2-(3-карбамоил-6-(цианометокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата в виде желтого твердого вещества (301f) (107 мг, использовали в таком виде на следующей стадии). MS(ES+): 353,3 (M+Na).

Стадия 6: получение 2-(3-карбамоил-6-(цианометокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (301g).

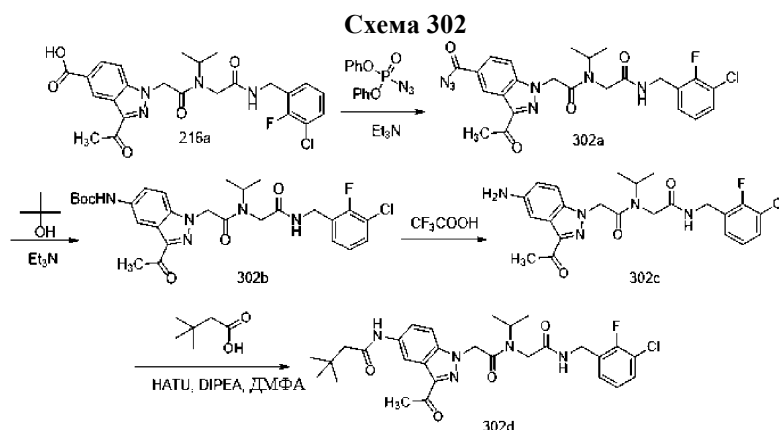
Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-6-(цианометокси)-1H-индазол-1-ил)ацетата (301f) (0,113 г, 0,34 ммоль, сырой) с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (0,264 мл, 3,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки 2-(3-карбамоил-6-(цианометокси)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (301g), которую использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 7: получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(цианометокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (301h).

Реакция 2-(3-карбамоил-6-(цианометокси)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (301g) (0,094 г, 0,34 ммоль, сырая) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (0,11 г, 0,41 ммоль) (10b) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(цианометокси)-1H-индазол-3-карбоксамид (301h) (44 мг, 25% за 3 стадии) в виде светло-коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 8,54 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,10 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,52-7,33 (м, 2H), 7,29 (д, $J=2,2$ Гц, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,14-7,04 (м, 1H), 7,01 (дд, $J=8,9, 2,2$ Гц, 1H), 5,60 (с, 2H), 5,20 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,13-2,98 (м, 1H), 1,06-0,84 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -121,56; MS(ES+): 513,5 и 515,5 (M+1); MS (ES-): 547,4 и 549,4 (M+Cl).



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-диметилбутанамида (302d).

Стадия 1: получение 3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилизида (302a).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (216a) (200 мг, 0,4 ммоль) с дифенилфосфоразидатом (0,088 мл, 0,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси сырой 3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилизид (302a), который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: получение трет-бутил-3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-илкарбамат (302b).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилизид (302a) (210 мг, 0,4 ммоль) с 2-метилпропан-2-олом (0,23 мл, 2,39 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией трет-бутил-3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-илкарбамат (302b) (20 мг, 9% за две стадии) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+) 574,6, 575,6 (M+1); (ES-) 572,6 (M-1); 608,5, 610,5 (M+Cl).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (302c).

Реакция трет-бутил-3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-илкарбамата (302b) (18 мг, 0,03 ммоль) с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (0,193 мл, 2,51 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси сырой 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамид (302c), который использовали в таком виде на следующей стадии.

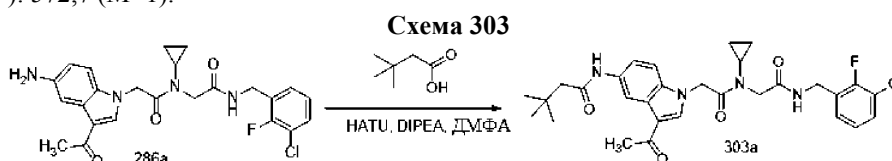
Стадия 4: получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-диметилбутанамида (302d).

Реакция 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-изопропилацетамида (302c) (14,69 мг, 0,031 ммоль) с 3,3-диметилбутановой кислотой (6,04 мкл, 0,047 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] N-(3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-диметилбутанамида (302d) (11 мг, 62% за две стадии) в виде светлого желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,97 (с, 1H), 8,83 (т, J=5,7 Гц) и 8,35 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,56-8,48 (м, 1H), 7,72-6,89 (м, 5H), 5,65 и 5,49 (2с, 2H), 4,64-4,49 и 4,30-4,18 (2м, 1H), 4,47 (д, J=5,5 Гц) и 4,32 (д, J=5,8 Гц) (2д, 2H), 4,17 и 3,84 (2с, 2H), 2,59 (с, 3H), 2,21 и 1,99 (2с, 2H), 1,24 (д, J=6,3 Гц) и 0,99 (д, J=6,8 Гц) (2д, 6H), 1,04 и 1,04 (2с, 9H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,22, -121,75;

МС (ES+): 572,7 (M+1).



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)-3,3-диметилбутанамида (303a).

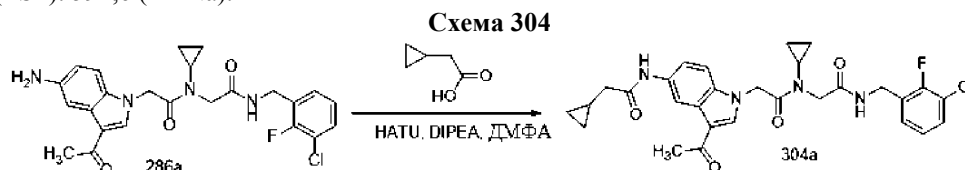
оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамида (303a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (286a) (14,36 мг, 0,031 ммоль) с 3,3-диметилбутановой кислотой (5,95 мкл, 0,046 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:2)] N-(3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-диметилбутанамида (303a) (11 мг, 63%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,78 (с, 1H), 8,48 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,53 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,45 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,34 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,14-2,99 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,19 (с, 2H), 1,03 (с, 9H), 1,00-0,87 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,63;

МС (ES⁺): 591,6 (M+Na).



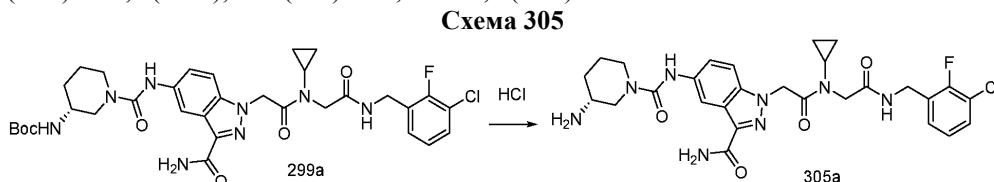
Получение 2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилацетидамо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (304a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (286a) (14,36 мг, 0,031 ммоль) с 2-циклопропилуксусной кислотой (4,34 мкл, 0,046 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:2)] 2-(3-ацетил-5-(2-циклопропилацетидамо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (304a) (11 мг, 65%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,47 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,36 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,23 (с, 1H), 7,55 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,46 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,36 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,14-7,06 (м, 1H), 5,40 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,15-3,00 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,20 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,33-0,81 (м, 5H), 0,55-0,40 (м, 2H), 0,29-0,14 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,62;

МС (ES⁺): 553,6 (M+1); МС (ES⁻): 551,4 и 553,6 (M-1).



Получение (R)-5-(3-аминопиперидин-1-карбоксамидо)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (305a).

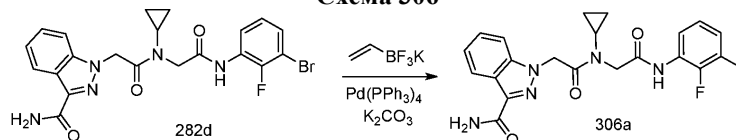
К раствору (R)-5-(3-аминопиперидин-1-карбоксамидо)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (299a) (40 мг, 0,067 ммоль) в MeOH (15 мл) прибавили HCl (3N в MeOH) (0,19 мл, 0,57 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя от 0 до 40% DMA-80 в ДХМ] и препаративной ВЭЖХ [C₁₈ колонка, элюируя CH₃CN в воде от 0-100%]. Объединенные фракции нейтрализовали NaHCO₃ (насыщ.) с получением (R)-5-(3-аминопиперидин-1-карбоксамидо)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (305a) (40 мг, выход 93%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,57 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 7,62 (с, 1H), 7,58-7,42 (м, 3H), 7,31 (с, 1H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 5,60 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,05-3,90 (м, 4H), 3,10-2,97 (м, 1H), 2,85-2,69 (м, 1H), 2,67-2,45 (м, 2H), 1,89-1,78 (м, 1H), 1,72-1,58 (м, 1H), 1,48-1,32 (м, 1H), 1,25-1,11 (м, 1H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,43 (пик ТФК), -121,60;

МС (ES⁺): 599,7 (M+1); (ES⁻): 597,6 (M-1).

Схема 306



Получение 1-(2-((циклопропил(2-(2-фтор-3-винилфениламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (306a).

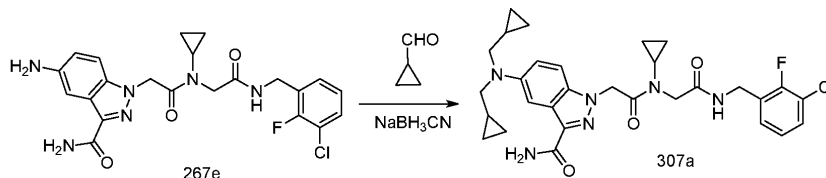
Реакция 1-(2-((2-(3-бром-2-фторфениламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (282d) (0,3 г, 0,61 ммоль) с винилфторборатом калия (0,17 г, 1,23 ммоль) по методике, приведенной на схеме 78, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, элюируя от 0 до 20% DMA-80 в ДХМ] 1-(2-((циклопропил(2-(2-фтор-3-винилфениламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (306a) (0,21 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,86 (с, 1H), 8,18 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,89-7,31 (м, 6H), 7,31-7,21 (м, 1H), 7,17-7,06 (м, 1H), 6,84 (дд, $J=17,7, 11,2$ Гц, 1H), 5,92 (дд, $J=17,7, 1,2$ Гц, 1H), 5,70 (с, 2H), 5,44 (дд, $J=11,2, 1,2$ Гц, 1H), 4,21 (с, 2H), 3,19-3,05 (м, 1H), 1,07-1,00 (м, 2H), 0,99-0,92 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -131,22;

МС (ES+): 436,5 (M+1), 458,5 (M+Na), МС (ES-): 434,5 (M-1).

Схема 307



Получение 5-(бис(циклопропилметил)амино)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (307a).

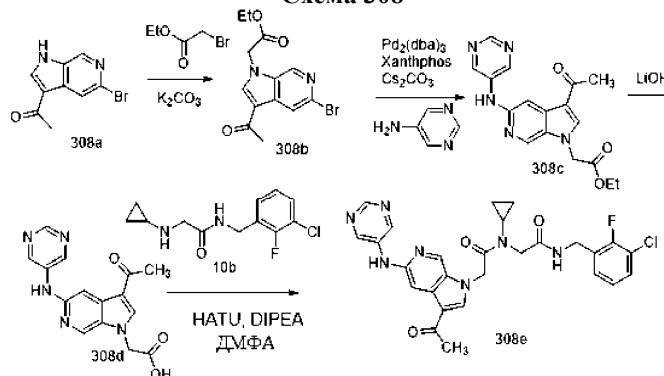
Реакция 5-амино-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (0,08 г, 0,17 ммоль) с циклопропанкарбальдегидом (0,036 г, 0,51 ммоль) по методике, приведенной на схеме 276, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (24 г), элюируя от 0 до 40% DMA-80 в ДХМ] 5-(бис(циклопропилметил)амино)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (307a) (0,045 г, выход 46%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,50-7,40 (м, 3H), 7,27-7,18 (м, 2H), 7,18-7,07 (м, 2H), 5,57 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5, 7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,27 (д, $J=6,3$ Гц, 4H), 3,11-2,98 (м, 1H), 1,15-0,82 (м, 6H), 0,54-0,35 (м, 4H), 0,30-0,13 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 581,6 (M+1), МС (ES-): 615,5 (M+Cl).

Схема 308



Получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (308e).

Стадия 1: получение этил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетата (308b).

Реакция 1-(5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-3-ил)этанона (308a) (1,2 г, 5,02 ммоль, полученного по методике, описанной Hynd, George et al. в международной публикации РСТ 2014174021, 30 октября 2014) с этилбромацетатом (1,12 мл, 10,04 ммоль), карбонатом калия (1,39 г, 10,04 ммоль) в ацетонитриле (40 мл) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 56, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 24 г, DMA80 в ДХМ от 0 до 30% в качестве элюентов] этил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетат (308b) (0,85 г, выход 52%) в

виде светло-оранжевого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,79 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,18 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 5,36 (с, 2H), 4,19 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,46 (с, 3H), 1,23 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ES+) 325,3, 327,3 (M+1), 347,3, 349,3 (M+Na), МС (ES-) 359,2, 361,2 (M+Cl).

Стадия 2: получение этил-2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетата (308с).

Соединение 308с получали из этил-2-(3-ацетил-5-бром-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетата (308b) (0,2 г, 0,62 ммоль) и пиримидин-5-амина (0,088 г, 0,92 ммоль), используя ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфин (0,052 г, 0,12 ммоль), карбонат калия (0,17 г, 1,23 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,056 г, 0,062 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки обращенно-фазной хроматографией [C18 60 г, ацетонитрилацетонитрил в 0,1% ТФК в воде от 0 до 70% в качестве элюентов] этил-2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетат (308с) (0,02 г, выход 10%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, MeOH-d_4) δ 9,12 (с, 2H), 8,59 (с, 1H), 8,50 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,31 (с, 1H), 7,72 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,27 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,52 (с, 3H), 1,30 (т, $J=7,1$ Гц, 4H).

Стадия 3: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (308d).

Соединение (308d) получали из этил-2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)ацетата (308с) (0,02 г, 0,059 ммоль), используя раствор LiOH (2,82 мг, 0,118 ммоль) в воде (0,3 мл) и ТГФ (2 мл) по методике, приведенной на схеме 129 стадии-2. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)уксусную кислоту (308d) (0,02 г, 0,059 ммоль, выход 100%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, Метанол- d_4) δ 9,06 (с, 2H), 9,01 (с, 1H), 8,86 (с, 1H), 8,76 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 2,56 (с, 3H);

МС (ES+) 312,3 (M+1), МС (ES-) 310,3 (M-1).

Стадия 4: получение 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (308е).

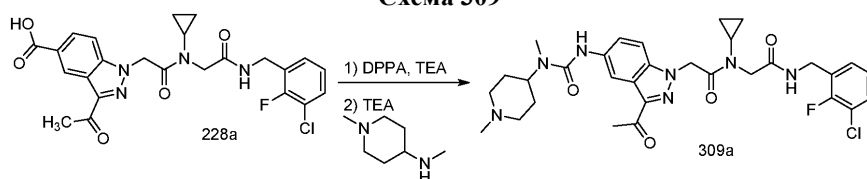
Реакция 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)уксусной кислоты (308d) (0,02 г, 0,064 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (0,016 г, 0,064 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель 4 г, DMA-80 в ДХМ от 0 до 40% в качестве элюентов] 2-(3-ацетил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-пирроло[2,3-с]пиридин-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (308е) (0,008 г, выход 23%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,35 (с, 1H), 9,10 (с, 2H), 8,62 (с, 1H), 8,53 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 8,48 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,68 (д, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,47-7,38 (м, 1H), 7,23 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,13-7,04 (м, 1H), 5,50 (с, 2H), 4,35 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,16-3,03 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 1,06-0,95 (м, 2H), 0,98-0,86 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,60;

МС (ES+): 550,5 (M+1); МС (ES-): 584,5 (M+Cl).

Схема 309



Получение HCl соли 2-(3-ацетил-5-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (309а).

Реакция 3-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (228а) (0,93 г, 1,85 ммоль) с дифенилфосфоразидатом (0,41 мл, 1,85 ммоль), затем с N,1-диметилпиперидин-4-амином (0,29 г, 2,22 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 и стадии-4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%] и затем обращенно-фазной препаративной колоночной хроматографией [C18 колонка, элюируя MeOH в воде (содержащей 0,1% ТФК) от 0 до 100%], с последующим превращением в соль HCl, используя HCl (3 N HCl в MeOH, 10 мл) в метаноле (10 мл) соль HCl 2-(3-ацетил-5-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (309а) (240 мг, выход 20%) в виде желтого твердого вещества;

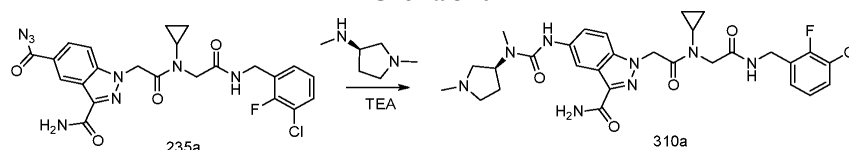
^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 10,82 (с, 1H), 8,66-8,49 (м, 2H), 8,27 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,60 (д, $J=1,4$

Гц, 2H), 7,51-7,39 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,18-7,05 (м, 1H), 5,71 (с, 2H), 4,42-4,26 (м, 3H), 3,99 (с, 2H), 3,47-3,35 (м, 2H), 3,19-3,00 (м, 3H), 2,86 (с, 3H), 2,71 (д, $J=4,7$ Гц, 3H), 2,59 (с, 3H), 2,26-2,04 (м, 2H), 1,83-1,66 (м, 2H), 1,09-0,96 (м, 2H), 0,97-0,83 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,64;

МС (ES+): 626,7 (M+1); (ES-): 624,6 (M-1).

Схема 310



Получение HCl соли (R)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-метил-3-(1-метилпирролидин-3-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (310a).

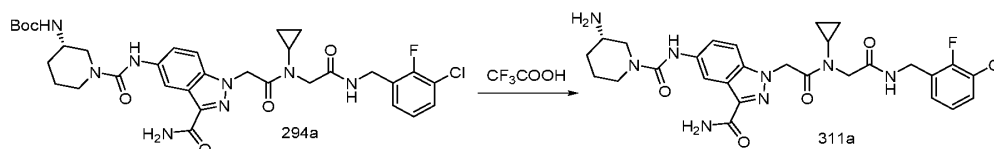
Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбонилазида (235a) (500 мг, 0,47 ммоль) с (R)-N,1-диметилпирролидин-3-амином (98 мг, 0,85 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси, очистки хроматографией [силикагель (40 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%]; с последующей очисткой [силикагель (24 г), элюируя EtOAc/MeOH(9:1) в гексане от 0 до 90%], затем преп-ВЭЖХ [C18 колонка, 5 инъекций, элюируя CH_3CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) от 0-100%]; с последующим превращением в соль HCl HCl (3 N в MeOH, 10 мл) в метаноле (10 мл) HCl соль (R)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-метил-3-(1-метилпирролидин-3-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (310a) (112 мг, выход 036%) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,90-10,56 (м, 1H), 8,67-8,49 (м, 2H), 8,20 (т, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,71-7,60 (м, 1H), 7,59-7,52 (м, 2H), 7,48-7,40 (м, 1H), 7,37-7,29 (м, 1H), 7,28-7,19 (м, 1H), 7,17-7,08 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 5,05-4,89 (м, 1H), 4,33 (д, $J=5,6$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,69-3,41 (м, 2H), 3,31-3,15 (м, 1H), 3,12-2,94 (м, 5H), 2,84 (д, $J=4,8$ Гц) и 2,78 (д, $J=4,9$ Гц) (2д, 3H), 2,33-1,96 (м, 2H), 1,07-0,96 (м, 2H), 0,95-0,79 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,62;

МС (ES+): 613,6 (M+1).

Схема 311



Получение ТФК соли (S)-5-(3-аминопиперидин-1-карбоксамидо)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (311a).

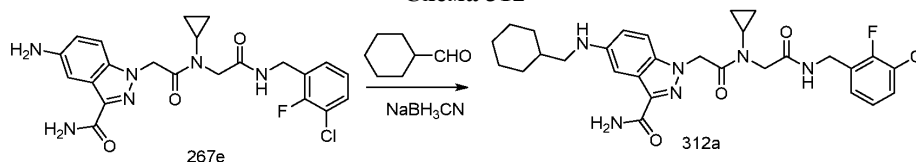
Реакция (S)-трет-бутил-1-(3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-илкарбамоил)пиперидин-3-илкарбата (294a) (185 мг, 0,27 ммоль) с ТФК (0,41 мл, 5,29 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 40%], затем преп-ВЭЖХ [C18 колонка, элюируя CH_3CN в воде (содержащей 0,1% ТФК) от 0-100%] с последующей лиофилизацией дала ТФК соль (S)-5-(3-аминопиперидин-1-карбоксамидо)-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (311a) (112 мг, выход 59%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,73 (с, 1H), 8,52 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,20 (т, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,06-7,89 (м, 3H), 7,65 (с, 1H), 7,57-7,51 (м, 2H), 7,46 (тд, $J=7,6, 1,8$ Гц, 1H), 7,31 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,18-7,09 (м, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,10-4,03 (м, 1H), 3,98 (с, 2H), 3,84-3,72 (м, 1H), 3,24-3,12 (м, 2H), 3,11-3,00 (м, 2H), 2,05-1,91 (м, 1H), 1,82-1,69 (м, 1H), 1,60-1,43 (м, 2H), 1,04-0,95 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -73,79 (пик ТФК), -121,60;

МС (ES+): 599,5 (M+1); (ES-): 597,5 (M-1).

Схема 312



Получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-

((циклогексилметил)амино)-1H-индазол-3-карбоксамид (312a).

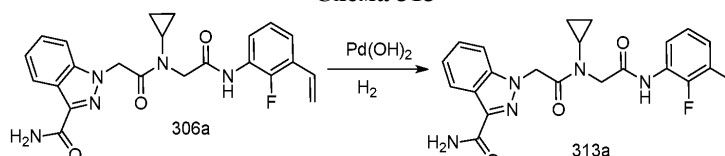
Реакция 5-амино-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (0,1 г, 0,21 ммоль) с циклогексанкарбальдегидом (0,036 г, 0,32 ммоль) по методике, приведенной на схеме 276, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя от 0 до 30% DMA-80 в ДХМ] 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(циклогексилметиламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (312a) (0,018 г, выход 15%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,55-7,40 (м, 2H), 7,34 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 7,29-7,01 (м, 5H), 6,97-6,83 (м, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,11-2,96 (м, 1H), 2,88 (д, $J=6,5$ Гц, 2H), 1,93-1,78 (м, 2H), 1,78-1,50 (м, 3H), 1,33-0,80 (м, 10H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,60;

МС (ES+): 569,5 (M+1), МС (ES-): 603,5 (M+Cl).

Схема 313



Получение 1-(2-(циклопропил(2-((3-этил-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (313a).

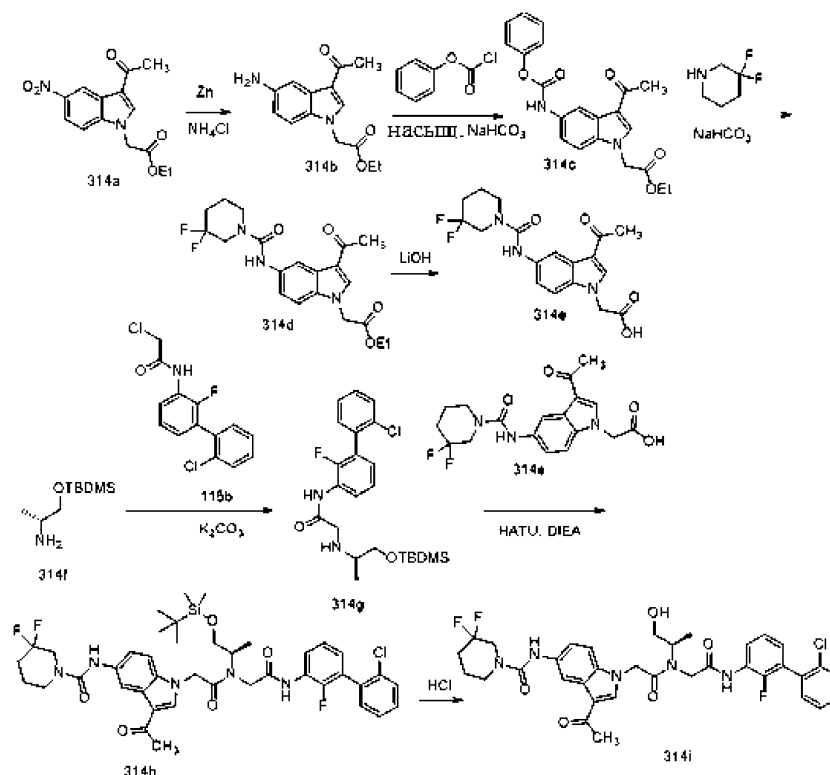
Соединение (313a) было получено по методике, приведенной на схеме 79 исходя из 1-(2-(циклопропил(2-(2-фтор-3-винилфениламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (306a) (0,07 г, 0,161 ммоль) в EtOAc (5 мл), используя дигидроксипалладий (0,113 мг, 0,804 ммоль). Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA-80 - ДХМ, от 0 до 20% в качестве элюентов] с получением 1-(2-(циклопропил(2-((3-этил-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (313a) (0,03 г, выход 43%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,78 (с, 1H), 8,18 (дт, $J=8,2$, 1,0 Гц, 1H), 7,90-6,91 (м, 8H), 5,70 (с, 2H), 4,20 (с, 2H), 3,18-3,04 (м, 1H), 2,61 (к, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,15 (т, $J=7,5$ Гц, 3H), 1,06-0,95 (м, 2H), 1,00-0,89 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -131,78;

МС (ES+): 438,5 (M+1), 460,4 (M+Na), МС (ES-): 472,4 (M+Cl).

Схема 314



Получение (R)-N-(3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (314i).

Стадия 1: получение этил-2-(3-ацетил-5-амино-1Н-индол-1-ил)ацетата (314b).

Соединение 314b получали из этил-2-(3-ацетил-5-нитро-1Н-индол-1-ил)ацетата (314a) (6,00 г, 20,67 ммоль, полученного по методу, описанному Venkatanarayana, Muvvala и Dubey, Pramod K. в *Letters in Organic Chemistry*, 9(3), 192-197; 2012), используя хлорид аммония (17,69 г, 331 ммоль), порошок цинка (10,82 г, 165 ммоль) в ТГФ (120 мл), метанол (30 мл); по методике, приведенной для стадии 4 схемы 267. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 120 г, элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов от 0-100%] этил-2-(3-ацетил-5-амино-1Н-индол-1-ил)ацетат (314b) (4,28 г, выход 80%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,08 (с, 1Н), 7,41 (д, J=2,2 Гц, 1Н), 7,12 (д, J=8,7 Гц, 1Н), 6,57 (д, J=8,6, 2,2 Гц, 1Н), 5,09 (с, 2Н), 4,89 (с, 2Н, обменивающийся с D_2O), 4,16 (к, J=7,0 Гц, 2Н), 2,36 (с, 3Н), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3Н);

МС (ES+): 261,4 (M+1).

Стадия 2: получение этил-2-(3-ацетил-5-(феноксикарбониламино)-1Н-индол-1-ил)ацетата (314с).

К двухфазному раствору этил-2-(3-ацетил-5-амино-1Н-индол-1-ил)ацетата (314b) (1,00 г, 3,84 ммоль) в EtOAc (10 мл) и насыщ. NaHCO_3 (5 мл) прибавили фенилхлороформат (0,627 мл, 4,99 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. Органический слой отделили и водный слой экстрагировали EtOAc (2x50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением этил-2-(3-ацетил-5-(феноксикарбониламино)-1Н-индол-1-ил)ацетата (314с) (1,41 г, выход 96%) в виде коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,16 (с, 1Н), 8,31 (с, 1Н), 7,47-7,40 (м, 3Н), 7,27-7,21 (м, 3Н), 7,19-7,12 (м, 1Н), 6,87-6,66 (м, 1Н), 5,21 (с, 2Н), 4,18 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 1,23 (т, J=7,1 Гц, 3Н);

МС (ES+): 381,4 (M+1).

Стадия 3: получение этил-2-(3-ацетил-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1Н-индол-1-ил)ацетата (314d).

К раствору этил-2-(3-ацетил-5-(феноксикарбониламино)-1Н-индол-1-ил)ацетата (314с) (1,39 г, 3,65 ммоль) в ТГФ (40 мл) прибавили 3,3-дифторпиперидин гидрохлорид (0,576 г, 3,65 ммоль), раствор гидрокарбоната натрия (1,535 г, 18,27 ммоль) в воде (5 мл) и перемешивали при 65°C в течение 4,5 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры и разделили между водой (100 мл) и EtOAc (100 мл). Водный слой отделили, экстрагировали EtOAc (100 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и выпарили досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, 24 г, элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов от 0-100%] с получением этил-2-(3-ацетил-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1Н-индол-1-ил)ацетата (314d) (0,991 г, выход 67%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,66 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,19 (д, J=2,0, 0,7 Гц, 1Н), 7,47-7,32 (м, 2Н), 5,19 (с, 2Н), 4,17 (к, J=7,1 Гц, 2Н), 3,80 (т, J=12,1 Гц, 2Н), 3,51 (т, J=5,5 Гц, 2Н), 2,42 (с, 3Н), 2,15-1,96 (м, 2Н), 1,79-1,64 (м, 2Н), 1,22 (т, J=7,1 Гц, 3Н);

МС (ES+): 408,5 (M+1), 815,8 (2M+1), 834,8 (2M+Na); МС (ES-): 406,4 (M-1).

Стадия 4: получение 2-(3-ацетил-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1Н-индол-1-ил)уксусной кислоты (314е).

Соединение (314е) получали из этил-2-(3-ацетил-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1Н-индол-1-ил)ацетата (314d) (0,956 г, 2,347 ммоль), используя раствор LiOH (0,169 г, 7,04 ммоль) в воде (3 мл) и ТГФ (15 мл) по методике, приведенной на схеме 129 стадии-2. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(3-ацетил-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1Н-индол-1-ил)уксусную кислоту (314е) (0,557 г, выход 63%) в виде кирпично-красного твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,22 (с, 1Н), 8,66 (с, 1Н), 8,26 (с, 1Н), 8,22-8,13 (м, 1Н), 7,50-7,28 (м, 2Н), 5,07 (с, 2Н), 3,80 (т, J=12,1 Гц, 2Н), 3,51 (т, J=5,4 Гц, 2Н), 2,41 (с, 3Н), 2,17-1,92 (м, 2Н), 1,71 (с, 2Н);

МС (ES-): 378,3 (M-1), 757,5 (2M-1).

Стадия 5: получение (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (314g).

Соединение 314g было получено по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35 исходя из 2-хлор-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамида (115b) (2,00 г, 6,71 ммоль) и (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-амина (314f) (1,65 г, 8,72 ммоль, полученного по методу, приведенному Chen, Yi et al.; в опубликованной заявке на патент США, 20040204427, 14 октября 2004). Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 40 г, элюируя этилацетатом в смеси гексанов от 0-20%] (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)ацетамид (314g) (1,64 г, выход 54%) в виде густого бесцветного масла;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,99 (с, 1Н), 8,22 (т, J=7,9, 1,7 Гц, 1Н), 7,64-7,56 (м, 1Н), 7,52-7,37 (м, 3Н), 7,26 (т, J=7,9, 1,0 Гц, 1Н), 7,10-7,03 (м, 1Н), 3,45 (д, J=5,6 Гц, 2Н), 3,37 (д, J=1,6 Гц, 2Н), 3,16 (д,

$J=5,2$ Гц, 1H), 2,77-2,61 (м, 1H), 0,95 (д, $J=6,3$ Гц, 3H), 0,83 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,00 (с, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -130,68;

МС (ES+): 451,5, 453,5 (M+1); МС (ES-): 449,4, 451,4 (M-1).

Стадия 6: получение (R)-N-(3-ацетил-1-(2-((1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (314h).

Соединение 314h получали из (R)-2-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-иламино)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)ацетамида (314g) (297 мг, 0,66 ммоль) по реакции с 2-(3-ацетил-5-(3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамидо)-1H-индол-1-ил)уксусной кислотой (314e) (250 мг, 0,766 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 12 г, элюируя метанолом в ДХМ от 0-10%] (R)-N-(3-ацетил-1-(2-((1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (314h) (0,27 г, выход 51%) в виде желтого твердого вещества;

МС (ES+): 812,6 (M+1); МС (ES-): 846,6 (M+Cl).

Стадия 7: получение (R)-N-(3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (314i).

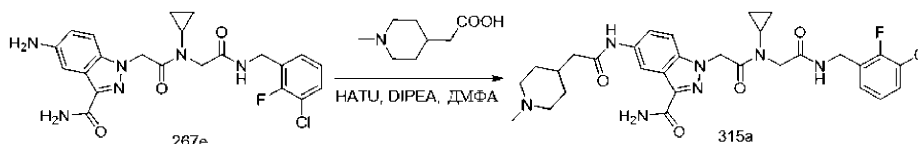
Соединение 314i получали из (R)-N-(3-ацетил-1-(2-((1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-иламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (314h) (204 мг, 0,25 ммоль) по реакции с 12N водн. HCl (0,209 мл, 2,51 ммоль) в МТВЕ (5,00 мл) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 292. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 24 г, элюируя метанолом в ДХМ от 0-20%] (R)-N-(3-ацетил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3,3-дифторпиперидин-1-карбоксамид (314i) (50 мг, выход 29%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,27 и 9,97 (2с, 1H, обменивающийся с D_2O), 8,635 и 8,645 (с, 1H), 8,29-7,84 (м, 4H), 7,66-7,57 (м, 1H), 7,55-7,26 (м, 4H), 7,27-7,02 (м, 2H), 5,48 (т, $J=5,7$ Гц) и 4,88-4,81 (м, 1H), 5,36 и 5,17 (2с, 2H), 4,59-4,43 (м, 1H), 4,28-4,13 (м, 1H), 4,00 и 3,94 (2с, 1H), 3,80 (т, $J=12,1$ Гц, 2H), 3,58-3,48 (м, 4H), 2,41 (с, 1H), 2,38 (с, 2H), 2,17-1,94 (м, 2H), 1,81-1,59 (м, 2H), 1,19 (д, $J=6,6$ Гц) и 1,05 (д, $J=6,9$ Гц) (2д, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -101,10, -127,32;

МС (ES+): 720,5 (M+Na); МС (ES-): 696,6 (M-1).

Схема 315



Получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (315a).

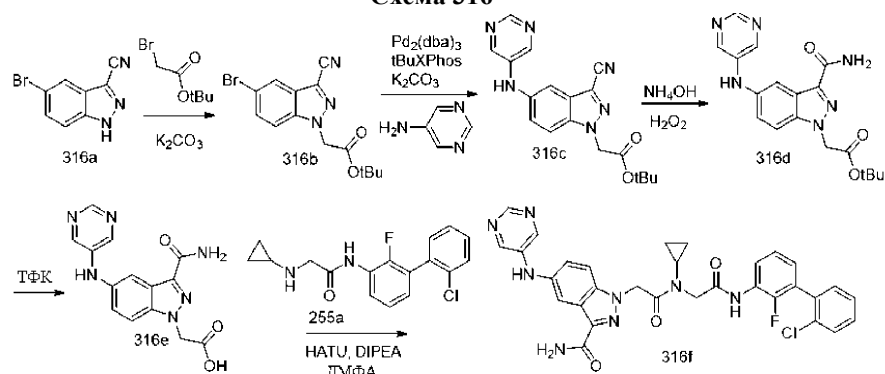
Реакция 5-амино-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (267e) (0,15 г, 0,317 ммоль) с 2-(1-метилпиперидин-4-ил)уксусной кислотой (0,055 г, 0,349 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, DMA80 в ДХМ от 0 до 100% в качестве элюентов] 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-(1-метилпиперидин-4-ил)ацетамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (315a) (0,053 г, выход 27%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,99 (с, 1H), 8,49 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,46-8,43 (м, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,64-7,52 (м, 2H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,23 (т, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 5,62 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,84-2,73 (м, 2H), 2,24 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,02-1,82 (м, 2H), 1,81-1,58 (м, 3H), 1,35-1,17 (м, 2H), 1,03-0,95 (м, 2H), 0,95-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 612,6 (M+1); МС (ES-): 646,5 (M+Cl).

Схема 316



Получение 1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (316f).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(5-бром-3-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (316b).

Реакция 5-бром-1H-индазол-3-карбонитрила (316a) (0,85 г, 3,83 ммоль, полученного по методу, приведенному Boyd, Scott et al.; в Journal of Medicinal Chemistry, 58(8), 3611-3625; 2015) с трет-бутилбромидом (1,13 мл, 7,66 ммоль) в ацетонитриле (40 мл), используя карбонат калия (1,06 г, 7,66 ммоль) в качестве основания, по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель (24 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 60%] трет-бутил-2-(5-бром-3-циано-1H-индазол-1-ил)ацетат (316b) (0,95 г, выход 74%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,21 (дд, $J=1,8, 0,7$ Гц, 1H), 7,94-7,88 (м, 1H), 7,76 (дд, $J=9,0, 1,8$ Гц, 1H), 5,53 (с, 2H), 1,40 (с, 9H).

Стадия 2: получение трет-бутил-2-(3-циано-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетата (316c).

Реакция трет-бутил-2-(5-бром-3-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (316b) (0,5 г, 1,49 ммоль), пиримидин-5-амином (212 мг, 2,23 ммоль) с использованием карбоната калия (0,41 г, 2,97 ммоль), ди-трет-бутил(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (95 мг, 0,223 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (95 мг, 0,104 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 97, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя EtOAc в гексане от 0 до 100%] трет-бутил-2-(3-циано-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетат (316c) (0,375 г, выход 72%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,78 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,64 (с, 2H), 7,84 (дд, $J=9,1, 0,7$ Гц, 1H), 7,49 (дд, $J=2,1, 0,7$ Гц, 1H), 7,42 (дд, $J=9,1, 2,1$ Гц, 1H), 5,46 (с, 2H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES+): 351,4 (M+1), МС (ES-): 349,3 (M-1).

Стадия 3: получение трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетата (316d).

Реакция трет-бутил-2-(3-циано-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетата (316c) (350 мг, 1,0 ммоль) в EtOH (10 мл) с конц. гидроксидом аммония NH_4OH (0,78 мл, 19,98 ммоль) и пероксидом водорода (35% водный, 0,46 мл, 14,98 ммоль) по методике, приведенной на схеме 65, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетат (316d) (0,32 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,64 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,52 (с, 2H), 7,94-7,89 (м, 1H), 7,73-7,66 (м, 2H), 7,39 (с, 1H), 7,33 (дд, $J=9,0, 2,2$ Гц, 1H), 5,32 (с, 2H), 1,42 (с, 9H);

МС (ES-): 403,3 (M-1).

Стадия 4: получение 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (316e).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)ацетата (316d) (320 мг, 0,87 ммоль) с ТФК (1,00 мл, 13,03 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и растирания сырого продукта с толуолом (2×15 мл) и 30% EtOAc-гексан (10 мл), 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (316e) (0,31 г, выход 84%) в виде темно-коричневого твердого вещества;

МС (ES+): 313,3 (M+1).

Стадия 5: получение 1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (316f).

Реакция 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (316e) (94 мг, 0,30 ммоль) с N-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (255a) (60 мг, 0,19 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной сме-

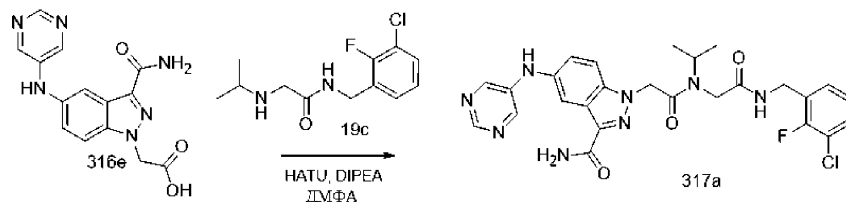
си и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (12 г), элюируя СМА-80 в CHCl_3 0-50%] 1-(2-((2'-(2-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (316f) (0,018 г, выход 16%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,96 (с, 1H), 8,62 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 8,52 (с, 2H), 7,98 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,92 (д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,75-7,54 (м, 3H), 7,52-7,19 (м, 6H), 7,13-7,03 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,24 (с, 2H), 3,19-3,05 (м, 1H), 1,09-0,99 (м, 2H), 1,00-0,90 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -126,71;

МС (ES+) 613,5 (M+1), МС (ES-): 647,5 (M+Cl).

Схема 317



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (317a).

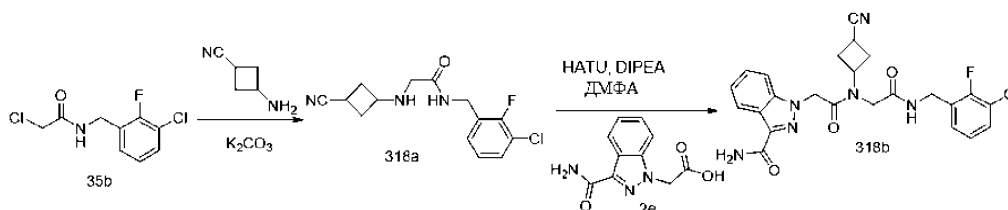
Реакция 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (316e) (87 мг, 0,28 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (19c) (60 мг, 0,23 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-40%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (317a) (0,015 г, выход 12%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,83 и 8,37 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,62 и 8,61 (2с, 1H), 8,52 (с, 2H), 7,929 и 7,92 (2с, 1H), 7,73-7,01 (м, 8H), 5,57 и 5,43 (2с, 2H), 4,63-4,50 и 4,32-4,20 (2м, 1H), 4,46 и 4,32 (2д, $J=5,8$ Гц, 2H), 4,18 и 3,84 (2с, 2H), 1,22 и 0,99 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,21, 121,72;

МС (ES+): 553,5 (M+1), МС (ES-): 587,4 (M+Cl).

Схема 318



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-цианоциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (318b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-цианоциклобутил)амино)ацетамида (318a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (410 мг, 1,74 ммоль) с 3-аминоциклобутанкарбонитрилом (250 мг, 2,61 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-цианоциклобутил)амино)ацетамидом (318a) (0,514 г, выход 100%) в виде желтого воскообразного вещества;

МС (ES+): 296,3 (M+1); МС (ES-): 294,3 (M-1).

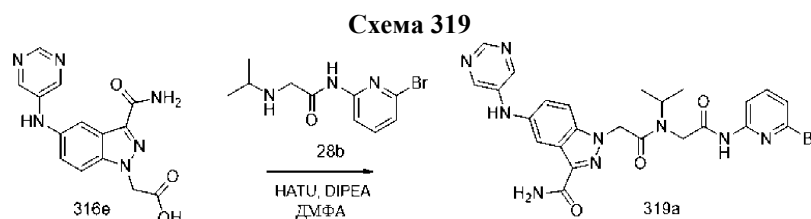
Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-цианоциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (318b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-((3-цианоциклобутил)амино)ацетамида (318a) (514 мг, 1,74 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (381 мг, 1,74 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (24 г) элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов от 0-100%] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(3-цианоциклобутил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (318b) (0,257 г, выход 30%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,91 (т, $J=5,8$ Гц) и 8,50 (т, $J=5,8$ Гц) (т, 1H), 8,19 и 8,16 (2с, 1H), 7,71 (уш. с., 1H), 7,62-7,36 (м, 4H), 7,33-7,04 (м, 3H), 5,57 и 5,41 (2с, 2H), 4,71-4,06 (м, 5H), 3,13-2,90 (м, 1H), 2,74-2,53 (м, 2H), 2,46-2,30 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,23, -121,59;

МС (ES+): 519,4 (M+Na); МС (ES-): 495,4 (M-1).

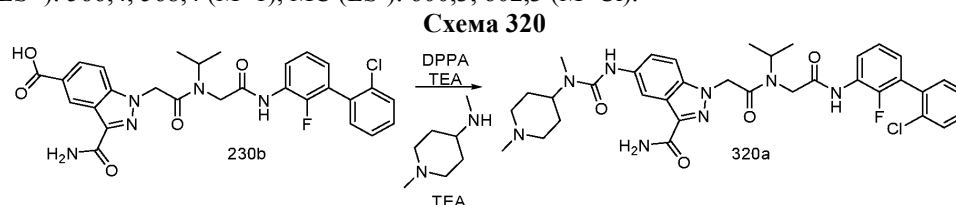


Получение 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-3-карбоксамида (319а).

Реакция 2-(3-карбамоил-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (316е) (96 мг, 0,31 ммоль) с N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-(изопропиламино)ацетамидом (28b) (60 мг, 0,22 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель (4 г), элюируя DMA-80 в ДХМ 0-50%] 1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиримидин-5-иламино)-1H-индазол-3-карбоксамида (319а) (0,014 г, выход 11%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 11,20 и 10,82 (2с, 1H), 8,64-8,60 (м, 2H), 8,52 и 8,51 (2с, 2H), 8,16 и 8,01 (2д, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,92 и 7,90 (2д, $J=2,1$ Гц, 1H), 7,87-7,53 (м, 3H), 7,46-7,23 (м, 3H), 5,61 и 5,44 (2с, 2H), 4,69-4,55 и 4,38-4,26 (2м, 1H), 4,43 и 4,03 (2с, 2H), 1,24 и 1,03 (2д, $J=6,8$ Гц, 6H);

МС (ES+): 566,4, 568,4 (M+1), МС (ES-): 600,3, 602,3 (M+Cl).



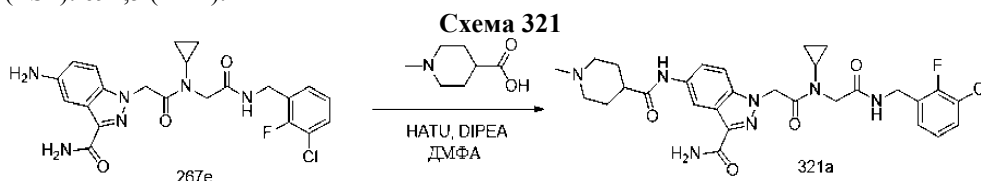
Получение 1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (320а).

Соединение 320а получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (230b) (200 мг, 0,353 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 223. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (4 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 100%] 1-(2-((2-(2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(3-метил-3-(1-метилпиперидин-4-ил)уреидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (320а) (0,023 г, выход 9%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,25 и 9,77 (2с, 1H), 8,417 и 8,41 (2с, 1H), 8,175 и 8,17 (2с, 1H), 8,09 и 7,95 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,70-7,53 (м, 2H), 7,51-7,36 (м, 3H), 7,36-6,90 (м, 5H), 5,57 и 5,44 (2с, 2H), 4,71-4,55 и 4,39-4,25 (2м, 1H), 4,46 (с, 1H) и 4,18-4,01 (м, 2H), 3,06-2,90 (м, 2H), 2,83 и 2,83 (2с, 3H), 2,40-2,14 (м, 5H), 1,87-1,68 (м, 2H), 1,64-1,51 (м, 2H), 1,25 и 1,06 (2д, $J=6,7$ Гц, 6H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -126,78, 126,98;

МС (ES+): 691,5 (M+1).



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(1-метилпиперидин-4-карбоксамида)-1H-индазол-3-карбоксамида (321а).

Реакция 5-амино-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (267е) (170 мг, 0,36 ммоль) с 1-метилпиперидин-4-карбоновой кислотой (62 мг, 0,43 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель (12 г), элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 70%], с последующим превращением свободного основания в соль HCl, используя HCl (3N в MeOH, 3 мл) в MeOH (10 мл) HCl соль 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(1-метилпиперидин-4-карбоксамида)-1H-индазол-3-карбоксамида (321а) (85 мг, выход 37%) в виде белого твердого вещества;

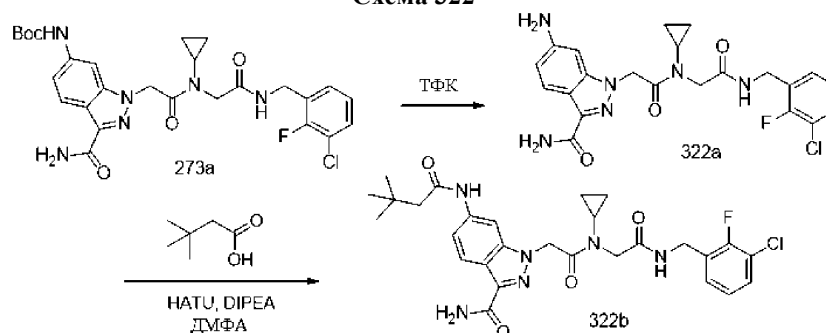
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 10,22 (с, 1H), 9,75 (уш.с, 1H), 8,53 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,49-8,42 (м,

¹H ЯМР (с, 1H), 7,63-7,57 (м, 2H), 7,49-7,42 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,15-7,08 (м, 1H), 5,63 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,52-3,44 (м, 2H), 3,13-2,91 (м, 3H), 2,84-2,70 (м, 4H), 2,09-1,99 (м, 2H), 1,98-1,82 (м, 2H), 1,02-0,96 (м, 2H), 0,95-0,87 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,58;

МС (ES+): 598,6 (M+1); (ES-): 632,5 (M+Cl).

Схема 322



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилбутанамидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (322b).

Стадия 1: получение 6-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (322a).

Реакция трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-ил)карбамата (273a) (15 мг, 0,026 ммоль) с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (0,121 мл, 1,57 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 0:1)] 6-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (322a) (8 мг, 65%) в виде светло-розового твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, Метанол-d₄) δ 7,88 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,38-7,28 (м, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,07-6,99 (м, 1H), 6,73 (дд, J=8,7, 1,8 Гц, 1H), 6,62-6,59 (м, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,44 (с, 2H), 4,13 (с, 2H), 3,12-2,98 (м, 1H), 1,09-0,94 (м, 4H);

МС (ES+): 495,3 и 497,2 (M+Na).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилбутанамидо)-1H-индазол-3-карбоксамида (322b).

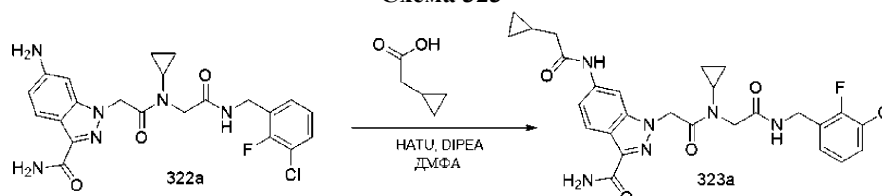
Реакция 6-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (322a) (26,5 мг, 0,056 ммоль) с 3,3-диметилбутановой кислотой (10,92 мкл, 0,084 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(3,3-диметилбутанамидо)-1H-индазол-3-карбоксамид (322b) (11 мг, выход 34%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,03 (с, 1H), 8,52 (т, J=5,7 Гц, 1H), 8,09-7,99 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,30-7,18 (м, 2H), 7,12 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,8 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,14-2,97 (м, 1H), 2,22 (с, 2H), 1,03 (с, 9H), 1,08-0,87 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,63;

МС (ES+): 571,5 (M+1), 593,5 и 595,5 (M+Na); МС (ES-): 569,4 и 571,4 (M-1).

Схема 323



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(2-циклопропилацетидамо)-1H-индазол-3-карбоксамида (323a).

Реакция 6-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (322a) (26,5 мг, 0,056 ммоль) с 2-циклопропилацетической кислотой (7,98 мкл, 0,084 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:2)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-

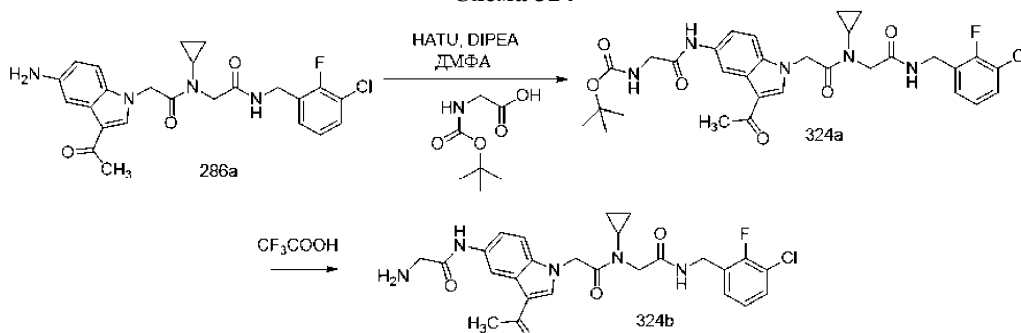
оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(2-циклопропилацетидамо)-1H-индазол-3-карбоксамид (323a) (14 мг, выход 45%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,07 (с, 1H), 8,52 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,13-7,96 (м, 2H), 7,70 (с, 1H), 7,53-7,40 (м, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,29-7,18 (м, 2H), 7,13 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,59 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,12-2,92 (м, 1H), 2,23 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,14-0,78 (м, 5H), 0,56-0,35 (м, 2H), 0,29-0,10 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,63;

МС (ES+): 555,5 (M+1), 577,5 и 579,5 (M+Na); МС (ES-): 589,5 и 591,4 (M+Cl).

Схема 324



Получение 2-(3-ацетил-5-(2-аминоацетидамо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетида (324b).

Стадия 1: получение трет-бутил-(2-((3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (324a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетида (286a) (54 мг, 0,12 ммоль) с 2-(трет-бутоксикарбониламино)уксусной кислотой (30,7 мг, 0,172 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 0:1)] трет-бутил-(2-((3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамат (324a) (63 мг, выход 87%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,90 (с, 1H), 8,50-8,34 (м, 2H), 8,25 (с, 1H), 7,56-7,34 (м, 3H), 7,27-6,99 (м, 3H), 5,41 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,9 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,73 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,15-3,01 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 1,40 (с, 9H), 1,04-0,86 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,63;

МС (ES-): 626,5 и 628,5 (M-1).

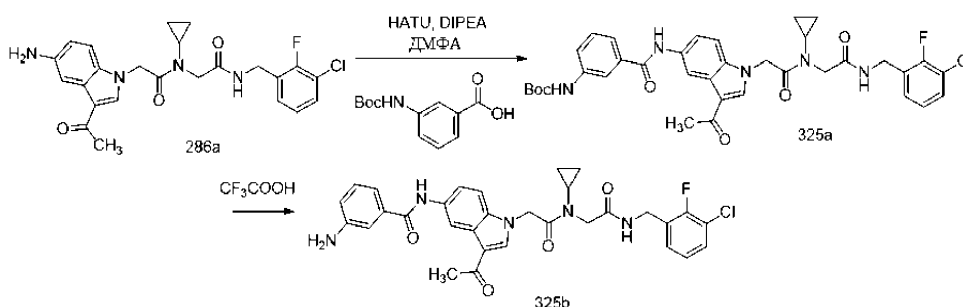
Стадия 2: получение 2-(3-ацетил-5-(2-аминоацетидамо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетида (324b).

Реакция трет-бутил-(2-((3-ацетил-1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)амино)-2-оксоэтил)карбамата (324a) (55 мг, 0,088 ммоль) с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (0,10 мл, 1,31 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/DMA80 (от 1:0 до 2:1)] 2-(3-ацетил-5-(2-аминоацетидамо)-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетида (324b) (37 мг, 80%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,83 (с, 1H), 8,47 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,53 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 7,46 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,37 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,27-7,20 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 5,41 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,27 (с, 2H), 3,13-2,99 (м, 1H), 2,41 (с, 3H), 2,07 (уш. с, 2H), 1,08-0,78 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,62; МС (ES+): 528,5 и 530,5 (M+1).

Схема 325



Получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3-аминобензамида (325b).

Стадия 1: получение трет-бутил-(3-((3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)карбамоил)фенил)карбамата (325a).

Реакция 2-(3-ацетил-5-амино-1H-индол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (286a) (54 мг, 0,12 ммоль) с 3-(трет-бутоксикарбониламино)бензойной кислотой (40,8 мг, 0,172 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-(3-((3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)карбамоил)фенил)карбамат (325a), который использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ES+): 690,6 (M+1); 712,5 (M+Na).

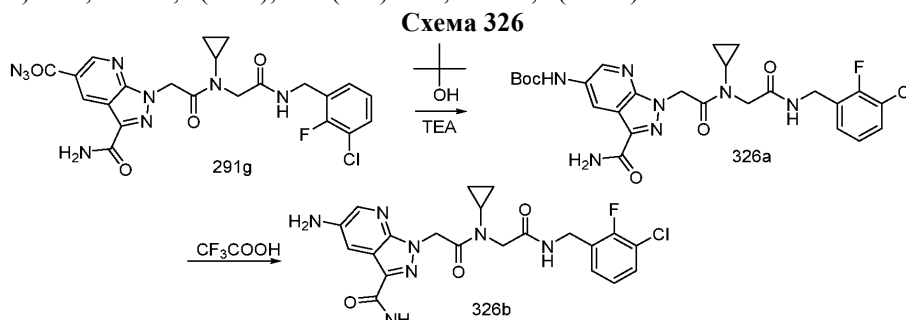
Стадия 2: получение N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3-аминобензамида (325b).

Реакция трет-бутил-(3-((3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)карбамоил)фенил)карбамата (325a) (сырой продукт со стадии-1) с 2,2,2-трифтороуксусной кислотой (0,13 мл, 1,73 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/ГМА80 (от 1:0 до 2:1)] N-(3-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индол-5-ил)-3-аминобензамид (325b) (19 мг, 28% за 2 стадии) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,07 (с, 1H), 8,55 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,47 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,62 (дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 7,46 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,39 (д, J=8,9 Гц, 1H), 7,29-7,20 (м, 1H), 7,18-7,08 (м, 4H), 6,73 (дт, J=7,0, 2,3 Гц, 1H), 5,42 (с, 2H), 5,30 (с, 2H), 4,35 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,43 (д, J=2,2 Гц, 3H), 1,04-0,87 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,62;

МС (ES+): 590,5 и 592,5 (M+1); МС (ES-): 624,5 и 626,4 (M+Cl).



Получение 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (326b).

Стадия 1: получение трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)карбамата (326a).

Соединение 326a получали из 3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-карбонилазида (291g) (0,183 ммоль) и 2-метилпропан-2-ола (0,105 мл, 1,1 ммоль), используя ТЕА (0,051 мл, 0,37 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129 с получением после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя ДХМ в метаноле (от 1:0 до 19:1)] трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)карбамат (326a) (12 мг, выход 11% за две стадии) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 574,6 (M+1); 596,6 (M+Na).

Стадия 2: получение 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (326b).

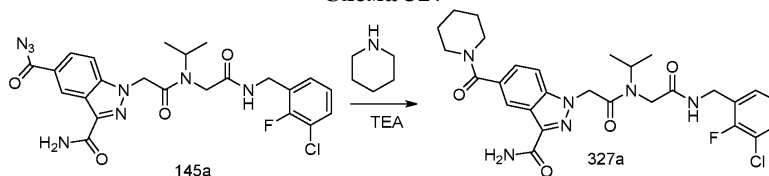
Соединение 326b получали из трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-5-ил)карбамата (326a) (12 мг, 0,02 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной хроматографией [силикагель, элюируя ДХМ в DMA-80 (от 1:0 до 2:1)] 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-3-карбоксамида (326b) (6 мг, 61%);

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (т, J=5,6 Гц, 1H), 8,07 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,64 (с, 1H), 7,61 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,52-7,41 (м, 1H), 7,30 (с, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,19-7,09 (м, 1H), 5,55 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,12-2,92 (м, 1H), 1,01-0,81 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,59;

МС (ES+): 474,4 и 476,4 (M+1); МС (ES-): 508,3 и 510,3 (M+Cl).

Схема 327



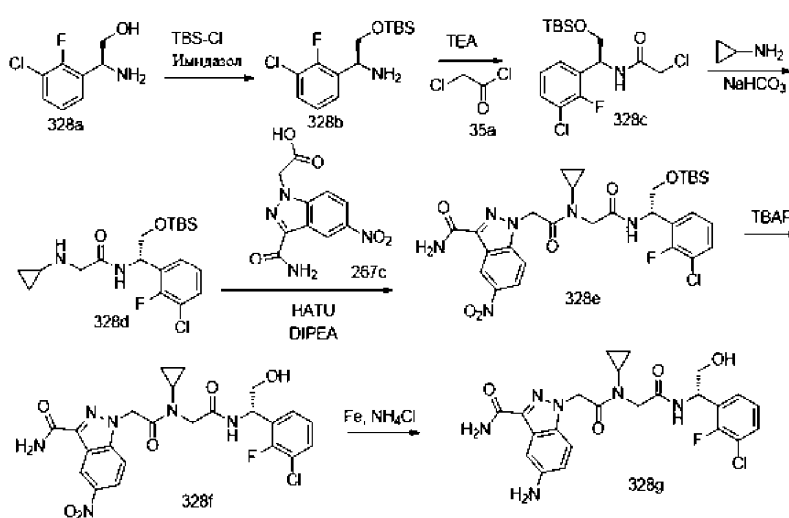
Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиперидин-1-карбонил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (327a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-5-карбонилазида (145a) (200 мг, 0,378 ммоль) в толуоле (20 мл) с пиперидином (0,064 г, 0,756 ммоль), используя TEA (0,153 г, 1,42 ммоль) в качестве основания по методике, приведенной для стадии 4 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(изопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(пиперидин-1-карбонил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (327a) (70 мг, выход 33%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,89-8,82 (м, 1H), 8,17 (с, 1H), 7,81-7,77 (с, 1H), 7,72-7,68 (м, 1H), 7,45-7,42 (м, 3H), 7,21-7,18 (м, 2H), 5,48-5,47 (с, 2H), 4,47-4,45 (м, 2H), 4,18-4,12 (м, 3H), 3,69-3,51 (м, 4H), 1,62-1,52 (м, 6H), 1,24-1,22 (с, 3H), 1,00-0,98 (с, 3H);

МС (ES+): 571 (M+1).

Схема 328



Получение (S)-5-амино-1-(2-((2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (328g).

Стадия 1: получение (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамин (328b).

К раствору (S)-2-амино-2-(3-хлор-2-фторфенил)этанола (328a) (1,05 г, 5,54 ммоль) в ДХМ (50 мл) и ДМФА (5 мл) прибавили TBS-Cl (1,002 г, 6,65 ммоль), имидазол (0,528 г, 7,75 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 3 ч. Полученный осадок собрали фильтрованием, промыли ДХМ (2×4 мл) и сушили в вакууме с получением (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамин (328b) (1,3 г, выход 77%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 304,4 (M+1).

Стадия 2: получение (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-хлорацетамида (328c).

К двухфазному раствору (S)-2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамин (328b) (1,3 г, 4,28 ммоль) в EtOAc (80 мл) и насыщ. растворе NaHCO₃ (80 мл) прибавили хлорацетилхлорид (0,514 мл, 6,42 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 16 ч. Слои разделили, водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл) и объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали флэш-хроматографией [силикагель 24 г, EtOAc в смеси гексанов от 0 до 60% в качестве элюентов] с получением (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-хлорацетамида (328c) (1,3 г, выход 80%) в виде бесцветного густого сиропа;

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,75 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,51 (ддд, J=7,9, 7,1, 1,7 Гц, 1H), 7,38 (ддд, J=8,1, 6,5, 1,7 Гц, 1H), 7,23 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,18 (к, J=6,7 Гц, 1H), 4,13 (с, 2H), 3,85-3,68 (м, 2H), 0,77 (с, 9H), -0,06 (с, 3H), -0,10 (с, 3H);

МС (ES+): 380,4 (M+1), 402,4 (M+Na), МС (ES-): 414,3, 416,5 (M+Cl).

Стадия 3: получение (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (328d).

К раствору (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-хлорацетамида (328с) в ТГФ (30 мл) прибавили циклопропиламин (0,723 мл, 10,25 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 2 дней. Смесь вылили в насыщ. раствор NaHCO_3 (60 мл) и полученную суспензию экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили (MgSO_4), отфильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель 24 г, EtOAc в гексане в качестве элюентов от 0 до 100%] с получением (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (328d) (0,7 г, выход 51%) в виде густого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,28 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,53-7,44 (м, 1H), 7,39-7,30 (м, 1H), 7,25-7,17 (м, 1H), 5,25-5,14 (м, 1H), 3,76 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,17 (д, $J=1,2$ Гц, 2H), 2,14-2,06 (м, 1H), 0,77 (с, 9H), 0,39-0,30 (м, 2H), 0,29-0,22 (м, 2H), -0,09 (с, 3H), -0,10 (с, 3H);

МС (ES+): 401,5 (M+1), МС (ES-): 435,4 (M+Cl).

Стадия 4: получение (S)-1-(6-(3-хлор-2-фторфенил)-10-циклопропил-2,2,3,3-тетраметил-8,11-диоксо-4-окса-7,10-диаза-3-силадодекан-12-ил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (328e).

Реакция (S)-N-(2-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-(циклопропиламино)ацетамида (328d) (200 мг, 0,50 ммоль) с 2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (267с) (145 мг, 0,55 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, DMA80 в ДХМ от 0 до 30% в качестве элюентов] (S)-1-(6-(3-хлор-2-фторфенил)-10-циклопропил-2,2,3,3-тетраметил-8,11-диоксо-4-окса-7,10-диаза-3-силадодекан-12-ил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (328e) (0,216 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,05 (дд, $J=2,3, 0,6$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J=9,3, 2,3$ Гц, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,89 (дд, $J=9,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,67 (с, 1H), 7,51-7,41 (м, 1H), 7,36-7,27 (м, 1H), 7,16 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 5,84-5,66 (м, 2H), 5,16 (к, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,11-3,91 (м, 2H), 3,79-3,59 (м, 2H), 3,09-2,95 (м, 1H), 1,03-0,92 (м, 2H), 0,92-0,83 (м, 2H), 0,74 (с, 9H), -0,08 (с, 3H), -0,13 (с, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,35;

МС (ES-): 681,5 (M-1).

Стадия 5: получение (S)-1-(2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (328f).

Соединение 328f получали из (S)-1-(6-(3-хлор-2-фторфенил)-10-циклопропил-2,2,3,3-тетраметил-8,11-диоксо-4-окса-7,10-диаза-3-силадодекан-12-ил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (328e) (0,21 г, 0,324 ммоль) и TBAF (0,127 г, 0,487 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ, от 0 до 20% в качестве элюентов] (S)-1-(2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (328f) (0,15 г, выход 87%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 9,05 (дд, $J=2,3, 0,6$ Гц, 1H), 8,54 (д, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J=9,3, 2,3$ Гц, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,89 (дд, $J=9,3, 0,7$ Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 7,49-7,40 (м, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,17-7,10 (м, 1H), 5,84-5,65 (м, 2H), 5,12-5,02 (м, 2H), 4,02 (с, 2H), 3,54 (т, $J=6, 0$ Гц, 2H), 3,07-2,94 (м, 1H), 1,03-0,92 (м, 2H), 0,92-0,82 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMCO-d_6) δ -121,91;

МС (ES-): 531,4 (M-1), 567,5 (M+Cl).

Стадия 6: получение (S)-5-амино-1-(2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (328g).

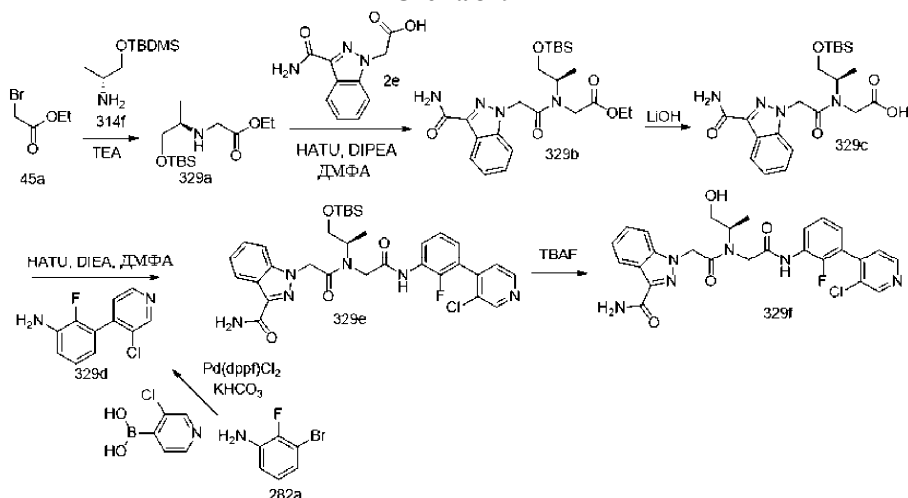
К раствору (S)-1-(2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (328f) (0,12 г, 0,225 ммоль) в EtOH (3 мл) прибавили раствор хлорида аммония (0,241 г, 4,50 ммоль) в воде (3 мл) с последующим прибавлением железа (0,126 г, 2,252 ммоль) и перемешивали смесь при 60°C в течение 4 ч. Смесь отфильтровали через слой целита, промыли EtOH (3×5 мл) и водой (3×5 мл). Объединенные порции фильтрата частично концентрировали и полученный остаток разделили между насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл) и EtOAc (80 мл), слои разделили, водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали колоночной хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ от 0 до 30% в качестве элюентов] с получением (S)-5-амино-1-(2-((1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (328g) (0,015 г, выход 13%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 8,52 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,34-7,22 (м, 3H), 7,21-7,08 (м, 2H), 6,78 (дд, $J=8,8, 2,1$ Гц, 1H), 5,57-5,39 (м, 2H), 5,14-4,99 (м, 4H), 4,00 (с, 2H), 3,54 (т, $J=6, 0$ Гц, 2H), 3,04-2,90 (м, 1H), 1,01-0,77 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,91;

МС (ES+): 503,4 (M+1), 525,4 (M+Na), МС (ES-): 501,4 (M-1), 537,5 (M+Cl).

Схема 329



Получение (R)-1-(2-(((3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксимида (329f).

Стадия 1: получение (R)-этил-2-(((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)ацетата (329a).

К раствору (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-амина (314f) (8 г, 42,2 ммоль) в ТГФ (50 мл) прибавили этил-2-бромацетат (45a) (7,06 г, 42,2 ммоль), TEA (7,07 мл, 50,7 ммоль) и смесь перемешивали при комн. темп. в течение 20 ч. Смесь вылили в насыщ. раствор NaHCO_3 (100 мл) и полученную смесь экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали, концентрировали с получением (R)-этил-2-(((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)ацетата (329a) (11 г, выход 95%) в виде бесцветной жидкости;

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4,18 (кд, $J=7,2$, 1,1 Гц, 2H), 3,58-3,33 (м, 4H), 2,83-2,68 (м, 1H), 2,16 (с, 1H), 1,27 (т, $J=7,1$ Гц, 3H), 0,98 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,05 (д, $J=1,4$ Гц, 6H).

Стадия 2: получение (R)-этил-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетида)ацетата (329b).

Реакция (R)-этил-2-(((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)ацетата (329a) (2,0 г, 7,26 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (1,91 г, 8,71 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 40 г, EtOAc в смеси гексанов от 0 до 100% в качестве элюентов] (R)-этил-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетида)ацетат (329b) (1,5 г, 3,15 ммоль, выход 43,3%) в виде бесцветной пены;

МС (ES+): 477,5 (M+1), 499,5 (M+Na), МС (ES-): 511,5 (M+Cl).

Стадия 3: получение (R)-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетида)уксусной кислоты (329c)

Гидролиз сложного эфира (R)-этил-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетида)ацетата (329b) (1,5 г, 3,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дал после обработки реакционной смеси (R)-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетида)уксусную кислоту (329c) (1,1 г, выход 78%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 471,5 (M+Na), МС (ES-): 447,4 (M-1).

Стадия 4: получение 3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторанилина (329d).

К дегазированному раствору 3-бром-2-фторанилина (282a) (2,415 г, 12,71 ммоль), 3-хлорпиридин-4-илбороновой кислоты (2,00 г, 12,71 ммоль) в диметилевоом эфире этиленгликоля (50 мл) прибавили раствор гидрокарбоната калия (4,45 г, 44,5 ммоль) в воде (2,00 мл) с последующим прибавлением ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) (0,930 г, 1,271 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 17 ч. Реакционную смесь охладили до комнатной температуры, разбавили водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили, фильтровали, концентрировали и очищали хроматографией [силикагель 24 г, элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0 до 50%] с получением 3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторанилина (329d) (0,189 г, выход 7%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,75 (д, $J=0,6$ Гц, 1H), 8,59 (д, $J=4,9$ Гц, 1H), 7,46 (дд, $J=5,0$, 0,6 Гц, 1H), 6,99 (тд, $J=7,7$, 0,7 Гц, 1H), 6,93-6,80 (м, 1H), 6,54-6,41 (м, 1H), 5,36 (с, 2H, обменивающийся с D_2O);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -137,11;

МС (ES+): 223,2 (M+1).

Стадия 5: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-((3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (329e).

Реакция (R)-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)уксусной кислоты (329с) (0,13 г, 0,29 ммоль) с 3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторанилином (329d) (0,065 г, 0,29 ммоль) (45e) (54 мг, 0,379 ммоль), по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 4 г, элюируя EtOAc в смеси гексанов от 0 до 100% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-((3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (329e) (0,06 г, выход 32%) в виде бесцветной пены;

МС (ES+): 653,6 (M+1), 675,5 (M+Na).

Стадия 6: получение (R)-1-(2-((2-((3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (329f).

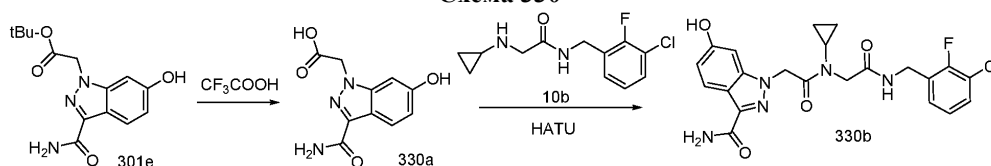
Соединение 329f получали из (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-((3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (329e) (0,06 г, 0,092 ммоль) и TBAF (0,072 г, 0,276 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ, от 0 до 40% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((2-((3-(3-хлорпиридин-4-ил)-2-фторфенил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (329f) (0,035 г, выход 71%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,35 и 10,02 (2с, 1H), 8,81 и 8,79 (2с, 1H), 8,69-8,59 (м, 1H), 8,21-8,12 (м, 1H), 8,02 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,72 и 7,68 (2с, 1H), 7,62-7,09 (м, 7H), 5,75-5,57 и 5,53-5,46 (2м, 2H), 5,43 и 4,83 (2т, J=5,4 Гц, 1H) 4,61-4,40 и 4,30-4,18 (2м, 1H), 4,19 и 3,97 (2д, J=16,6 Гц, 2H), 3,58-3,42 (м, 2H), 1,19 и 1,04 (2д, J=6,9 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,30, -126,74;

МС (ES+): 539,4 (M+1), 561,5 (M+Na), МС (ES-): 537,5 (M-1), 573,5 (M+Cl).

Схема 330



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксамид (330b).

Стадия 1: получение 2-(3-карбамоил-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (330a).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (301e) (50 мг, 0,172 ммоль, сырой) с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (0,2 мл, 2,57 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-карбамоил-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (330a), которую использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксамид (330b).

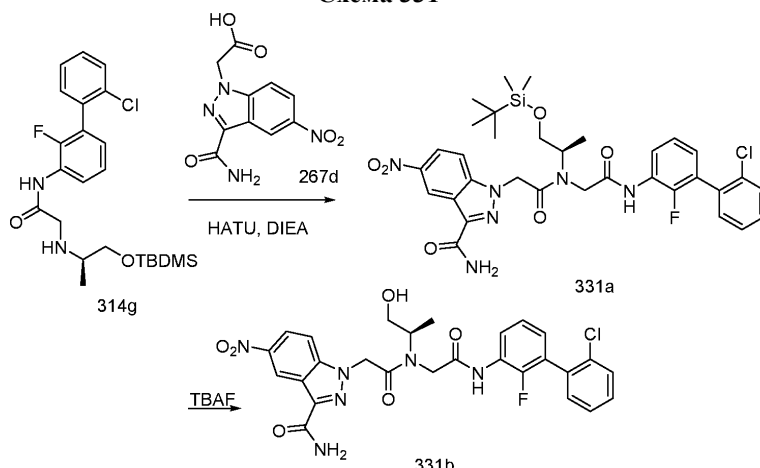
Реакция 2-(3-карбамоил-6-гидрокси-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (330a) (0,172 ммоль, сырая) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (0,066 г, 0,26 ммоль) (10b) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 92:8)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксамид (330b) (26 мг, 32% за две стадии) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,80 (с, 1H), 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,96-7,87 (м, 1H), 7,59 (с, 1H), 7,50-7,38 (м, 1H), 7,32-7,19 (м, 2H), 7,13 (т, J=7,9 Гц, 1H), 6,84-6,75 (м, 2H), 5,50 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,11-2,96 (м, 1H), 1,00-0,85 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,62;

МС (ES-): 472,4 и 474,5 (M-1).

Схема 331



Получение (R)-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (331b).

Стадия 1: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (331a).

Соединение 331b получали из (R)-2-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-иламино)-N-(2'-хлор-2-фторбифенил-3-ил)ацетамида (314g) (1,00 г, 2,22 ммоль) по реакции с 2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (267d) (703 мг, 2,66 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 24 г, элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов от 0-100%] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (331a) (494 мг, выход 32%) в виде желтого твердого вещества;

МС (ES+): 697,7 (M+1), 719,5 (M+Na); МС (ES-): 695,5 (M-1).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (331b).

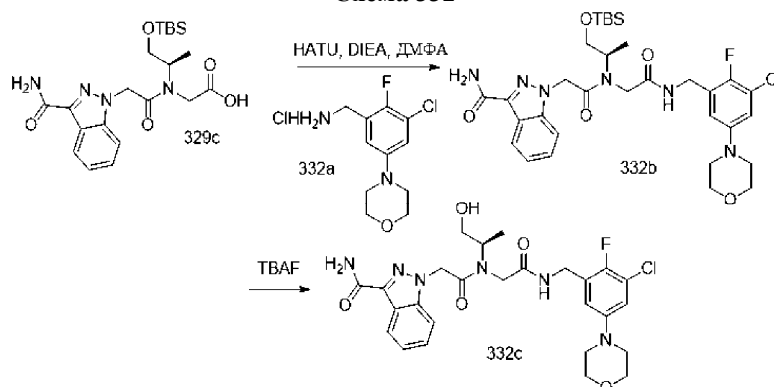
Соединение 331b получали из (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (331a) (106 мг, 0,15 ммоль) и TBAF (60 мг, 0,228 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [первая колонка; силикагель 12 г, элюируя метанолом в ДХМ от 0-100%; вторая колонка, силикагель 12 г, элюируя этилацетат/метанол (9:1) в смеси гексанов от 0-100%] (R)-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (331b) (61 мг, выход 69%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, смесь двух ротационных изомеров) δ 10,30 и 9,95 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 9,08-9,03 (м, 1H), 8,33 (дд, J=9,3, 2,3 Гц) и 8,22 (дд, J=9,3, 2,3 Гц) (2дд, 1H), 8,15-7,91 (м, 2H, обменивающийся с D₂O 1H), 7,82 (д, J=9,3 Гц) и 7,73 (д, J=9,3 Гц) (2д, 1H), 7,68 (уш. с., 1H, обменивающийся с D₂O), 7,64-7,56 (м, 1H), 7,54-7,37 (м, 3H), 7,32 (т, J=7,9 Гц) и 7,23 (т, J=7,9 Гц) (2т, 1H), 7,19-7,03 (м, 1H), 5,92-5,69 (м, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,42 (т, J=5,6 Гц) и 4,83 (т, J=5,5 Гц) (2т, 1H, обменивающийся с D₂O), 4,61-3,90 (м, 3H), 3,65-3,45 (м, 2H), 1,21 (д, J=6,5 Гц) и 1,04 (д, J=6, 9 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -126,53, -126,90;

МС (ES+): 583,4 (M+1), 606,4, 607,4 (M+Na); МС (ES-): 581,5, 583,5 (M-1).

Схема 332



Получение (R)-1-(2-((2-(2'-хлор-2-фтор-5-морфолинобензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-

2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (332с).

Стадия 1: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фтор-5-морфолинобензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (332b).

Реакция (R)-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)уксусной кислоты (329с) (100 мг, 0,223 ммоль) с (3-хлор-2-фтор-5-морфолинофенил)метанамин гидрохлоридом (332а) (0,063 г, 0,223 ммоль, полученный по методу, приведенному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ (2012), WO 2012093101) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 4 г, элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фтор-5-морфолинобензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (332b) (100 мг, выход 66%) в виде бесцветной пены;

МС (ES-): 673,6 (M-1).

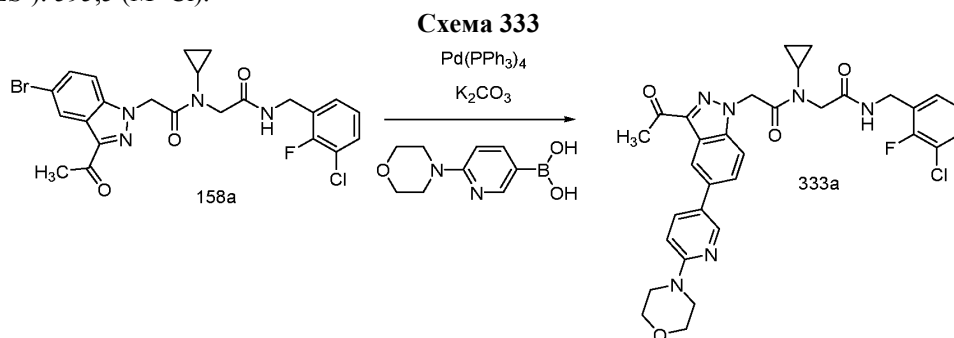
Стадия 2: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фтор-5-морфолинобензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (332с).

Соединение 332с получали из (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фтор-5-морфолинобензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (332b) (100 мг, 0,148 ммоль) и TBAF (0,077 г, 0,296 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ, от 0 до 40% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фтор-5-морфолинобензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (332с) (66 мг, выход 79%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,82 и 8,58 (2т, J=5,9 Гц, 1H), 8,21-8,14 (м, 1H), 7,76-7,17 (м, 5H), 7,03-6,63 (м, 2H), 5,70-5,55 и 5,44-5,34 (2м, 2H), 5,50 и 4,81 (2т, J=6,0 Гц, 1H), 4,49-3,12 (м, 11H), 3,05-2,94 и 2,81-2,71 (2м, 4H), 1,17 (д, J=6,5 Гц) и 1,00-0,94 (м) (3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ -134,26, -135,26;

МС (ES-): 595,5 (M+Cl).



Получение 2-(3-ацетил-5-(6-морфолинопиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (333а).

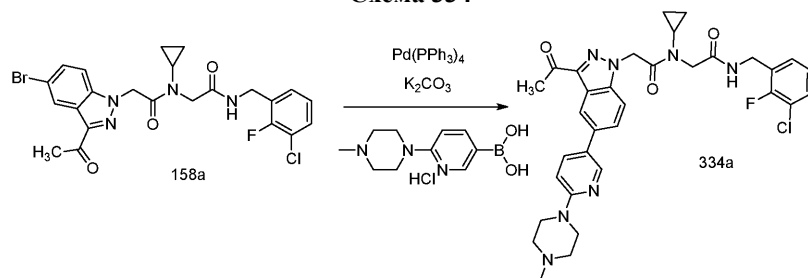
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (158а) (0,12 г, 0,224 ммоль) с 6-морфолинопиридин-3-илбороновой кислотой (0,056 г, 0,269 ммоль) по методике, приведенной на схеме 78, дала после обработки реакционной смеси и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографии [силикагель 50 г, ацетонитрил в воде (0,1% ТФК) от 0 до 50% в качестве элюентов] 2-(3-ацетил-5-(6-морфолинопиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (333а) (0,055 г, выход 40%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,53-8,45 (м, 2H), 8,31-8,29 (м, 1H), 7,93 (дд, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,81-7,70 (м, 2H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,14-7,05 (м, 1H), 6,97 (д, J=8,9 Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,34 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,78-3,68 (м, 4H), 3,55-3,46 (м, 4H), 3,20-3,07 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 1,10-0,98 (м, 2H), 0,98-0,85 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,58;

МС (ES+): 619,0 (M+1), 641,5(M+Na).

Схема 334



Получение 2-(3-ацетил-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (334a).

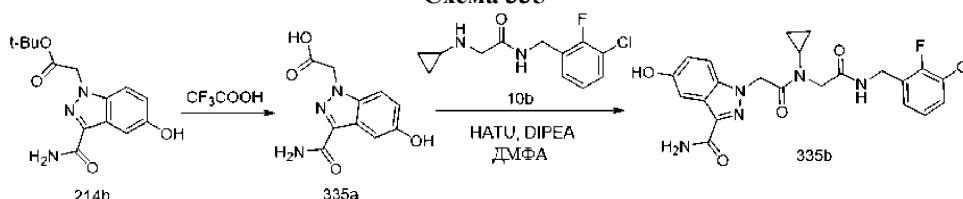
Реакция 2-(3-ацетил-5-бром-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамида (158a) (0,12 г, 0,224 ммоль) с 6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-илбороновой кислоты гидрохлоридом (0,058 г, 0,224 ммоль) по методике, приведенной на схеме 78, дала после обработки реакционной смеси и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографии [силикагель 50 г, Ацетонитрил в воде (0,1% ТФК) от 0 до 50% в качестве элюентов] 2-(3-ацетил-5-(6-(4-метилпиперазин-1-ил)пиридин-3-ил)-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-N-циклопропилацетамид (334a) (0,033 г, выход 23%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54-8,45 (м, 2H), 8,33-8,27 (м, 1H), 7,90 (дд, $J=8,9$, 2,5 Гц, 1H), 7,80-7,69 (м, 2H), 7,50-7,41 (м, 1H), 7,27-7,19 (м, 1H), 7,15-7,06 (м, 1H), 6,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 5,78 (с, 2H), 4,34 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,58 (тд, $J=12,7$, 11,0, 4,4 Гц, 4H), 3,21-3,07 (м, 1H), 2,63 (с, 3H), 2,53 (уш.с, 4H), 2,30 (с, 3H), 1,10-0,98 (м, 2H), 0,98-0,85 (м, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,58;

МС (ES+): 632,6 (M+1), 654,6 (M+Na); МС (ES-): 666,6 (M+Cl).

Схема 335



Получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксамида (335b).

Стадия 1: получение 2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (335a).

Реакция трет-бутил-2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)ацетата (214b) (260 мг, 0,89 ммоль) с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (1,03 мл, 13,39 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (335a), которую использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: получение 1-(2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксамида (335b).

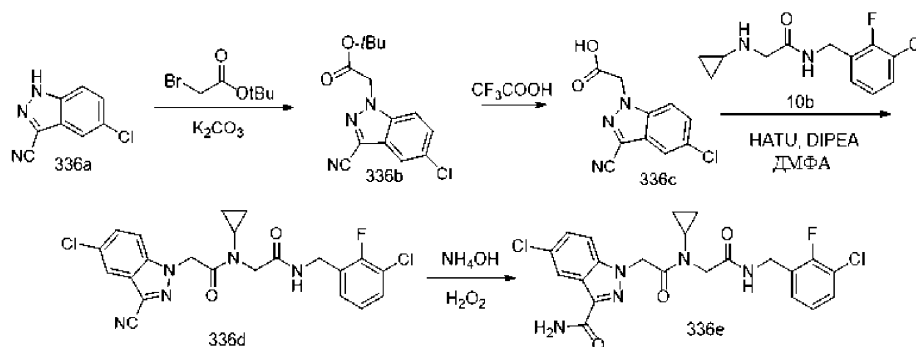
Реакция 2-(3-карбамоил-5-гидрокси-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (335a) (210 мг, 0,89 ммоль, сырая) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (344 мг, 1,34 ммоль по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-гидрокси-1H-индазол-3-карбоксамида (335b) (101 мг, 24%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,36 (с, 1H), 8,49 (т, $J=5,9$ Гц, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,51-7,42 (м, 3H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,12 (тд, $J=7,9$, 1,0 Гц, 1H), 6,92 (дд, $J=9,0$, 2,4 Гц, 1H), 5,57 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13-2,92 (м, 1H), 1,03-0,80 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,58;

МС (ES+): 496,3 и 498,3 (M+Na); МС (ES-): 472,4 и 474,4 (M-1).

Схема 336



Получение 5-хлор-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (336b).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (336b).

Реакция 5-хлор-1H-индазол-3-карбонитрила (336a) (500 мг, 2,67 ммоль) с трет-бутил-2-бромацетатом (0,474 мл, 3,21 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси трет-бутил-2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)ацетат (336b) (1,013 г) в виде коричневого полутвердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ES⁻): 290,4 и 292,3 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (336c).

Реакция трет-бутил-2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (336b) (0,779 г, 2,67 ммоль, сырой) с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (2,06 мл, 26,7 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси 2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (336c), которую использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 3: получение N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетамида (336d).

Реакция 2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (336c) (0,629 г, 2,67 ммоль, сырая) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (0,82 г, 3,20 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетамид (336d) (479 мг, 38% за три стадии) в виде желтого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,47 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=9,1, 0,8 Гц, 1H), 7,60 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,13-7,07 (м, 1H), 5,81 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,97 (с, 2H), 3,16-2,98 (м, 1H), 1,08-0,82 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,57;

МС (ES⁺): 474,4 (M+1).

Стадия 4: получение 5-хлор-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (336e).

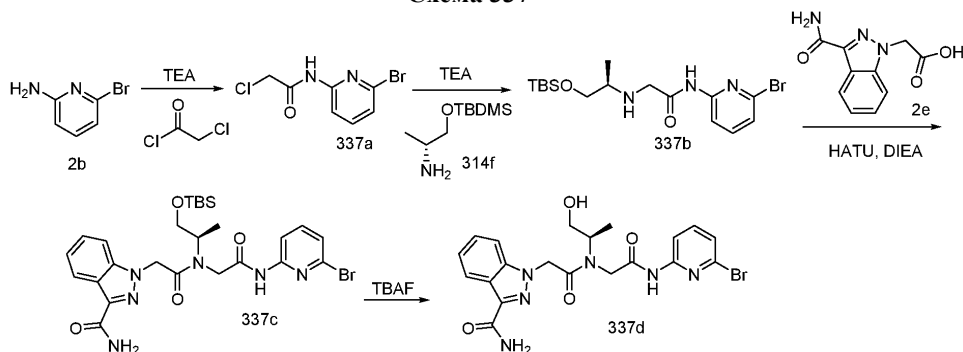
Реакция N-(2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-2-(5-хлор-3-циано-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетамида (336d) (369 мг, 0,778 ммоль) с пероксидом водорода (0,275 мл, 3,11 ммоль) по методике, приведенной на схеме 65, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] 5-хлор-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (336e) (197 мг, 51%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,16 (дд, J=2,1, 0,7 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,73 (дд, J=9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 3H), 7,26-7,17 (м, 1H), 7,11 (тд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,14-2,93 (м, 1H), 1,05-0,81 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,56;

МС (ES⁺): 514,3 и 516,3 (M+Na); МС (ES⁻): 490,3 (M-1).

Схема 337



Получение (R)-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (337d).

Стадия 1: получение N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-хлорацетамида (337a).

Соединение 337a получали из 6-бромпиридин-2-амина (2a) (2 г, 11,56 ммоль) и хлорацетилхлорида (1,852 мл, 23,12 ммоль), по методике, приведенной для стадии 1 схемы 35. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 40 г, EtOAc-гексан от 0 до 40% в качестве элюентов] с получением N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-хлорацетамида (337a) (2,3 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,19 (с, 1H), 8,06 (дд, $J=8,2, 0,7$ Гц, 1H), 7,86-7,67 (м, 1H), 7,39 (дд, $J=7,7, 0,7$ Гц, 1H), 4,34 (с, 2H).

Стадия 2: получение (R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)ацетамида (337b).

Соединение 337b получали из N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-хлорацетамида (337a) (0,5 г, 2,0 ммоль) и (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-амина (314f) (0,38 г, 2,0 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 35. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 24 г, EtOAc-ДХМ от 10 до 100% в качестве элюентов] (R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)ацетамид (337b) (0,5 г, выход 62%) в виде густого сиропа;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,51 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=8,2, 0,7$ Гц, 1H), 7,74 (т, $J=7,9$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=7,7, 0,7$ Гц, 1H), 3,44 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,41-3,37 (м, 1H), 3,35 (с, 2H), 2,66 (к, $J=6,1$ Гц, 1H), 0,94 (д, $J=6,4$ Гц, 3H), 0,85 (с, 9H), 0,03 (с, 3H), -0,00 (с, 3H);

МС (ES+): 402,4, 403,3 (M+1), МС (ES-): 436,3, 438,4 (M+Cl).

Стадия 3: получение (R)-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (337c).

Реакция (R)-N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)ацетамида (337b) (200 мг, 0,50 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (163 мг, 0,75 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, DMA80 в ДХМ от 0 до 20% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (337c) (0,19 г, выход 63%) в виде бесцветной пены;

МС (ES+): 603,5, 605,5 (M+1), МС (ES+): 601,5, 603,5 (M-1).

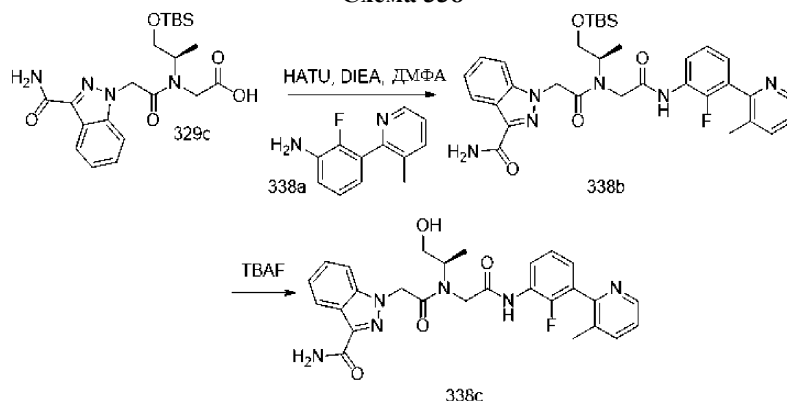
Стадия 4: получение (R)-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (337d).

Соединение 337d получали из (R)-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (337c) (0,07 г, 0,12 ммоль) и TBAF (0,061 г, 0,232 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ, от 0 до 30% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (337d) (0,038 г, выход 67%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 11,19 и 10,90 (2с, 1H), 8,21-8,12 (м, 1H), 8,02 и 7,99 (2с, 1H), 7,86-7,17 (м, 7H), 5,75-5,57 (м) и 5,45 (с, 2H), 5,35 и 4,77 (2т, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,56-4,36 и 4,21 (2м, 1H), 4,15 и 3,93 (2д, $J=16,7$ Гц, 2H), 3,59-3,39 (м, 2H), 1,17 и 1,00 (2д, $J=6,9$ Гц, 3H);

МС (ES+): 489,3, 491,3 (M+1), 511,3, 513,3 (M+Na), МС (ES-): 487,3, 489,3 (M-1).

Схема 338



Получение (R)-1-(2-((2-((2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)пропан-2-ил)-2-((2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (338c).

Стадия 1: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-((2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (338b).

Реакция (R)-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)уксусной кислоты (329с) (0,1 г, 0,22 ммоль) с 2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)анилином (338а) (0,045 г, 0,22 ммоль, полученным по методу, приведенному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ 2012093101, 12 июля 2012) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 12 г, элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 20% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-((2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (338b) (0,045 г, выход 32%) в виде бесцветной пены;

МС (ES+): 633,5 (M+1), 655,5 (M+Na).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-((2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (338с).

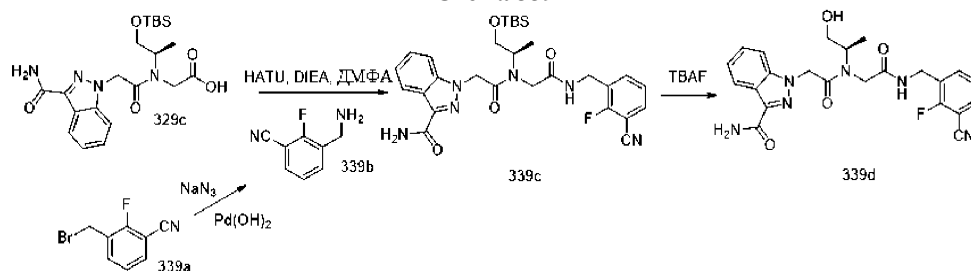
Соединение 338с получали из (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-((2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (338b) (0,045 г, 0,071 ммоль) и TBAF (0,037 г, 0,142 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ, от 0 до 30% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-((2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (338с) (0,028 г, выход 76%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,28 и 9,95 (2с, 1H), 8,53-8,47 (м, 1H), 8,21-8,14 (м, 1H), 8,06-7,97 (м, 1H), 7,81-7,06 (м, 9H), 5,74-5,59 (м) и 5,49 (с) (2H), 5,45 и 4,84 (т, J=5,5 Гц, 1H), 4,59-3,86 (м, 3H), 3,62-3,38 (м, 2H), 2,20 и 2,14 (2с, 3H), 1,19 и 1,04 (2д, J=6,9 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ -127,76, -128,34;

МС (ES+) 519,4 (M+1), 541,4 (M+Na), МС (ES-) 517,5 (M-1).

Схема 339



Получение (R)-1-(2-((2-((3-циано-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)пропан-2-ил)-2-((2-фтор-3-(3-метилпиридин-2-ил)фенил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (339d).

Стадия 1: получение 3-(аминометил)-2-фторбензонитрила (339b).

К раствору 3-(бромметил)-2-фторбензонитрила (339а) (0,25 г, 1,168 ммоль) в ДМСО (5 мл) прибавили азид натрия (0,114 г, 1,752 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. Смесь разделили между водой (50 мл) и EtOAc (60 мл) и слои разделили. Водный слой экстрагировали EtOAc (40 мл) и объединенные органические слои промывали водой (50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали и концентрировали с получением азид в виде пастообразной массы. Указанную пастообразную массу растворили в этилацетате (10 мл), прибавили гидроксид палладия на угле (0,016 г, 0,117 ммоль) и смесь перемешивали в атмосфере водорода в течение 2 ч. Смесь отфильтровали через

слой целита, промыли EtOAc (2×5 мл) и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 3-(аминометил)-2-фторбензонитрила (339b) (0,13 г, выход 74%) в виде белой пены с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,92-7,83 (м, 1H), 7,82-7,72 (м, 1H), 7,39 (т, $J=7,7$ Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 1,92 (д, $J=30,5$ Гц, 2H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -115,06.

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-циано-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (339c).

Реакция (R)-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)уксусной кислоты (329с) (0,12 г, 0,268 ммоль) с 3-(аминометил)-2-фторбензонитрилом (339b) (0,060 г, 0,401 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 4 г, элюируя EtOAc в ДХМ от 0 до 100% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-циано-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (339с) (0,07 г, выход 45%) в виде бесцветной пены;

МС (ES+) 603,5 (M+Na).

Стадия 3: получение (R)-1-(2-((2-((3-циано-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (339d).

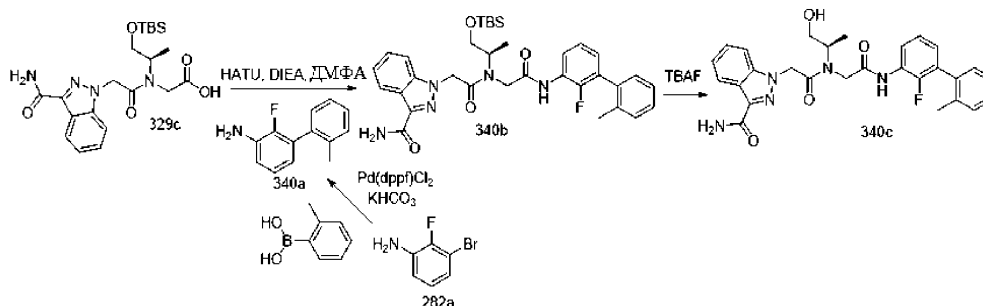
Соединение 339d получали из (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-циано-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (339с) (0,07 г, 0,121) и TBAF (0,063 г, 0,241 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ, от 0 до 30% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((2-((3-циано-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (339d) (0,025 г, выход 45%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,91 и 8,65 (2т, $J=5,9$ Гц, 1H), 8,21-8,18 и 8,18-8,14 (2м, 1H), 7,89-7,73 (м, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,61-7,08 (м, 6H), 5,66-5,55 (м) и 5,41 (с) (2H), 5,48 и 4,80 (2т, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,55-3,69 (м, 5H), 3,51-3,40 (м, 2H), 1,15 и 0,95 (2д, $J=6,9$ Гц, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ -113,49, -113,84;

МС (ES+): 467,5 (M+1), 489,5 (M+Na), МС (ES-): 465,5 (M-1), 501,5 (M+Cl).

Схема 340



Получение (R)-1-(2-((2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (340c).

Стадия 1: получение 2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-амина (340a).

Соединение 340a получали из 3-бром-2-фторанилина (282a) (0,5 г, 2,63 ммоль) и о-толилбороновой кислоты (0,43 г, 3,16 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 329. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 12 г, EtOAc в смеси гексанов от 0 до 30% в качестве элюентов] 2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-амин (340a) (0,4 г, выход 76%) в виде бесцветной жидкости;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,33-7,18 (м, 3H), 7,18-7,11 (м, 1H), 6,95-6,86 (м, 1H), 6,77 (тд, $J=8,3, 1,7$ Гц, 1H), 6,36 (ддд, $J=7,5, 6,5, 1,7$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 2,13 (с, 3H).

Стадия 2: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (340b).

Реакция (R)-2-(N-(1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетамидо)уксусной кислоты (329с) (0,12 г, 0,27 ммоль) с 2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-амином (340a) (0,065 г, 0,32 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 4 г, элюируя EtOAc в ДХМ от 0 до 100% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (340b) (0,09 г, выход 53%) в виде бесцветной пены;

МС (ES+): 654,6 (M+Na).

Стадия 3: получение (R)-1-(2-((2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (340с).

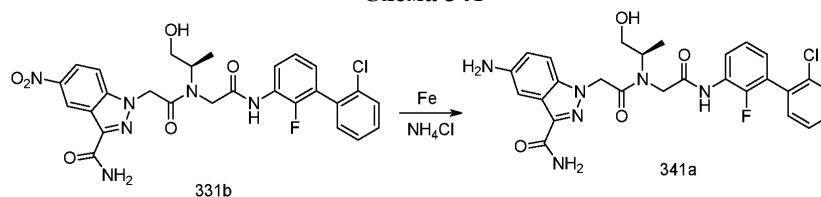
Соединение 340с получали из (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (340b) (0,09 г, 0,142 ммоль) и TBAF (0,074 г, 0,285 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ, от 0 до 30% в качестве элюентов] (R)-1-(2-((2-((2-фтор-2'-метил-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (340с) (0,058 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,25 и 9,92 (с, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 8,05-7,97 и 7,95-7,86 (2м, 1H), 7,73 и 7,68 (2с, 1H), 7,62-7,14 (м, 9H), 7,14-7,06 и 7,05-6,97 (2м, 1H), 5,74-5,58 и 5,48 (м и с, 2H), 5,45 и 4,83 (2т, J=5,5 Гц, 1H), 4,59-3,86 (м, 3H), 3,60-3,38 (м, 2H), 2,16 и 2,11 (2с, 3H), 1,19 и 1,04 (2д, J=6, 9 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 127,21, -127,76;

МС (ES+): 540,5 (M+Na); МС (ES-): 516,6 (M-1).

Схема 341



Получение (R)-5-амино-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (341a).

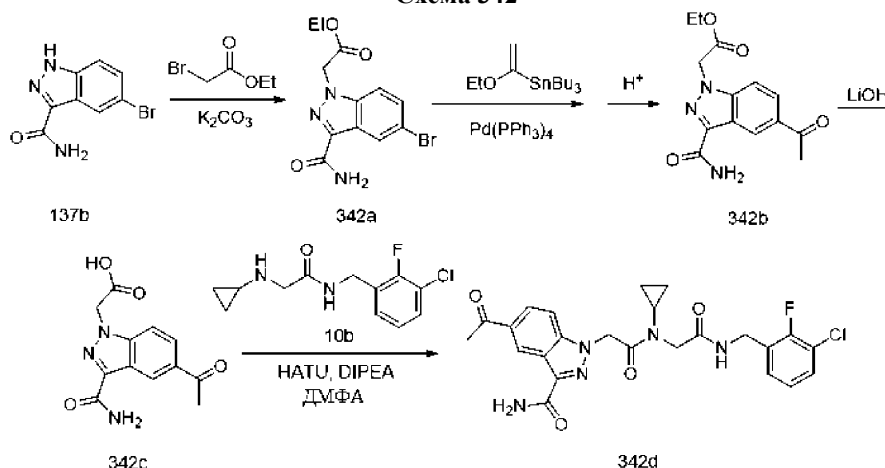
Соединение 341a получали из (R)-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (331b) (0,05 г, 0,086 ммоль) по методике, приведенной для стадии 6 схемы 328. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 4 г, DMA80 в ДХМ от 0 до 30% в качестве элюентов] (R)-5-амино-1-(2-((2-((2'-хлор-2-фтор-[1,1'-бифенил]-3-ил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (341a) (0,025 г, выход 53%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,26 и 9,97 (2с, 1H), 8,10-8,04 и 8,01-7,93 (2м, 1H), 7,66-7,01 (м, 10H), 6,81 и 6,75 (2дд, J=8,9, 2,1 Гц, 1H), 5,59-5,43 (м) и 5,33 (с) (2H), 5,39 и 4,82 (2т, J=5,5 Гц, 1H), 5,03 и 5,02 (2с, 2H), 4,58-3,87 (м, 3H), 3,57-3,43 (м, 2H), 1,15 и 1,03 (2д, J=6, 9 Гц, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ -126,49, -127,01;

МС (ES+): 575,4 (M+Na); МС (ES-): 551,5 (M-1), 587,5 (M+Cl).

Схема 342



Получение 5-ацетил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-амино)-2-оксо-этил)-1H-индазол-3-карбоксамид (342d).

Стадия 1: получение этил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (342a).

Реакция 5-бром-1H-индазол-3-карбоксамид (137b) (4,4 г, 18,33 ммоль) с этилбромацетатом (3,06 мл, 27,5 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси этил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетат (342a) (4,5 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (дд, J=2,0, 0,7 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,78 (дд, J=9,0, 0,7 Гц, 1H), 7,62 (дд, J=9,0, 1,9 Гц, 1H), 7,54 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 4,16 (к, J=7,1 Гц, 2H), 1,20 (т, J=7,2 Гц, 3H).

Стадия 2: получение этил-2-(5-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (342b).

Реакция этил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (342a) (200 мг, 0,613 ммоль) с трибутил(1-этоксивинил)станнаном (0,267 мл, 0,767 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 и стадии-2 схемы 206 дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] этил-2-(5-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетат в виде белого твердого вещества (342b) (58 мг, 33%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,83 (дд, J=1,7, 0,8 Гц, 1H), 8,04 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,85 (дд, J=9,0, 0,8 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 5,53 (с, 2H), 4,17 (к, J=7,1 Гц, 2H), 2,66 (с, 3H), 1,21 (т, J=7,1 Гц, 3H);

МС (ES⁺): 312,4 (M+Na).

Стадия 3: получение 2-(5-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (342с).

Реакция этил-2-(5-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (342b) (54 мг, 0,187 ммоль) с гидратом гидроксида лития (47,0 мг, 1,120 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки 2-(5-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (342с) (25 мг, 51%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,40 (с, 1H), 8,88-8,78 (м, 1H), 8,03 (дд, J=8,9, 1,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,84 (д, J=9, 0 Гц, 1H), 7,59 (с, 1H), 5,40 (с, 2H), 2,66 (с, 3H);

МС (ES⁻): 260,3 (M-1).

Стадия 4: получение 5-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (342d).

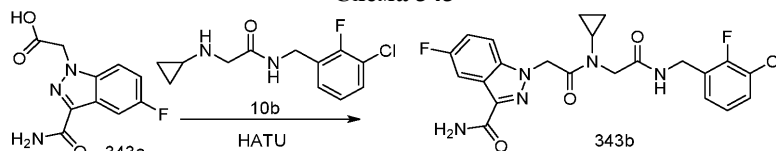
Реакция 2-(5-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (342с) (23 мг, 0,088 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (33,9 мг, 0,132 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 5-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (342d) (19 мг, 43%).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,84-8,80 (м, 1H), 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,98 (дд, J=8,9, 1,6 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,80-7,70 (м, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,46 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,28-7,18 (м, 1H), 7,10 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,13-2,98 (м, 1H), 2,66 (с, 3H), 1,09-0,84 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,56;

МС (ES⁺): 522,4 (M+Na); МС (ES⁻): 498,4 (M-1).

Схема 343



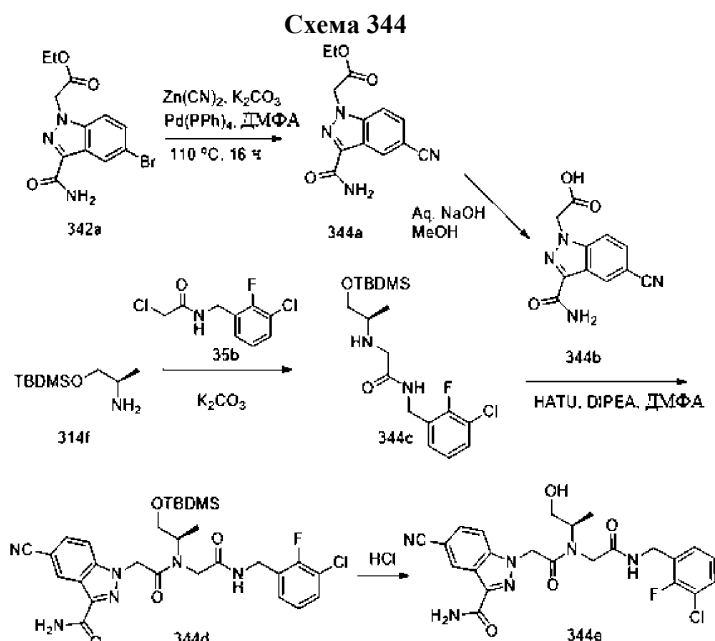
Получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)-амино)-2-оксоэтил)-5-фтор-1H-индазол-3-карбоксамид (343b).

Реакция 2-(3-карбамоил-5-фтор-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (343а) (30 мг, 0,126 ммоль, полученной по методу, приведенному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ 2014002054, 03 января 2014) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (48,7 мг, 0,190 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] дала 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-фтор-1H-индазол-3-карбоксамид (343b) (25 мг, 42%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (т, J=5,8 Гц, 1H), 7,83-7,75 (м, 2H), 7,72 (дд, J=9,2, 4,2 Гц, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 7,34 (тд, J=9,2, 2,5 Гц, 1H), 7,27-7,18 (м, 1H), 7,16-7,07 (м, 1H), 5,68 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,11-3,01 (м, 1H), 1,04-0,83 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -120,96, -121,57;

МС (ES⁺): 498,4 и 500,3 (M+Na); МС (ES⁻): 510,4 (M+Cl).



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (344e).

Стадия 1: получение этил-2-(3-карбамоил-5-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (344a).

Соединение 344a получали из этил-2-(5-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (342a) (1,0 г, 3,06 ммоль) в 1,4-диоксане (20,0 мл), используя цианид цинка (3,66 г, 30,66 ммоль), K₂CO₃ (1,05 г, 7,65 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (1,41 г, 1,226 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси этил-2-(3-карбамоил-5-циано-1H-индазол-1-ил)ацетат (344a) (400,0 мг, 48%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,628-8,620 (с, 1H), 8,015-7,985 (м, 2H), 7,86-7,83 (д, 1H), 7,657 (с, 1H), 5,55 (с, 2H), 4,18-4,16 (м, 2H), 1,23-1,18 (м, 3H);

МС (ES⁻): 271 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-карбамоил-5-циано-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (344b).

К перемешиваемому раствору этил-2-(3-карбамоил-5-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (344a) (400,0 мг, 1,47 ммоль) в MeOH (20,0 мл) прибавили водн. NaOH (0,293 г, 7,30 ммоль) и перемешивали в течение 12 ч при комн. темп. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и водный слой подкислили HCl. Полученный осадок собрали фильтрованием и сушили с получением 2-(3-карбамоил-5-циано-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (344b) (200,0 мг, 57%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,71-13,12 (м, 1H), 8,619-8,617 (с, 1H), 8,015-7,95 (м, 2H), 7,849-7,844 (д, 1H), 7,63 (с, 1H), 5,50-5,44 (с, 2H);

МС (ES⁻): 243 (M-1).

Стадия 3: получение (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (344c).

К перемешиваемому раствору 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (500 мг, 2,13 ммоль) в ДХМ (30 мл) прибавили (R)-1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-амин (314f) (420,0 мг, 2,22 ммоль) и DIPEA (1,36 мг, 10,54 ммоль) при комн. темп. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя этилацетатом в н-гексане (0-90%)] с получением (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (344c) (300,0 мг, 36,34%) в виде коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,36 (т, J=6,2 Гц, 1H), 7,53-7,38 (м, 1H), 7,32-7,21 (м, 1H), 7,21-7,10 (м, 1H), 4,35 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,46-3,31 (м, 2H), 3,18 (д, J=5,5 Гц, 2H), 2,67-2,55 (м, 1H), 0,90 (дд, J=6,4, 1,1 Гц, 3H), 0,84 (с, 9H), 0,00 (с, 6H);

МС (ES⁺): 389,0 (M+1).

Стадия 4: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (344d).

Соединение 344d получали из (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (344c) (382 мг, 0,98 ммоль) по реакции с 2-(3-карбамоил-5-циано-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (344b) (200 мг, 0,82 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией

[силикагель, элюируя метанолом в этилацетате от 0-10%] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (344d) (400,0 мг, 20%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком.

Стадия 5: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (344e).

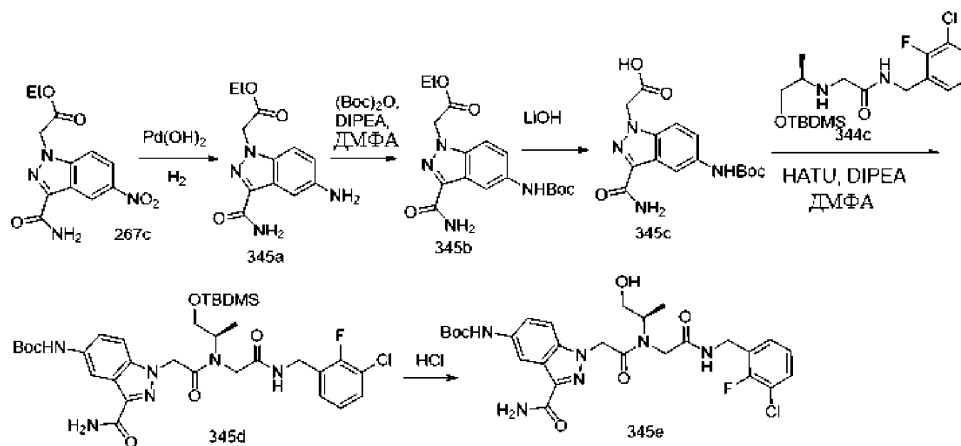
Соединение 344e получали из (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (344d) (100 мг, 0,162 ммоль) по реакции с этанольным раствором HCl (10,0 мл) в этаноле (10 мл) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 292. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 24 г, элюируя метанолом в этилацетате от 0-5%] (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (344e) (60,0 мг, 74%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь ротационных изомеров) δ 8,90 (т) и 8,67-8,55 (м) (2H), 7,96 (с, 1H), 7,86-7,69 (м, 2H), 7,61 (с, 1H), 7,55-7,12 (м, 2H), 6,99 (тд, J=7,9, 1,0 Гц, 1H), 5,83-5,38 (м) и 4,89-4,71 (м) (3H), 4,51-3,72 (м, 5H), 3,54-3,37 (м, 2H), 1,16 (д, J=6,5 Гц) и 0,95 (д, J=6,9 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,26, -121,60;

МС (ES+): 501,4 и 503,4 (M+1); МС (ES-): 499,4 и 501,4 (M-1).

Схема 345



Получение (R)-трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамата (345e).

Стадия 1: получение этил-2-(5-амино-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (345a).

Соединение 345a получали из этил-2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)ацетата (267c) (2,0 г, 6,84 ммоль) по методике, приведенной на схеме 313. Это дало после обработки реакционной смеси этил-2-(5-амино-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетат (345a) (1,795 г) в виде коричневого твердого вещества; МС (ES+): 263,3 (M+1).

Стадия 2: получение этил-2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (345b).

К перемешиваемому раствору этил-2-(5-амино-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (345a) (3,0 г, 11,45 ммоль) в ДМФА (15,0 мл) прибавили DIPEA (2,7 г, 20,86 ммоль) и Boc-ангидрид (2,7 г, 12,37 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение ночи. Воду (50,0 мл) вылили в реакционную смесь и экстрагировали EtOAc (3×50,0 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили и концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя этилацетатом в n-гексане (0-50%)] с получением этил-2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (345b) (1,3 г, 31,3%) в виде белого твердого вещества. Масс-спектр: МС (ES+): 363,0 (M+1); МС (ES-): 362,3 (M-1).

Стадия 3: получение 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (345c).

Соединение 345c получали из этил-2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (345b) (2,1 г, 5,8 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (345c) (1,68 г) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,17 (с, 1H), 9,37 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,64-7,54 (м, 2H), 7,46-7,38 (м, 1H), 7,31 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 1,49 (с, 9H);

МС (ES+): 357,2 (M+Na).

Стадия 4: получение (R)-трет-бутил-(1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-ил)карбамата (345d).

Соединение 345d получали из (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (344с) (174 мг, 0,45 ммоль) по реакции с 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (345с) (150 мг, 0,45 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя этилацетатом в н-гексане (0-90%)] (R)-трет-бутил-(1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-ил)карбамат (345d) (30 мг, 10%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 704,0; (M+1): 705; МС (ES-): 703,3 (M-1).

Стадия 5: получение (R)-трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамата (345е).

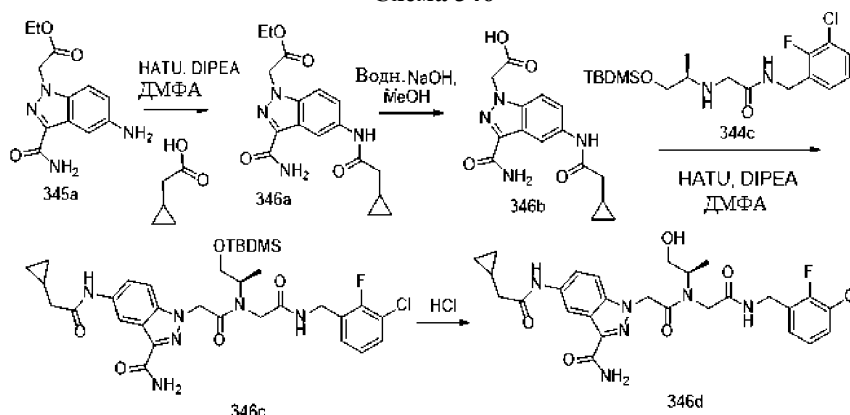
Соединение 345е получали из (R)-трет-бутил-(1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-ил)карбамата (345d) (100 мг, 0,141 ммоль) по реакции с этанольным раствором HCl (2 капли) в диэтиловом эфире (10 мл) в течение 1 ч по методике, приведенной для стадии 3 схемы 292. Это дало после обработки реакционной смеси (R)-трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамат (345е) (30,0 мг, 36%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь ротационных изомеров) δ 9,38 (с, 1H), 8,87 (т) и 8,60 (т, J=5,8 Гц) (2т, 1H), 8,38 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,60 (с, 1H), 7,56-7,28 (м, 3H), 7,27-7,15 (м, 1H), 7,08-6,96 (м, 1H), 5,67-5,25 (м, 2H), 5,48 и 4,80 (т, J=5,7 Гц) (2т, 1H), 4,52-3,71 (м, 5H), 3,52-3,37 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,13 (д, J=6,4 Гц) и 0,95 (д, J=7,0 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,26, -121,66;

МС (ES+): 613,5 и 615,4 (M+Na); МС (ES-): 589,5 (M-1).

Схема 346



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-циклопропилацетида)-1H-индазол-3-карбоксамид (346d).

Стадия 1: получение этил-2-(3-карбамоил-5-(2-циклопропилацетида)-1H-индазол-1-ил)ацетата (346а).

Соединение 346а получали из этил-2-(5-амино-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (345а) (5,0 г, 19,06 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя этилацетатом в н-гексане (0-50%)] этил-2-(3-карбамоил-5-(2-циклопропилацетида)-1H-индазол-1-ил)ацетат (346а) (1,0 г, 15,23%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 344,0 (M+1), МС (ES-): 343,0,0 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-карбамоил-5-(2-циклопропилацетида)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (346b).

Соединение 346b получали из по методике, приведенной для стадии 2 схемы 344. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя MeOH в EtOAc (0-10%)] 2-(3-карбамоил-5-(2-циклопропилацетида)-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (346b) (240,0 мг, 65%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,14 (с, 1H), 8,04-8,03 (д, 1H), 7,97 (с, 2H), 6,93 (с, 2H), 6,74-6,73 (д, 1H), 4,97-4,80 (м, 1H), 4,12-4,10 (м, 2H), 2,0-1,87 (м, 4H);

МС (ES-): 315,0 (M-1).

Стадия 3: получение (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-

фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-циклопропилацетиламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (346с).

Соединение 346с получали из (R)-2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетиламино (344с) (122 мг, 0,314 ммоль) по реакции с 2-(3-карбамоил-5-(2-циклопропилацетиламино)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (346b) (100 мг, 0,32 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя этилацетатом в н-гексане (0-90%)] (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-циклопропилацетиламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (346с) (70,0 мг, 32%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

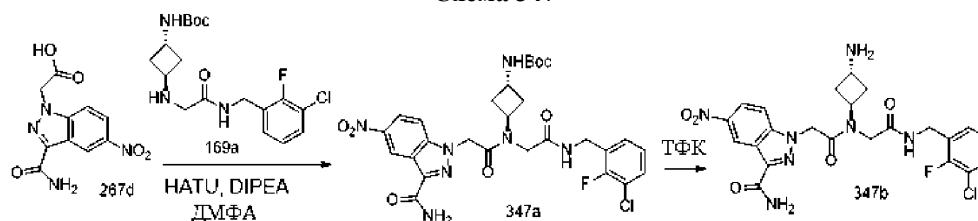
МС (ES⁻): 685 (M-1).

Стадия 4: получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-циклопропилацетиламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (346d).

Соединение 346d получали из (R)-1-(2-((1-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-циклопропилацетиламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (346с) (160 мг, 0,232 ммоль) по реакции с этанольным раствором HCl (8 мл) в этаноле (10 мл) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 292. Это дало после обработки реакционной смеси (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-(2-циклопропилацетиламино)-1H-индазол-3-карбоксамид (346d) (17,0 мг, 13%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES⁺): 573 (M+1), МС (ES⁻): 571 (M-1).

Схема 347



Получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (347b).

Стадия 1: получение трет-бутил-((транс)-3-(2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетиламино)циклобутил)карбамата (347a).

Реакция трет-бутил-((транс)-3-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (169a) (570 мг, 1,48 ммоль) с 2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (267d) (300 мг, 1,14 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (12 г) элюируя EtOAc в ДХМ от 0 до 100% в качестве элюентов] трет-бутил-((транс)-3-(2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетиламино)циклобутил)карбамат (347a) (0,52 г, выход 73%) в виде белого порошка;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,06 и 9,05 (2с, 1H), 8,89 и 8,44 (2т, J=5,9 Гц, 1H), 8,33-8,22 (м, 1H), 8,03 и 7,69 (2с, 2H), 7,84 и 7,77 (2д, J=9,3 Гц, 1H), 7,57-7,29 (м, 2H), 7,26-6,99 (м, 1H), 5,65 и 5,54 (2с, 2H), 4,92-4,75 (м, 1H), 4,47 и 4,32 (2д, J=5,8 Гц, 2H), 4,32 и 4,04 (2с, 2H), 3,89-3,77 (м, 1H), 2,33-2,11 (м, 4H), 1,40 и 1,36 (2с, 9H);

МС (ES⁺): 654,5 и 655,5 (M+Na); (ES⁻): 630,6 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (347b).

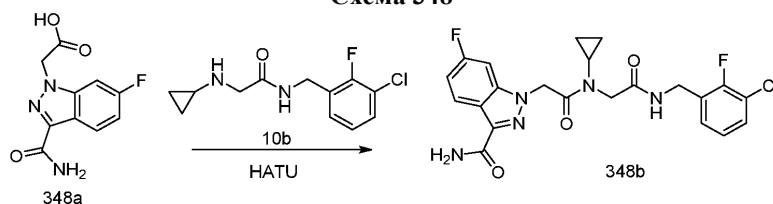
Реакция трет-бутил-((транс)-3-(2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетиламино)циклобутил)карбамата (347a) (0,8 г, 1,266 ммоль) с ТФК (0,975 мл, 12,66 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (12 г) элюируя DMA80 в ДХМ, от 0 до 50% в качестве элюентов] 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-нитро-1H-индазол-3-карбоксамид (347b) (0,03 г, выход 5%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,058 и 9,05 (2с, 1H), 8,88 и 8,43 (2т, J=5,9 Гц, 1H), 8,31 и 8,25 (2дд, J=9,3, 2,3 Гц, 1H), 8,03 и 8,00 (2с, 1H), 7,85 и 7,77 (2д, J=9,3 Гц, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,57-6,85 (м, 3H), 5,65 и 5,54 (2с, 2H), 4,99-4,83 (м, 1H), 4,47 и 4,32 (2д, J=5,9 Гц, 2H), 4,29 и 4,02 (2с, 2H), 3,48-3,24 (м, 1H), 3,10-2,77 (м, 2H), 2,25-2,10 (м, 1H), 2,12-1,90 (м, 2H), 1,87-1,73 (м, 1H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,24, -121,59;

МС (ES⁺): 532,4 (M+1).

Схема 348



Получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-амино)-2-оксоэтил)-6-фтор-1Н-индазол-3-карбоксамид (348b).

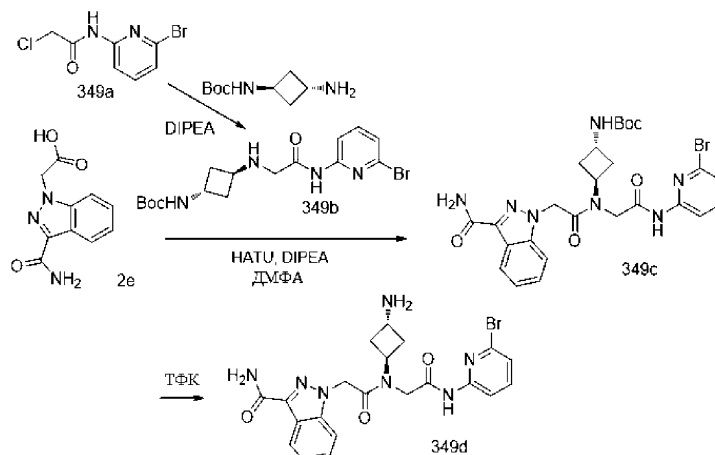
Реакция 2-(3-карбамоил-6-фтор-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислоты (348a) (202 мг, 0,853 ммоль, полученной по методу, приведенному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ 2014002058, 03 января 2014) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (328 мг, 1,28 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1) дала 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-фтор-1Н-индазол-3-карбоксамид (348b) (80 мг, 20%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,18 (дд, $J=8,9, 5,4$ Гц, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,56 (дд, $J=9,8, 2,2$ Гц, 1H), 7,52-7,34 (м, 2H), 7,26-7,05 (м, 3H), 5,62 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,13-2,98 (м, 1H), 1,05-0,81 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -114,79, -121,60;

МС (ES+): 498,4 и 500,4 (M+Na); МС (ES-): 510,4 (M+Cl).

Схема 349



Получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (349d).

Стадия 1: получение трет-бутил-((транс)-3-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (349b).

К раствору N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-хлорацетамида (349a) (0,55 г, 2,204 ммоль, полученного по методу, приведенному Chenard Bertand L. и Wu Xinyuan в международной публикации РСТ 2016044792, 24 марта 2016) в ТГФ (10 мл) прибавили DIPEA (0,578 мл, 3,31 ммоль), трет-бутил-(транс)-3-аминоциклобутилкарбамат (0,452 г, 2,425 ммоль) и перемешивали при 60°C в течение 24 ч. Смесь вылили в насыщ. раствор NaHCO_3 (60 мл) и полученную суспензию экстрагировали EtOAc (2×80 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия, сушили, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель 24 г, EtOAc в смеси гексанов в качестве элюентов от 0 до 100%] с получением трет-бутил-((транс)-3-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (349b) (0,43 г, выход 49%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,45 (с, 1H), 8,10 (дд, $J=8,1, 0,7$ Гц, 1H), 7,75 (т, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,35 (дд, $J=7,7, 0,7$ Гц, 1H), 7,15 (д, $J=7,6$ Гц, 1H), 4,09-3,93 (м, 1H), 3,27-3,14 (м, 3H), 2,03-1,89 (м, 4H), 1,36 (с, 9H);

МС (ES+): 421,3, 423,3 (M+Na), МС (ES-): 397,3, 399,3 (M-1).

Стадия 2: получение трет-бутил-((транс)-3-(N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)ацетамидо)циклобутил)карбамата (349с).

Реакция трет-бутил-((транс)-3-((2-((6-бромпиридин-г-ил)амино)-2-оксоэтил)амино) циклобутил)карбамата (349b) (100 мг, 0,25 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1Н-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (66 мг, 0,30 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (4 г) элюируя EtOAc в ДХМ от 0 до 100% в ка-

честве элюентов] трет-бутил-((транс)-3-(N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетиамидо)циклобутил)карбамат (349с) (0,12 г, выход 80%) в виде белого порошка;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 11,25 и 10,90 (2с, 1H), 8,23-8,11 (м, 1H), 8,05-7,91 (м, 1H), 7,87-7,55 (м, 2H), 7,50-7,18 (м, 5H), 5,57 и 5,44 (2с, 2H), 4,98-4,81 (м, 1H), 4,55 и 4,22 (2с, 2H), 3,92-3,75 (м, 1H), 2,33-2,14 (м, 2H), 2,13-1,97 (м, 2H), 1,39 и 1,34 (2с, 9H).

Стадия 3: получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (349d).

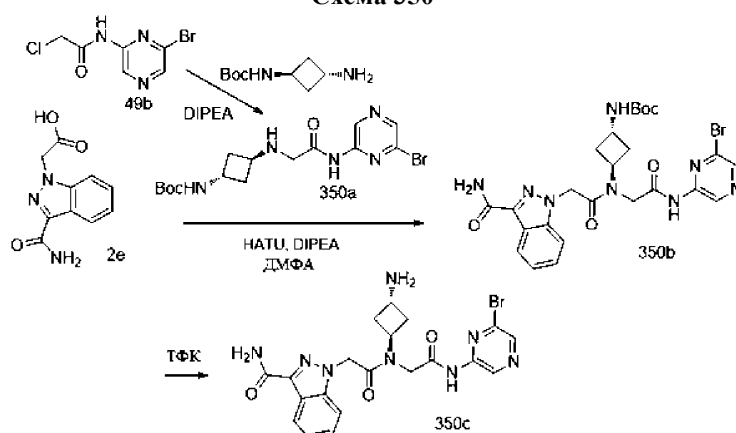
Реакция трет-бутил-((транс)-3-(N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетиамидо)циклобутил)карбамата (349с) (0,12 г, 0,2 ммоль) с ТФК (0,15 мл, 2,0 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (12 г) элюируя DMA80 в ДХМ, от 0 до 50% в качестве элюентов]

1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (349d) (0,075 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 10,88 (с, 1H), 8,23-7,96 (м, 2H), 7,87-7,54 (м, 3H), 7,49-7,19 (м, 4H), 5,56 и 5,44 (2с, 2H), 5,03-4,86 (м, 1H), 4,53 и 4,21 (2с, 2H), 3,46-3,20 (м, 3H), 2,41-2,31 (м, 1H), 2,25-1,95 (м, 2H), 1,86-1,73 (м, 1H);

МС (ES⁺): 500,4, 502,4 (M+1), МС (ES⁻): 498,4, 500,4 (M-1).

Схема 350



Получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (350с).

Стадия 1: получение трет-бутил-((транс)-3-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (350а).

Соединение 350а получали из N-(6-бромпиридин-2-ил)-2-хлорацетиамид (49b) (0,5 г, 1,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 349. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель 24 г, EtOAc в смеси гексанов в качестве элюентов от 0 до 100%] трет-бутил-((транс)-3-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамат (350а) (0,08 г, выход 14%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,32 (д, J=0,6 Гц, 1H), 8,56 (д, J=0,6 Гц, 1H), 7,14 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,07-3,95 (м, 1H), 3,31-3,14 (м, 3H), 1,96 (т, J=6,5 Гц, 4H), 1,36 (с, 9H);

МС (ES⁺): 400,4, 402,4 (M, M+2), 422,3, 424,4 (M+Na).

Стадия 2: получение трет-бутил-((транс)-3-(N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетиамидо)циклобутил)карбамата (350b).

Реакция трет-бутил-((транс)-3-((2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)циклобутил)карбамата (350а) (80 мг, 0,2 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (53 мг, 0,24 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (4 г) элюируя DMA80 в ДХМ от 0 до 30% в качестве элюентов] трет-бутил-((транс)-3-(N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетиамидо)циклобутил)карбамат (350b) (0,09 г, выход 75%) в виде белого твердого вещества;

МС (ES⁺): 601,4, 603,4 (M, M+2).

Стадия 3: получение 1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (350с).

Реакция трет-бутил-((транс)-3-(N-(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетиамидо)циклобутил)карбамата (350b) (0,09 г, 0,15 ммоль) с ТФК (0,23 мл, 3,0 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (12 г) элюируя DMA80 в ДХМ, от 0 до 50% в качестве элюентов]

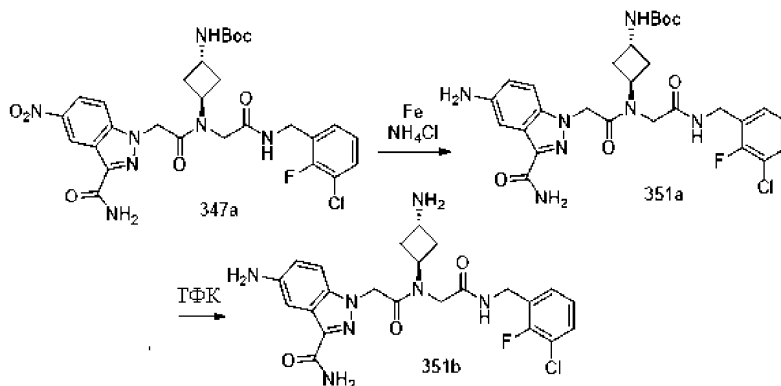
1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((6-бромпиридин-2-ил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-

оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (350с) (0,06 г, выход 80%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,38 и 9,24 (2с, 1H), 8,62 и 8,54 (2с, 1H), 8,21-8,13 (м, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62 и 7,60 (2д, J=3,4 Гц, 1H), 7,49-7,35 (м, 3H), 7,31-7,20 (м, 1H), 5,57 и 5,45 (2с, 2H), 4,96 (к, J=7,9 Гц, 1H), 4,55 и 4,25 (2с, 2H), 3,49-3,22 (м, 1H), 2,45-1,97 (м, 3H), 1,94-1,76 (м, 1H);

МС (ES+): 501,2, 503,2 (M, M+2), 523,2, 525,2 (M+Na).

Схема 351



Получение 5-амино-1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (351b).

Стадия 1: получение трет-бутил-((транс)-3-(2-(5-амино-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетамидо)циклобутил)карбамата (351a).

Соединение 351a получали из трет-бутил-((транс)-3-(2-(3-карбамоил-5-нитро-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетамидо)циклобутил)карбамата (347a) (0,4 г, 0,63 ммоль) по методике, приведенной для стадии 6 схемы 328. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки флэш-хроматографией [силикагель 12 г, DMA80 в ДХМ от 0 до 30% в качестве элюентов] трет-бутил-((транс)-3-(2-(5-амино-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетамидо)циклобутил)карбамат (351a) (0,25 г, выход 66%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

МС (ES+): 602,5 (M+1), МС (ES-): 636,5 (M+Cl).

Стадия 2: получение 5-амино-1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (351b).

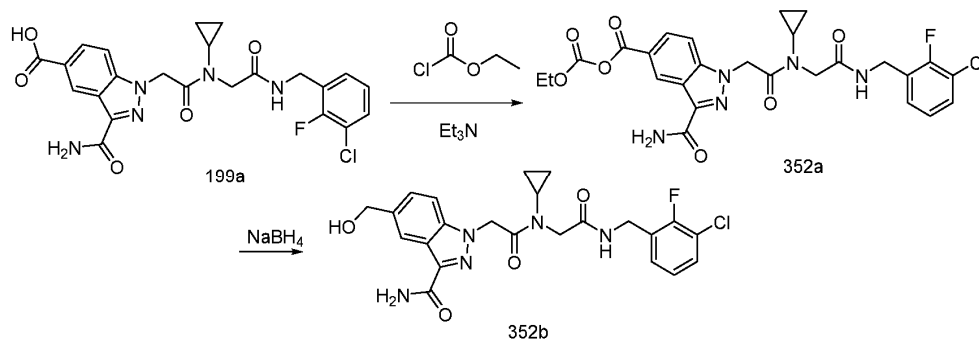
Соединение 351b получали из трет-бутил-((транс)-3-(2-(5-амино-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)ацетамидо)циклобутил)карбамата (351a) (0,08 г, 0,133 ммоль), используя ТФК (0,205 мл, 2,66 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, (4 г) элюируя DMA80 в ДХМ, от 0 до 50% в качестве элюентов] 5-амино-1-(2-(((транс)-3-аминоциклобутил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (351b) (0,053 г, выход 79%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,89 и 8,51 (2т, J=6,0 Гц, 1H), 8,10 и 8,01 (2с, 2H), 7,64-6,88 (м, 9H), 5,43 и 5,30 (2с, 2H), 5,14-4,91 (м, 1H), 4,46 (д, J=5,6 Гц, 1H), 4,36-4,28 (м, 2H), 4,05 (с, 1H), 3,74-3,15 (м, 2H), 2,68-2,58 и 2,46-2,30 (2м, 2H), 2,23-2,09 (м, 2H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ -121,25, -121,59;

МС (ES+) 502,4 (M+1).

Схема 352



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-1H-индазол-3-карбоксамид (352b).

Стадия 1: получение 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-

амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксиянгирида (этилкарбонового) (352a).

К суспензии 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (199a) (100 мг, 0,199 ммоль) в ДХМ (2 мл) прибавили триэтиламин (0,083 мл, 0,598 ммоль) с последующим прибавлением этилкарбонохлоридата (0,029 мл, 0,299 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C и разбавили дихлорметаном (100 мл). Реакционную смесь промывали водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксиянгирида (этилкарбоновый) (352a) (108 мг) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 2: получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-1H-индазол-3-карбоксамид (352b).

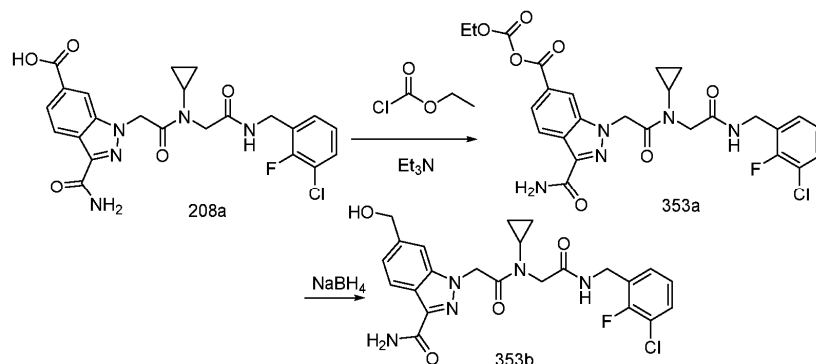
К раствору 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-карбоксиянгирида (этилкарбонового) (352a) (указанный выше сырой продукт, 93 мг, 0,162 ммоль) в метаноле (4 мл) прибавили борогидрид натрия (12,51 мг, 0,324 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 0,5 ч. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (80 мл), нейтрализовали уксусной кислотой, промывали водой (40 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл), сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 0:1)] с получением 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-5-(гидроксиметил)-1H-индазол-3-карбоксамид (352b) (17 мг, 20% за две стадии) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,58 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,50-7,42 (м, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,26-7,18 (м, 1H), 7,12 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,27 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,61 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,33 (д, J=5,6 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,16-2,94 (м, 1H), 1,10-0,79 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,60;

МС (ES⁺): 510,4 и 512,4 (M+Na); МС (ES⁻): 486,4 (M-1).

Схема 353



Получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(гидроксиметил)-1H-индазол-3-карбоксамид (353b).

Стадия 1: получение 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоксиянгирида (этилкарбонового) (353a).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты (208a) (100 мг, 0,199 ммоль) с этилкарбонохлоридатом (0,029 мл, 0,299 ммоль по методике, приведенной для стадии 1 схемы 352, дала после обработки реакционной смеси 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоксиянгирид (этилкарбоновый) (353a) (107 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 510,4 и 596,4 (M+Na).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(гидроксиметил)-1H-индазол-3-карбоксамид (353b).

Реакция 3-карбамоил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-6-карбоксиянгирида (этилкарбонового) (353a) (97 мг, 0,169 ммоль, сырой) с борогидридом натрия (13,05 мг, 0,338 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 352, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-(гидроксиметил)-1H-индазол-3-карбоксамид в виде белого твердого вещества (353b) (28 мг, 32% за две стадии).

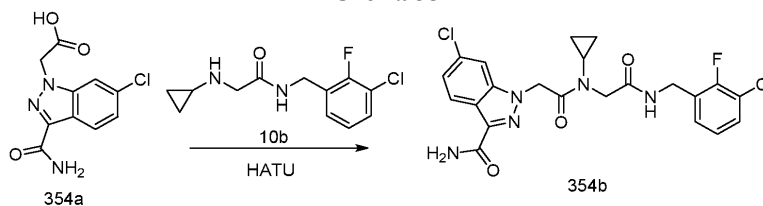
¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (т, J=5,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,57 (с, 1H),

7,50-7,41 (м, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,28-7,18 (м, 2H), 7,12 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,64 (с, 2H), 5,36 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,62 (д, J=5,6 Гц, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,12-2,98 (м, 1H), 1,04-0,87 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,60;

МС (ES $^+$): 510,4 и 512,4 (M+Na); МС (ES $^-$): 522,5 (M+Cl).

Схема 354



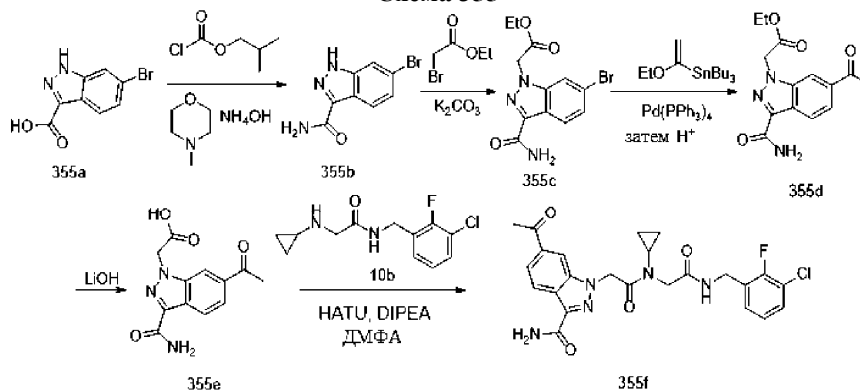
Получение 6-хлор-1-((2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (354b).

Реакция 2-(3-карбамоил-6-хлор-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (300 мг, 1,183 ммоль), полученной по методу, приведенному Altmann, Eva et al. в международной публикации РСТ 2014002058, 03 января 2014), с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (455 мг, 1,774 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель со смесью гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] 6-хлор-1-((2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (108 мг, 19%) в виде светло-коричневого твердого вещества. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,17 (дд, J=8,7, 0,7 Гц, 1H), 7,90 (дд, J=1,8, 0,7 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,51-7,42 (м, 2H), 7,28 (дд, J=8,7, 1,7 Гц, 1H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,14-7,07 (м, 1H), 5,66 (с, 2H), 4,33 (д, J=5,7 Гц, 2H), 3,98 (с, 2H), 3,17-2,94 (м, 1H), 1,05-0,84 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,62;

МС (ES $^+$): 514,4 и 516,4 (M+Na); МС (ES $^-$): 490,4 (M-1).

Схема 355



Получение 6-ацетил-1-((2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)(циклопропил)-амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (355f).

Стадия 1: получение 6-бром-1H-индазол-3-карбоксамид (355b).

К раствору 6-бром-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (355a) (2 г, 8,30 ммоль) в ТГФ (40 мл) при -15°C прибавили изобутил хлорформиат (1,77 мл, 13,28 ммоль) и 4-метилморфолин (1,47 мл, 13,28 ммоль) и перемешивали при -15°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обработали конц. гидроксидом аммония (5,61 мл, 83 ммоль) при -15°C, перемешивали при -15°C в течение 1 ч и оставили нагреваться до комн. темп. в течение ночи. Реакционную смесь разбавили этилацетатом (200 мл) и водой (100 мл). Полученный осадок собрали фильтрованием сушили в вакууме с получением 6-бром-1H-индазол-3-карбоксамид (355b) (1,148 г, 58%) в виде светло-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,52 (с, 1H), 8,10 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,88-7,80 (м, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,39-7,33 (м, 1H).

Стадия 2: получение этил-2-(6-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (355c).

Реакция 6-бром-1H-индазол-3-карбоксамид (355b) (1,1 г, 4,58 ммоль) с этилбромацетатом (0,73 мл, 6,42 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43, дала после обработки реакционной смеси этил-2-(6-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетат (355c) (1,403 г, выход 94%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком, который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES $^+$): 348,2, 350,2 (M+Na).

Стадия 3: получение этил-2-(6-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (355d).

Реакция этил-2-(6-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (355c) (300 мг, 0,92 ммоль) с трибутил(1-этоксивинил)станнаном (0,4 мл, 1,15 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 и стадии-2

схемы 206, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель со смесью гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 1:1)] этил-2-(6-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетат в виде белого твердого вещества (355d) 126 мг, 45% за две стадии) в виде светло-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,53-8,51 (м, 1H), 8,27 (дд, $J=8,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,87-7,80 (м, 2H), 7,54 (с, 1H), 5,61 (с, 2H), 4,18 (к, $J=7,1$ Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 1,22 (т, $J=7,1$ Гц, 3H);

МС (ES+): 312,4 (M+Na).

Стадия 4: получение 2-(6-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (355e).

Реакция этил-2-(6-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (355d) (109 мг, 0,38 ммоль) с гидратом гидроксида лития (97,0 мг, 2,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки 2-(6-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (355e) (75 мг, 76%) (75 мг, 76%) в виде желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,36 (с, 1H), 8,51 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,26 (дд, $J=8,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,89-7,76 (м, 2H), 7,52 (с, 1H), 5,49 (с, 2H), 2,68 (с, 3H);

МС (ES-): 260,4 (M-1).

Стадия 5: получение 6-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (355f).

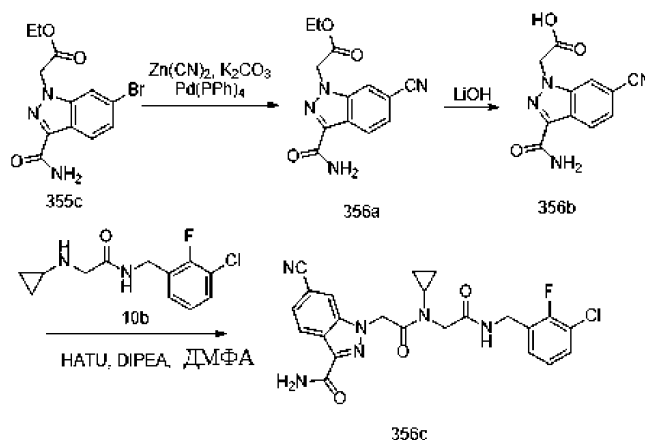
Реакция 2-(6-ацетил-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (355e) (45 мг, 0,172 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (66 мг, 0,26 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 6-ацетил-1-(2-((2-(3-хлор-2-фторбензиламино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (355f) (28 мг, 33%) в виде светло-коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,35-8,33 (м, 1H), 8,26 (дд, $J=8,6$, 0,8 Гц, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,82 (дд, $J=8,6$, 1,3 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 7,47-7,39 (м, 1H), 7,24-7,16 (м, 1H), 7,05 (тд, $J=7,8$, 1,1 Гц, 1H), 5,79 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,16-3,01 (м, 1H), 2,64 (с, 3H), 1,05-0,88 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,63;

МС (ES+): 522,4 (M+Na); МС (ES-): 498,6 (M-1), 534,4 и 536,5 (M+Cl).

Схема 356



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (356c).

Стадия 1: получение этил-2-(3-карбамоил-6-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (356a).

Соединение 356a получали из этил-2-(6-бром-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)ацетата (355c) (300 мг, 0,92 ммоль) в 1,4-диоксане (10,0 мл), используя цианид цинка (1,08 г, 9,2 ммоль), K_2CO_3 (321 мг, 2,3 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (425 мг, 0,368 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 301. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/10% метанол в этилацетате (от 1:0 до 0:1)] получить этил-2-(3-карбамоил-6-циано-1H-индазол-1-ил)ацетат (356a) (23 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ES-): 271,4 (M-1).

Стадия 2: получение 2-(3-карбамоил-6-циано-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (356b).

Реакция этил-2-(3-карбамоил-6-циано-1H-индазол-1-ил)ацетата (356a) (20 мг, 0,073 ммоль) с гидратом гидроксида лития (19 мг, 0,44 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси 2-(3-карбамоил-6-циано-1H-индазол-1-ил)уксусную кислоту (356b) (10 мг, 5% за 3 стадии) в виде белого твердого вещества;

МС (ES-): 243,4 (M-1).

Стадия 3: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)-(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (356c).

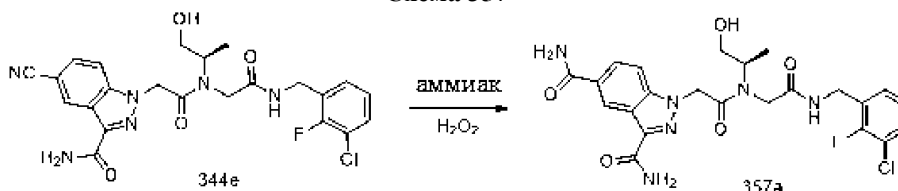
Реакция 2-(3-карбамоил-6-циано-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (356b) (10 мг, 0,041 ммоль) с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (16 мг, 0,06 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (356c) (6 мг, 30%) в виде светло-желтого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (т, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,43 (т, $J=1,1$ Гц, 1H), 8,36-8,30 (м, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (дд, $J=8,5, 1,3$ Гц, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,48-7,42 (м, 1H), 7,25-7,18 (м, 1H), 7,12-7,04 (м, 1H), 5,74 (с, 2H), 4,33 (д, $J=5,8$ Гц, 2H), 3,99 (с, 2H), 3,07 (с, 1H), 1,08-0,83 (м, 4H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,59;

МС (ES+): 505,4 и 507,5 (M+Na).

Схема 357



Получение (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамид (357a).

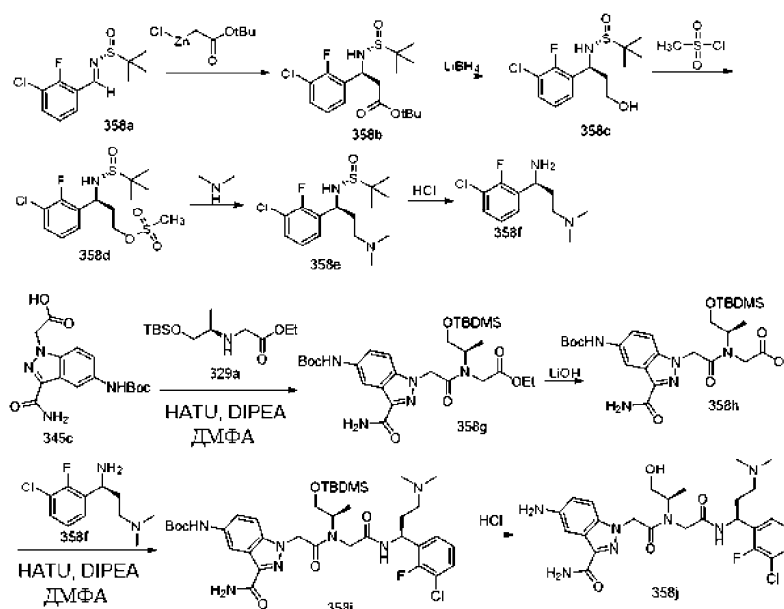
Реакция (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-5-циано-1H-индазол-3-карбоксамид (344e) (17 мг, 0,034 ммоль) с пероксидом водорода (0,012 мл, 0,136 ммоль) по методике, приведенной на схеме 65, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией на силикагеле с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 4:1) получить (R)-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3,5-дикарбоксамид (357a) (5 мг, 28%).

^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6 , смесь двух ротационных изомеров) δ 8,97-8,53 (м, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,90 (т, $J=9,5$ Гц, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,60-6,94 (м, 6H), 5,80-5,41 (м, 3H), 4,90-3,60 (м, 5H), 3,60-3,10 (м, 2H), 1,15 (д, $J=6,5$ Гц) и 0,96 (д, $J=6,7$ Гц) (2д, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, ДМСО- d_6) δ -121,27, -121,64;

МС (ES+): 541,4 и 543,4 (M+Na).

Схема 358



Получение 5-амино-1-(2-((2-(((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)амино)-2-оксоэтил))((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (358j).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата (358b).

К раствору (R,E)-N-(3-хлор-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (358a) (500 мг, 1,91 ммоль, полученного по методу, приведенному Lam, Patrick Y. S. et al. в международной публикации РСТ 2013022814, 14 февраля 2013) в ТГФ (12 мл), охлажденному лед/вода, по каплям прибавили хлорид (2-трет-бутокси-2-оксоэтил)цинка(II) (9,93 мл, 4,97 ммоль) и перемешивали при $\sim 0^\circ\text{C}$ в течение 2 ч. Реакци-

онную смесь оставили нагреваться до комн. темп. в течение периода 2 ч, погасили насыщ. NH_4Cl (50 мл), водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (120 мл). Органический слой отделили промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили, фильтровали и концентрировали с получением (S)-трет-бутил-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата (358b) (775 мг) в виде светло-желтого масла, которое использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ES+): 400,4 и 402,4 (M+Na).

Стадия 2: получение (R)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (358c).

К раствору (S)-трет-бутил-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропаноата (358b) (600 мг, 1,59 ммоль) в ТГФ (9 мл) прибавили борогидрид лития (1,588 мл, 3,18 ммоль, 2М в ТГФ), MeOH (0,4 мл) и перемешивали при комн. темп. в течение 28,5 ч. Реакционную смесь погасили насыщ. NH_4Cl (20 мл), водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (120 мл). Органический слой промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия (60 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением (R)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (358c) (133 мг, 27% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 7,53-7,38 (м, 2H), 7,23 (тд, J=7,9, 1,1 Гц, 1H), 5,72 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,78-4,64 (м, 2H), 3,60-3,44 (м, 1H), 3,46-3,28 (м, 1H), 2,11-1,96 (м, 1H), 1,91-1,73 (м, 1H), 1,05 (д, J=1,4 Гц, 9H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, DMSO-d_6) δ -122,03;

МС (ES+): 330,3 (M+Na).

Стадия 3: получение (S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((R)-1,1-диметилэтил-сульфинамидо)-пропилметансульфоната (358d).

К раствору (R)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (358c) (162 мг, 0,526 ммоль) и триэтиламина (0,147 мл, 1,053 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл), охлажденному до $\sim -10^\circ\text{C}$, прибавили метансульфонилхлорид (0,045 мл, 0,579 ммоль) и перемешивали при $\sim 0^\circ\text{C}$ в течение 1,5 ч. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (75 мл), и (40 мл) при 0°C . Органический слой отделили сушили, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением (S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((R)-1,1-диметилэтил-сульфинамидо)пропилметансульфоната (358d) (214 мг) в виде бесцветной смолы;

МС (ES+): 408,3 и 410,2 (M+Na).

Стадия 4: получение (R)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (358e).

К раствору (S)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((R)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил метансульфоната (358d) (0,095 г, 0,246 ммоль) в этаноле (5 мл) прибавили диметиламин (2М в ТГФ, 2,71 мл, 5,41 ммоль) и перемешивали при 80°C в герметично закрытом контейнере в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп. и концентрировали досуха с получением (R)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (358e) (121 мг) в виде желтой смолы;

МС (ES+): 357,4 и 359,4 (M+Na).

Стадия 5: получение (S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (358f).

К раствору (R)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (358e) (0,076 г, 0,228 ммоль) в MeOH (4 мл) прибавили хлористый водород (0,114 мл, 0,456 ммоль, 4 N в 1,4-диоксане) и перемешивали при комн. темп. в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме с получением (S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (358f) (105 мг) в виде желтой смолы;

МС (ES+): 231,4 и 233,3 (M+Na).

Стадия 6: получение (R)-этил-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетамидо)ацетата (358g).

Реакция 2-(5-(трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (345c) (200 мг, 0,598 ммоль) с (R)-этил-2-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-иламино)ацетатом (329a) (198 мг, 0,718 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель сдихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] (R)-этил-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетамидо)ацетат (358g) (140 мг, 40%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,39 (с, 1H), 8,38 и 8,36 (2с, 1H), 7,98-7,23 (м, 4H), 5,78-5,19 (м, 2H), 4,48-3,55 (м, 7H), 1,49 (с, 9H), 1,27 (т, J=7,1 Гц) и 1,12 (т, J=7,1 Гц) (2т, 3H), 1,17 (д, J=6,7 Гц) и 1,04 (д, J=6,9 Гц) (2д, 3H), 0,90 и 0,86 (2с, 9H), 0,11-0,00 (м, 6H);

МС (ES+): 614,6 (M+Na).

Стадия 7: получение (R)-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетамидо)уксусной кислоты (358h).

Реакция (R)-этил-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-

бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетида)ацетата (358g) (1,36 г, 2,298 ммоль) с гидратом гидроксида лития (0,59 г, 13,79 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129, дала после обработки реакционной смеси и очистки (R)-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетида)уксусную кислоту (358h) (350 мг, 27%) в виде коричневого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 9,38 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,69-7,23 (м, 4H), 5,76-5,12 (м, 2H), 4,54-3,51 (м, 5H), 1,49 (с, 9H), 1,28-1,01 (м, 3H), 0,91 и 0,86 (2с, 9H), 0,10-0,01 (м, 6H);

МС (ES⁻): 562,7 (M-1).

Стадия 8: получение трет-бутил-1-(2-(((S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (358i).

Реакция (S)-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетида)уксусной кислоты (358h) (20 мг, 0,035 ммоль) с (S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-N,N-диметилпропан-1,3-диамином (358f) (24,56 мг, 0,106 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 9:1)] трет-бутил-1-(2-(((S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамат (358i) (10 мг, 36% за 4 стадии) в виде светло-желтой смолы;

МС (ES⁺): 776,7 и 778,8 (M+Na).

Стадия 9: получение 5-амино-1-(2-(((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)-амино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (358j).

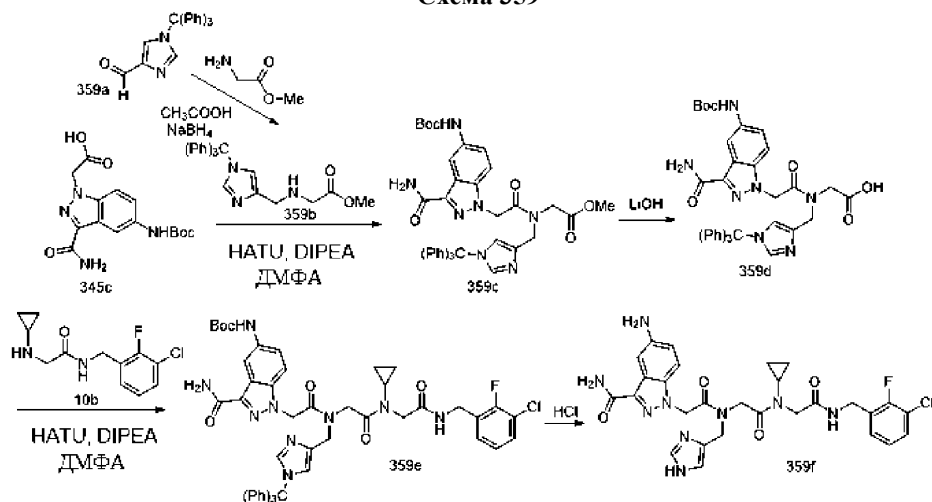
Реакция трет-бутил-1-(2-(((S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата ((358i)) (10 мг, 0,013 ммоль) в метаноле (4 мл) с конц. HCl (0,032 мл, 0,386 ммоль) при комн. темп. в течение 15,5 ч, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель элюируя хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 0:1)] 5-амино-1-(2-(((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропиламино)-2-оксоэтил)((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (358j) (1,3 мг, 18%) в виде белого твердого вещества;

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,91 (д, J=7,8 Гц) и 8,55 (д, J=8,0 Гц) (2д, 1H), 7,62-6,71 (м, 8H), 5,69-3,42 (м, 11H), 2,31-1,40 (м, 10H), 1,10 (д, J=6,5 Гц) и 0,99 (д, J=6,9 Гц) (2д, 3H);

^{19}F ЯМР (282 МГц, Метанол- d_4) δ -122,46, -122,63;

МС (ES⁺): 562,6 (M+1) и 584,6 (M+Na); МС (ES⁻): 560,6 (M-1).

Схема 359



Получение 1-(2-(((1H-имидазол-4-ил)метил)(2-((2-(3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-амино-1H-индазол-3-карбоксамид (359f).

Стадия 1: получение метил-2-(((1-третил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)ацетата (359b).

Соединение 359b получали из 1-третил-1H-имидазол-4-карбальдегида (359a) (1 г, 2,84 ммоль) и метил-2-аминоацетат гидрохлорида (0,360 г, 2,84 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 24. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/этилацетат (от 1:0 до 1:1), затем дихлорметан/метанол (от 1:0 до 9:1)] метил-2-(((1-третил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)ацетат (359b) (84 мг, 7%) в виде светло-коричневой смолы, которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 434,5 (M+Na).

Стадия 2: получение метил-2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)ацетамидо)ацетата (359с).

Соединение 359с получали из метил-2-(((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)ацетата (359b) (82 мг, 0,199 ммоль) и 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (345с) (44,4 мг, 0,133 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] метил-2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)ацетамидо)ацетат (359с) (73 мг, 76%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,39 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,54-6,75 (м, 20H), 5,86 и 5,39 (2с, 2H), 4,64-3,96 (м, 4H), 3,66 и 3,57 (2с, 3H), 1,50 и 1,49 (с, 9H);
МС (ES+): 728,7 (M+1), 750,7, 751,8 (M+Na).

Стадия 3: получение 2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)ацетамидо)уксусной кислоты (359d).

Соединение 345d получали из метил-2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)ацетамидо)ацетата (359с) (69 мг, 0,095 ммоль) и гидрата гидроксида лития (24,36 мг, 0,569 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 129. Это дало после обработки реакционной смеси 2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)ацетамидо)уксусную кислоту (359d) (55 мг, 81%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 12,70 (с, 1H), 9,39 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,70-6,76 (м, 21H), 5,81 и 5,36 (2с, 2H), 4,61-3,88 (м, 4H), 1,495 и 1,491 (2с, 9H);
МС (ES+): 736,7 (M+Na).

Стадия 4: получение (трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамата (359е).

Соединение 359е получали из 2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)ацетамидо)уксусной кислоты (359d) (45 мг, 0,063 ммоль) по реакции с N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(циклопропиламино)ацетамидом (10b) (32 мг, 0,126 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 9:1)] (трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамат (359е) (38 мг, 63%), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 974,6 и 976,6 (M+Na).

Стадия 5: получение 1-(2-(((1H-имидазол-4-ил)метил)2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-амино-1H-индазол-3-карбоксамид (359f).

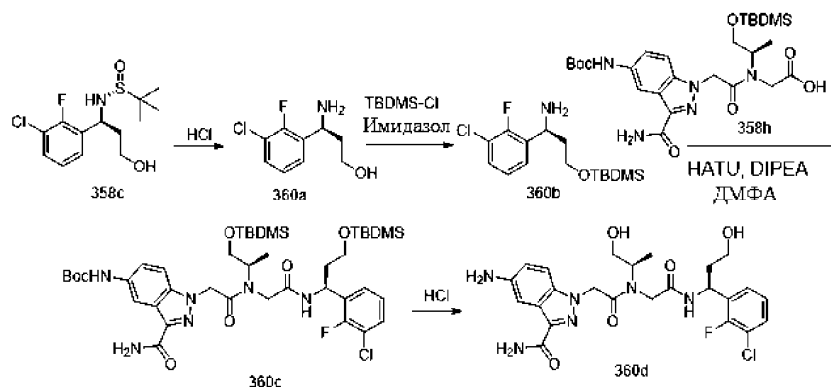
Соединение 359f получали из (трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)((1-тритил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамата (359е) (38 мг, 0,040 ммоль) по реакции с конц. HCl (0,1 мл) в метаноле (4 мл) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 292. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 0:1)] 1-(2-(((1H-имидазол-4-ил)метил)2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-амино-1H-индазол-3-карбоксамид (359f) (8 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, смесь двух ротационных изомеров) δ 8,61 и 8,44 (2т, 1H), 7,82-7,74 (м, 1H), 7,54-7,40 (м, 2H), 7,34-7,05 (м, 6H), 6,83-6,75 (м, 1H), 5,74 и 5,27 (2с, 2H), 4,61 и 4,56 (2с, 2H), 4,42-4,26 (м, 4H), 4,04 и 3,94 (2с, 2H), 2,97-2,67 (м, 1H), 0,93-0,57 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,52, -121,61;

МС (ES+): 610,5 и 612,5 (M+1).

Схема 360



Получение 5-амино-1-(2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)амино)-2-оксоэтил)-((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (360d).

Стадия 1: получение (S)-3-амино-3-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-ола (360a).

Реакция (R)-N-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (358с) (125 мг, 0,406 ммоль) в MeOH (5 мл) с хлористым водородом (0,203 мл, 0,812 ммоль) (4 N в 1,4-диоксане) при комн. темп. в течение 1 ч, с последующим выпариванием реакционной смеси при пониженном давлении дала (S)-3-амино-3-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-ол (360a), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 204,3 и 206,3 (M+1).

Стадия 2: получение (S)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-амина (360b).

Реакция (S)-3-амино-3-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-ола (360a) (0,083 г, 0,406 ммоль) в ДМФА (5 мл) с TBDMSCl (0,092 г, 0,609 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 328, дала после обработки реакционной смеси и очистки (S)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-амин (360b) (133 мг) в виде желтого масла, которое использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 318,4 и 320,4 (M+Na).

Стадия 3: получение трет-бутил-1-((S)-11-((S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-9,12-диоксо-4-окса-8,11-диаза-3-силтридекан-13-ил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (360с).

Реакция (S)-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетида)уксусной кислоты (358h) (20 мг, 0,035 ммоль) с (S)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-амином (360b) (33,8 мг, 0,106 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] трет-бутил-1-((S)-11-((S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-9,12-диоксо-4-окса-8,11-диаза-3-силтридекан-13-ил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамат (360с) (29 мг) в виде бесцветной смолы;

МС (ES+): 885,7 (M+Na).

Стадия 4: получение 5-амино-1-(2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропиламино)-2-оксоэтил)-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (360d).

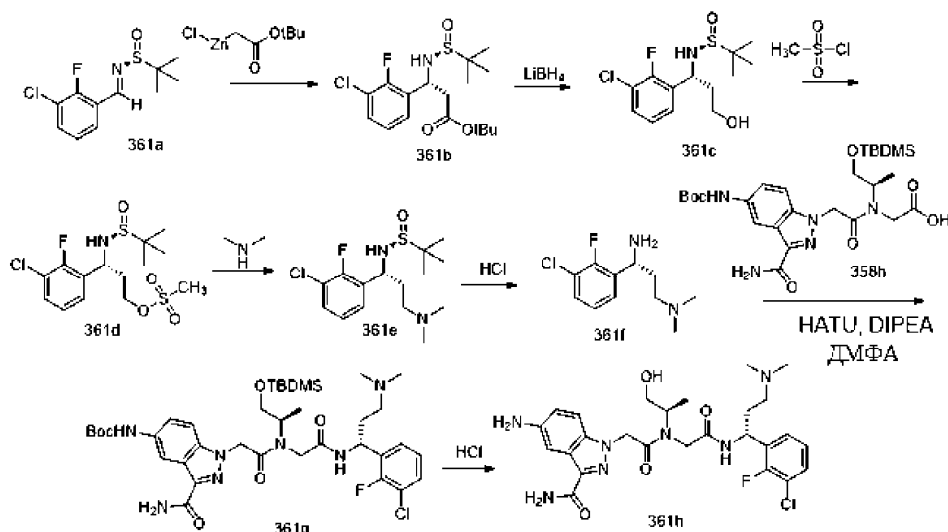
Реакция трет-бутил-1-((S)-11-((S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-9,12-диоксо-4-окса-8,11-диаза-3-силтридекан-13-ил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (360с) (29 мг, 0,034 ммоль) в метаноле (4 мл) с конц. HCl (0,028 мл, 0,336 ммоль) при комн. темп. в течение 19 ч дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 0:1)] 5-амино-1-(2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропиламино)-2-оксоэтил)-((S)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (360d) (3 мг, 6% за 4 стадии);

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,86 (д) и 8,50 (д, J=7,6 Гц) (2д, 1H), 7,56-6,71 (м, 8H), 5,60-3,20 (м, 14H), 2,03-1,65 (м, 2H), 1,10 (д, J=6,3 Гц) и 0,98 (д, J=6,8 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-d₆) δ -121,68, -121,87;

МС (ES+): 557,2 (M+Na); МС (ES-): 533,6 (M-1).

Схема 361



Получение 5-амино-1-(2-(((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)амино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (361h).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((R)-1,1-диметилэтил-сульфинамидо)пропаноата (361b).

Реакция (S,E)-N-(3-хлор-2-фторбензилиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (361a) (500 мг, 1,91 ммоль, полученного по методу, приведенному Lam, Patrick Y. S. et al. в международной публикации PCT 2013022814, 14 февраля 2013) с хлоридом (2-трет-бутокси-2-оксоэтил)цинка(II) (9,93 мл, 4,97 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 358 дала после обработки реакционной смеси и очистки (R)-трет-бутил-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((S)-1,1-диметилэтил-сульфинамидо)пропаноат в виде бесцветной смолы (361b) (675 мг) в виде бесцветного масла, которое использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ES⁻): 412,4 и 414,5 (M+Cl).

Стадия 2: получение (R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((S)-1,1-диметилэтил-сульфинамидо)пропил метансульфоната (361c).

Реакция (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (360 мг, 1,17 ммоль) (сырой) с метансульфонилхлоридом (0,100 мл, 1,287 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 358, дала после обработки реакционной смеси и очистки (R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((S)-1,1-диметилэтил-сульфинамидо)пропил метансульфоната в виде бесцветной смолы (361c) (421 мг, использовали в таком виде на следующей стадии). МС (ES⁺): 386,4 и 388,4 (M+1).

Стадия 3: получение (R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((S)-1,1-диметилэтил-сульфинамидо)пропил метансульфоната (361d).

Реакция (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (360 мг, 1,17 ммоль, сырой) с метансульфонилхлоридом (0,10 мл, 1,287 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 358, дала после обработки реакционной смеси и очистки (R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((S)-1,1-диметилэтил-сульфинамидо)пропил метансульфонат (361d) (421 мг) в виде бесцветной смолы, которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 386,4 и 388,4 (M+1).

Стадия 4: получение (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (361e).

Реакция (R)-3-(3-хлор-2-фторфенил)-3-((S)-1,1-диметилэтилсульфинамидо)пропил метансульфоната (120 мг, 0,311 ммоль) (361d) с диметиламино (2M в ТГФ, 3,42 мл, 6,84 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 358, дала после обработки реакционной смеси и очистки (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамид (361e) (131 мг) в виде желтой смолы, которую использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки);

МС (ES⁺): 335,4 и 337,4 (M+1).

Стадия 5: получение (R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (361f).

Реакция (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида (361e) (0,104 г, 0,311 ммоль) с хлористым водородом (0,156 мл, 0,622 ммоль, 4 N в 1,4-диоксане) по методике, приведенной для стадии 5 схемы 358, дала после обработки реакционной смеси и очистки (R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамина (361e), который использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 231,4 и 333,3 (M+1).

Стадия 6: получение трет-бутил-1-(2-(((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-

индазол-5-илкарбамата (361g).

Реакция (R)-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетамидо)уксусной кислоты (358h) (58,4 мг, 0,104 ммоль) с (R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-N,N-диметилпропан-1,3-диамином (361f) (71,8 мг, 0,311 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 9:1)] трет-бутил-1-(2-(((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамат (361g) (11 мг, 14% за 6 стадий) в виде белого твердого вещества;

МС (ES+): 776,6 и 778,6 (M+1).

Стадия 7: получение 5-амино-1-(2-((2-(((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропил)-амино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (361h).

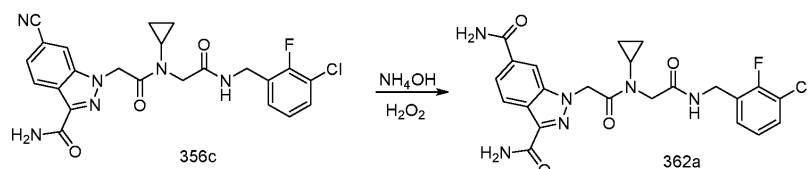
Реакция трет-бутил-1-(2-(((S)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)(2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропиламино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (361g) (11 мг, 0,014 ммоль) с конц. HCl (0,071 мл, 0,850 ммоль) по методике, приведенной для стадии 9 схемы 358, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 0:1)] 5-амино-1-(2-((2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-(диметиламино)пропиламино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (361h) (5 мг, 63%) в виде белого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,99 и 8,59 (2д, J=8,1 Гц, 1H), 7,61-6,67 (м, 8H),

5,61-3,40 (м, 11H), 2,48-1,76 (м, 10H), 1,11 (д, J=6,5 Гц) и 0,85 (д, J=6,9 Гц) (2д, 3H);

МС (ES+): 562,6 и 564,7 (M+1).

Схема 362



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3,6-дикарбоксамида (362a).

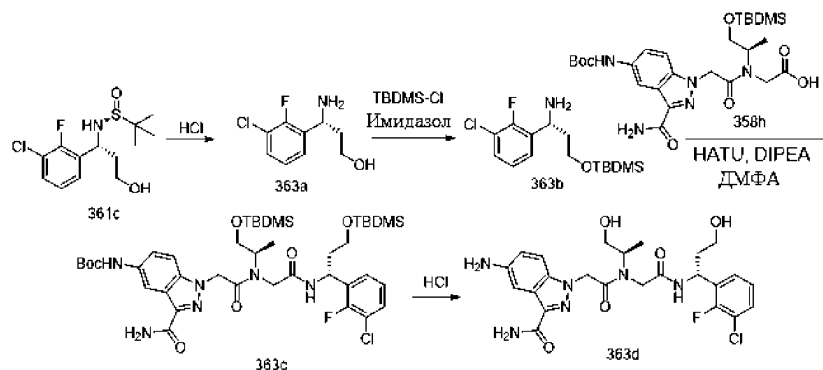
К раствору 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-6-циано-1H-индазол-3-карбоксамида (356c) (37 мг, 0,077 ммоль) в этаноле (4 мл) прибавили конц. NH₄OH (1,5 мл), перекисид водорода (0,027 мл, 0,306 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха. Сырой продукт очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 9:1)] с получением 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3,6-дикарбоксамида (362a) (34 мг, 89%);

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (т, J=5,8 Гц, 1H), 8,28-8,13 (м, 2H), 8,06 (с, 1H), 7,85-7,71 (м, 2H), 7,53 (с, 1H), 7,49-7,38 (м, 2H), 7,26-7,19 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 1H), 5,72 (с, 2H), 4,32 (д, J=5,7 Гц, 2H), 4,00 (с, 2H), 3,14-2,99 (м, 1H), 1,08-0,85 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,55;

МС (ES+): 523,4 и 525,4 (M+Na).

Схема 363



Получение 5-амино-1-(2-((2-(((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)амино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (363d).

Стадия 1: получение (R)-3-амино-3-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-ола (363a).

Реакция (S)-N-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропил)-2-метилпропан-2-сульфинамида

(361с) (150 мг, 0,487 ммоль) с хлористым водородом (0,244 мл, 0,975 ммоль) (4 N в 1,4-диоксане) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 360, дала после обработки реакционной смеси (R)-3-амино-3-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-ол (363а), который использовали в таком виде на следующей стадии без дополнительной очистки;

МС (ES⁺): 204,3 (M+1).

Стадия 2: получение (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-амина (363b).

Реакция (R)-3-амино-3-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-ола (363а) (0,099 г, 0,487 ммоль) в ДМФА (6 мл) с TBDMS-Cl (0,11 г, 0,731 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 360, дала после обработки реакционной смеси (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-амин в виде желтого масла (363b) (139 мг), которое использовали в таком виде на следующей стадии. Стадия 3: получение трет-бутил-1-((R)-11-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-9,12-диоксо-4-окса-8,11-диаза-3-силтридекан-13-ил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (363с).

Реакция (R)-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетида)уксусной кислоты (358h) (80 мг, 0,142 ммоль) с (R)-3-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)пропан-1-амином (363b) (135 мг, 0,425 ммоль) (сырой) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 360, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] трет-бутил-1-((R)-11-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-9,12-диоксо-4-окса-8,11-диаза-3-силтридекан-13-ил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамат (363с) (85 мг) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

МС (ES⁺): 885,8 и 887,9 (M+Na).

Стадия 4: получение 5-амино-1-(2-((2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропиламино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (363d).

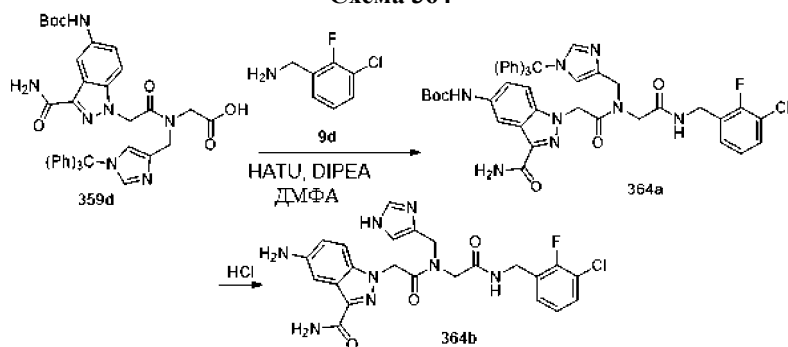
Реакция трет-бутил-1-((R)-11-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-7-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-9,12-диоксо-4-окса-8,11-диаза-3-силтридекан-13-ил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (363с) (71 мг, 0,082 ммоль) с конц. HCl (0,206 мл, 2,466 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 360, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 0:1)] 5-амино-1-(2-((2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-3-гидроксипропиламино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид в виде светло-коричневого твердого вещества (363d) (13 мг, 21% за 4 стадии);

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,89 (д, J=7,7 Гц) и 8,52 (д, J=7,7 Гц) (2д, 1H), 7,62-6,68 (м, 8H), 5,66-3,10 (м, 14H), 2,03-1,68 (м, 2H), 1,08 (д, J=6,4 Гц) и 0,83 (д, J=6,9 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,75, -122,15;

МС (ES⁺): 557,4 и 559,6 (M+Na); МС (ES⁻): 533,5 и 535,6 (M+Cl).

Схема 364



Получение 1-(2-(((1H-имидазол-4-ил)метил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-амино-1H-индазол-3-карбоксамид (364b).

Стадия 1: получение трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1-третил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамата (364а).

Соединение 364а получают из 2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-((1-третил-1H-имидазол-4-ил)метил)ацетида)уксусной кислоты (359d) (40 мг, 0,056 ммоль) по реакции с (3-хлор-2-фторфенил)метанамин (9d) (0,018 мл, 0,140 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1-третил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамат (364а) (60 мг) в виде белого твердого вещества с металлическим

оттенком;

МС (ES+): 877,7 (M+Na).

Стадия 2: получение 1-(2-(((1H-имидазол-4-ил)метил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-амино-1H-индазол-3-карбоксамид (364b).

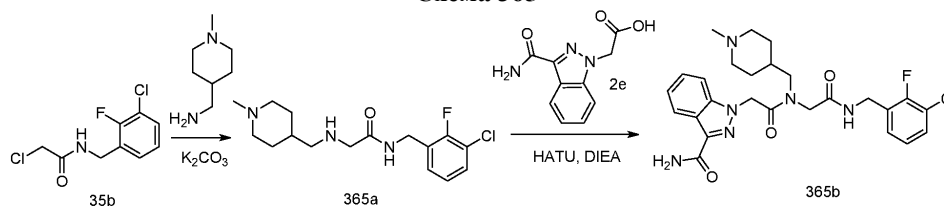
Соединение 364b получали из трет-бутил-(3-карбамоил-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1-тримил-1H-имидазол-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-5-ил)карбамата (364a) (55 мг, 0,064 ммоль) по реакции с конц. HCl (0,214 мл, 2,57 ммоль) в метаноле (5 мл) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 292. Это после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:2)] дало получить 1-(2-(((1H-имидазол-4-ил)метил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-5-амино-1H-индазол-3-карбоксамид (364b) (15 мг, 57% за две стадии) в виде светло-коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, смесь двух ротационных изомеров) δ 12,11 и 11,97 (2с, 1H), 8,91 и 8,66 (2т, J=6,0 Гц, 1H), 7,87-6,71 (м, 10H), 5,80-4,94 (м, 4H), 4,71-3,82 (м, 6H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,41, -121,64;

МС (ES+): 513,4 (M+1); МС (ES-): 511,5 (M-1).

Схема 365



Получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (365b).

Стадия 1: получение N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)ацетамида (365a).

Реакция 2-хлор-N-(3-хлор-2-фторбензил)ацетамида (35b) (604 мг, 2,56 ммоль) с (1-метилпиперидин-4-ил)метанамин (820 мг, 6,4 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 35, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 12 г, элюируя метанолом в ДХМ от 0-30%) N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)ацетамид (365a) (535 мг, выход 64%) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,30 (т, J=6,1 Гц, 1H, обменивающийся с D₂O), 7,47 (тд, J=7,6, 1,8 Гц, 1H), 7,32-7,23 (м, 1H), 7,23-7,09 (м, 1H), 4,36 (д, J=6,0 Гц, 2H), 3,21-3,04 (м, 3H), 2,77-2,60 (м, 2H), 2,31 (д, J=6,5 Гц, 2H), 2,10 (с, 4H), 1,75 (тд, J=11,5, 2,5 Гц, 2H), 1,68-1,55 (м, 2H), 1,18-0,94 (м, 2H);

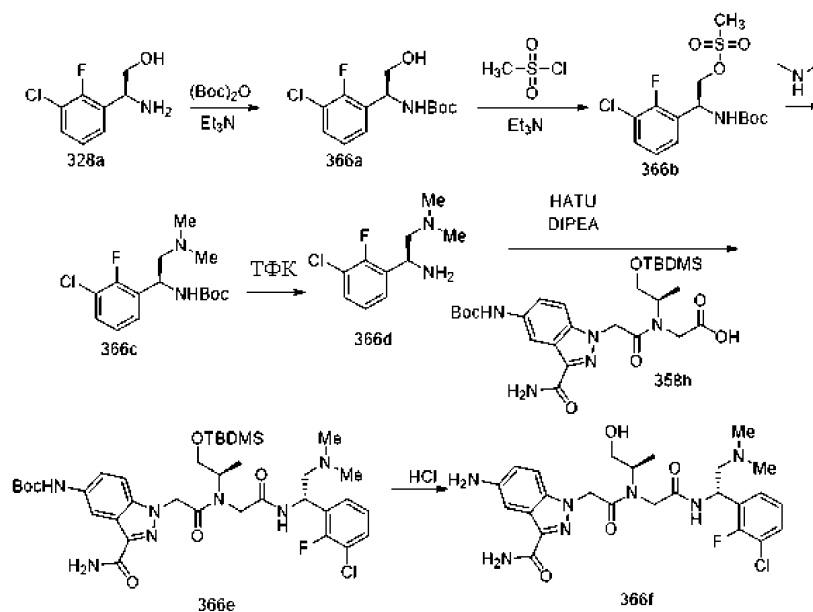
МС (ES+): 328,3 (M+1); (ES-): 326,4 (M-1).

Стадия 2: получение 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (365b).

Реакция N-(3-хлор-2-фторбензил)-2-(((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)ацетамида (365a) (150 мг, 0,46 ммоль) с 2-(3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислотой (2e) (120 мг, 0,55 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, 12 г, элюируя СМА80 в СНCl₃ от 0 до 60%) 1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)((1-метилпиперидин-4-ил)метил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (365b) (65 мг, выход 27%) в виде белого твердого вещества, ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,24 (с, 1H, обменивающийся с D₂O), 9,04 (т, J=5,8 Гц, 1H, обменивающийся с D₂O), 8,18 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,62-7,34 (м, 5H), 7,30-7,06 (м, 2H), 5,62-5,38 (м, 2H), 4,71 (с, 2H), 4,53-4,23 (м, 4H), 3,41 (дд, J=30,9, 10,2 Гц, 2H), 3,17 (д, J=6,7 Гц, 1H), 2,81-2,63 (м, 4H), 2,05-1,88 (м, 1H), 1,80-1,63 (м, 2H), 1,48-1,28 (м, 1H);

МС (ES+): 529,3 (M+1); (ES-): 563,3 (M+Cl).

Схема 366



Получение 5-амино-1-(2-((2-(((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этил)амино)-2-оксоэтил))((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксиамида (366f).

Стадия 1: получение (S)-трет-бутил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтилкарбамата (366a).

К раствору (S)-2-амино-2-(3-хлор-2-фторфенил)этанол гидрохлорида (328a) (800 мг, 3,54 ммоль) в ДХМ (30 мл) и MeOH (15 мл) прибавили ди-трет-бутил дикарбонат (946 мг, 4,25 ммоль), триэтиламин (0,986 мл, 7,08 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (100 мл), промывали водой (50 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме с получением (S)-трет-бутил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтилкарбамата (366a) (1,083 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ES⁺): 312,3 и 314,2 (M+Na).

Стадия 2: получение (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(3-хлор-2-фторфенил)этил метансульфоната (366b).

Реакция (S)-трет-бутил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтилкарбамата (366a) (1,026 г, 3,54 ммоль) с этанметансульфонилхлоридом (0,303 мл, 3,89 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 358, дала после обработки реакционной смеси (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(3-хлор-2-фторфенил)этил метансульфонат (366b) (1,317 г) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,87 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,56 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,44 (т, J=7,1 Гц, 1H), 7,27 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,25-5,09 (м, 1H), 4,35-4,19 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 1,37 (с, 9H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,15;

МС (ES⁺): 390,2 и 392,2 (M+Na).

Стадия 3: получение (S)-трет-бутил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этилкарбамата (366c).

Реакция (S)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(3-хлор-2-фторфенил)этил метансульфоната (366b) (120 мг, 0,326 ммоль) с диметиламино (2M в ТГФ, 3,59 мл, 7,18 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 358, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] (S)-трет-бутил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этилкарбамат в виде коричневой смолы (366c) (27 мг, 28% за 3 стадии). МС (ES⁺): 317,3 (M+1). Другой побочный продукт (S)-4-(3-хлор-2-фторфенил)оксазолидин-2-она также образовался в данной реакции, МС (ES⁻): 214,2 и 216,1 (M-1).

Стадия 4: получение (S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-N₂,N₂-диметилаэтан-1,2-диамина (366d).

Реакция (S)-трет-бутил-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этилкарбамата (366c) (22 мг, 0,069 ммоль) с 2,2,2-трифторуксусной кислотой (0,375 мл, 4,86 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси (S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-N₂,N₂-диметилаэтан-1,2-диамин (366d), который использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 5: получение трет-бутил-1-(2-(((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (366e).

Реакция (R)-2-(2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-(1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)ацетида)уксусной кислоты (358h) (0,051 г, 0,090 ммоль) с (S)-1-

(3-хлор-2-фторфенил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамином (366d) (0,015 г, 0,069 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:1)] трет-бутил-1-(2-(((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамат (366e) (17 мг) в виде желтого твердого вещества;

МС (ES+): 762,5 и 764,4 (M+1).

Стадия 6: получение 5-амино-1-(2-((2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этиламино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (366f).

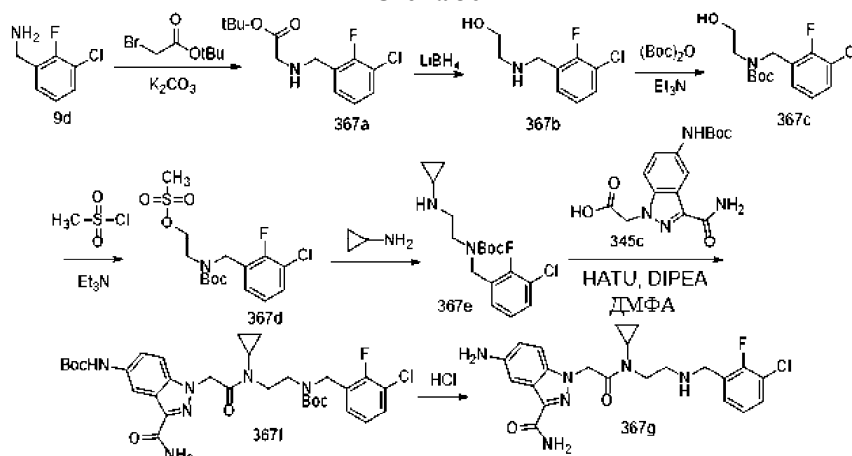
Реакция трет-бутил-1-(2-(((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этиламино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (366f) (17 мг, 0,022 ммоль) с конц. HCl (0,111 мл, 1,338 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 360, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 0:1)] 5-амино-1-(2-((2-((S)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-(диметиламино)этиламино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (366g) (8 мг, 21% за 3 стадии) в виде светло-розового твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆, смесь двух ротационных изомеров) δ 7,71-6,74 (м, 8H), 5,63-3,40 (м, 11H), 2,80-2,00 (м, 8H), 1,10 (д, J=6,4 Гц) и 0,86 (д, J=6,8 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -120,003, -120,009;

МС (ES+): 548,4 (M+1) и 570,5 (M+Na).

Схема 367



Получение 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)этил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (367g).

Стадия 1: получение трет-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)ацетата (367a).

Соединение 367a получали из (3-хлор-2-фторфенил)метанамина (9d) (4,06 г, 25,4 ммоль), используя K₂CO₃ (5,68 г, 40,7 ммоль) и трет-бутил-2-хлорацетат (3 мл, 20,35 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 43. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/этилацетат (от 1:0 до 4:1)] трет-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)ацетат (367a) (2,78 г, 50%) в виде бесцветного масла;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,51-7,34 (м, 2H), 7,19 (тд, J=7,8, 1,1 Гц, 1H), 3,78 (с, 2H), 3,20 (с, 2H), 1,40 (с, 9H);

МС (ES+): 274,3 и 276,2 (M+1).

Стадия 2: получение 2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)этанола (367b).

Соединение 367b получали из трет-бутил-2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)ацетата (367a) (1,608 г, 5,87 ммоль) и борогидрида лития (8,81 мл, 17,62 ммоль, 2M в ТГФ) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 358. Это дало после обработки реакционной смеси 2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)этанол (367b) (1,175 г) в виде бесцветной смолы, которую использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 204,2 и 206,2 (M+1).

Стадия 3: получение трет-бутил-3-хлор-2-фторбензил(2-гидроксиэтил)карбамата (367c).

К раствору 2-((3-хлор-2-фторбензиламино)этанола (367b) (1,1 г, 5,40 ммоль) в ДХМ (40 мл) и MeOH (20 мл) прибавили ди-трет-бутилдикарбонат (1,444 г, 6,48 ммоль), триэтиламин (1,506 мл, 10,80 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавили дихлорметаном (120 мл), промывали водой (60 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] с получением трет-бутил-3-хлор-2-фторбензил(2-гидроксиэтил)карбамата (367c) (713 мг) в виде бесцветного мас-

ла, которое использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES+): 326,3 (M+Na).

Стадия 4: получение 2-((трет-бутоксикарбонил)(3-хлор-2-фторбензил)амино)этил метансульфоната (367d).

Соединение 367d получали из трет-бутил-3-хлор-2-фторбензил(2-гидроксиэтил)карбамата (367с) (162 мг, 0,526 ммоль), триэтиламина (0,147 мл, 1,053 ммоль) и этансульфонилхлорида (0,045 мл, 0,579 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 358. Это дало после обработки реакционной смеси 2-((трет-бутоксикарбонил)(3-хлор-2-фторбензил)амино)этил метансульфонат (367d) (484 мг) в виде бесцветной смолы, которую использовали в таком виде на следующей стадии.

Стадия 5: получение трет-бутил-3-хлор-2-фторбензил(2-(циклопропиламино)этил)карбамата (367е).

К раствор 2-((трет-бутоксикарбонил)(3-хлор-2-фторбензил)амино)этил метансульфоната (367d) (270 мг, 0,707 ммоль) в ДМФА (10 мл) прибавили циклопропанамин (1,084 мл, 15,56 ммоль) и нагревали при перемешивании при 80°C в герметично закрытой пробирке в течение 2 ч. Реакционную смесь охладили до комн. темп., разбавили этилацетатом (100 мл), промывали водой (2×50 мл), насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), сушили, фильтровали, концентрировали в вакууме и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя смесь гексанов/этилацетат (от 1:0 до 1:1)] с получением трет-бутил-3-хлор-2-фторбензил(2-(циклопропиламино)этил)-карбамата (367е), загрязненного 3-(3-хлор-2-фторбензил)оксазолидин-2-оном (90 мг, молярное соотношение: 1:5 на основе ¹H ЯМР, 23% по массе желаемого продукта, выход 3,8% за 4 стадии) в виде бесцветного масла, которое использовали в таком виде на следующей стадии. МС (ES+): 343,3 и 345,3 (M+1).

Стадия 6: получение трет-бутил-(2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)этил)(3-хлор-2-фторбензил)карбамата (367f).

Реакция 2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (345с) (35 мг, 0,11 ммоль) с трет-бутил-3-хлор-2-фторбензил(2-(циклопропиламино)этил)карбаматом (367е) (19 мг, 0,05 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель с дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] трет-бутил-(2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)этил)(3-хлор-2-фторбензил)карбамат (367f) (24 мг, 66%) в виде бесцветной смолы;

МС (ES+): 681,3 и 683,4 (M+Na).

Стадия 7: получение 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)этил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (367g).

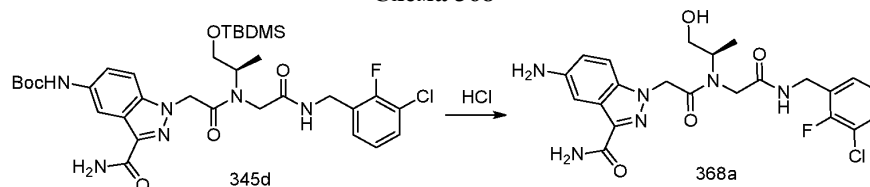
Соединение 367g получали из трет-бутил-(2-(2-(5-((трет-бутоксикарбонил)амино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)-N-циклопропилацетамидо)этил)(3-хлор-2-фторбензил)карбамата (367f) (24 мг, 0,036 ммоль) по реакции с конц. HCl (0,152 мл, 1,82 ммоль) в метаноле (4 мл) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 292. Это дало после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя хлороформ/СМА80 (от 1:0 до 1:1)] 5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)этил)(циклопропил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (367g) (9 мг, 54%) в виде коричневого твердого вещества;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 7,65-7,19 (м, 6H), 7,12 (с, 1H), 6,80 (дд, J=8,8, 2,1 Гц, 1H), 5,52 (с, 2H), 4,07 (с, 2H), 3,66-3,53 (м, 2H), 3,12-3,03 (м, 1H), 3,03-2,87 (м, 2H), 1,06-0,89 (м, 4H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, Метанол-d₄) δ -120,77;

МС (ES+): 481,0 (M+Na).

Схема 368



Получение (R)-5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (368а).

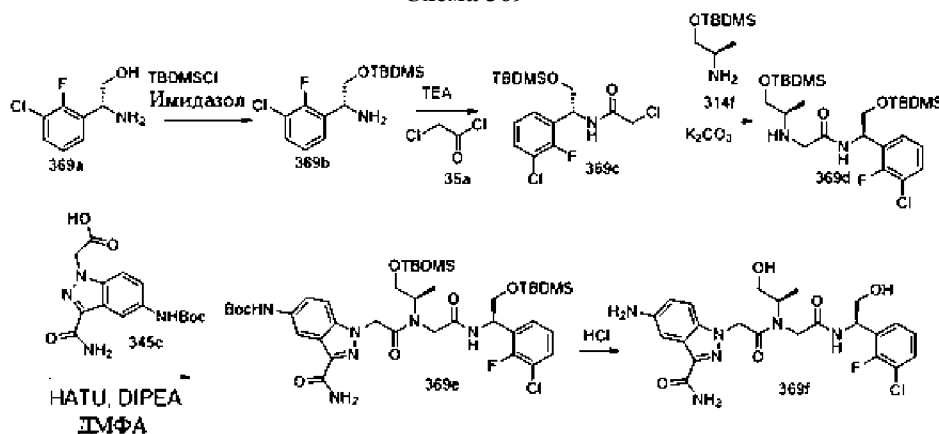
К раствору (R)-трет-бутил-(1-(2-((1-(трет-бутилдиметилсилил)окси)пропан-2-ил)(2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)амино)-2-оксоэтил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-ил)карбамата (345d) (220 мг, 0,312 ммоль) в MeOH (25 мл) прибавили хлористый водород (1,040 мл, 12,48 ммоль) и перемешивали при комн. темп. в течение 15 ч. Реакционную смесь концентрировали досуха и очищали с помощью флэш-колоночной хроматографии [силикагель, элюируя хлороформ/DMA80 (от 1:0 до 1:1)] с последующей очисткой комбифлэш-колоночной хроматографией с водой (0,1% HCl)/ацетонитрил (от 1:0 до 1:1) с получением (R)-5-амино-1-(2-((2-((3-хлор-2-фторбензил)амино)-2-оксоэтил)(1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамид (368а) (61 мг, 37%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆ (смесь двух ротационных изомеров) δ 8,92 (т, J=5,6 Гц) и 8,60 (т, J=5,7 Гц ((2т, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,75 (с, 1H), 7,67-6,92 (м, 6H), 5,74-5,37 (м, 2H), 4,58-3,68 (м, 5H), 3,60-3,10 (м, 2H), 1,16 (д, J=6,4 Гц) и 0,96 (д, J=6,9 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,23, -121,64;

МС (ES⁺): 513,3 и 515,3 (M+Na); МС (ES⁻): 525,2 и 527,3 (M+Cl); Анализ, рассчитанный для C₂₂H₂₄ClFN₆O₄·1,0 HCl·2,5 H₂O: С, 46,16; Н, 5,28; N, 14,68; Cl, 12,39; Найдено: С, 45,98; Н, 5,00; N, 14,50; Cl, 12,44.

Схема 369



Получение 5-амино-1-(2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтиламино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1H-индазол-3-карбоксамида (369f).

Стадия 1: получение (R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамин (369b).

Реакция (R)-2-амино-2-(3-хлор-2-фторфенил)этанола (369а) (340 мг, 1,793 ммоль с TBDMS-Cl (324 мг, 2,152 ммоль) по методике, приведенной для стадии 1 схемы 328, дала после обработки реакционной смеси (R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамин (369b) (606 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали в таком виде на следующей стадии;

МС (ES⁺): 304,2 и 306,3 (M+1).

Стадия 2: получение (R)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-хлорацетамида (369с).

Реакция (R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этанамин (369b) (590 мг, 1,942 ммоль) с 2-хлорацетилхлоридом (35а) (0,237 мл, 2,91 ммоль) по методике, приведенной для стадии 2 схемы 328, дала после обработки реакционной смеси (R)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-хлорацетамид (369с) (495 мг, 74% за две стадии) в виде бесцветной смолы;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (д, J=7,9 Гц, 1H), 7,50 (тд, J=7,6, 1,7 Гц, 1H), 7,42-7,34 (м, 1H), 7,23 (т, J=7,9 Гц, 1H), 5,18 (к, J=6,9 Гц, 1H), 4,12 (с, 2H), 3,85-3,65 (м, 2H), 0,77 (с, 9H), -0,06 (с, 3H), -0,09 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,13, -121,14;

МС (ES⁺): 402,2 (M+Na).

Стадия 3: получение N-((R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-иламино)ацетамида (369d).

Реакция (R)-N-(2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-хлорацетамида (369с) (480 мг, 1,262 ммоль) с (R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-амином (314f) (311 мг, 1,641 ммоль) по методике, приведенной для стадии 3 схемы 328, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя смесь гексанов/этилацетат (от 1:0 до 2:1)] N-((R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-иламино)ацетамид (369d) (376 мг, 56%) в виде желтого масла;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,36 (д, J=8,4 Гц, 1H), 7,56-7,42 (м, 1H), 7,33 (т, J=6,8 Гц, 1H), 7,19 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,27-5,13 (м, 1H), 3,77 (д, J=5,5 Гц, 2H), 3,52-3,34 (м, 2H), 3,18 (с, 2H), 2,69-2,55 (м, 1H), 0,94 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,86 (с, 9H), 0,78 (с, 9H), 0,03 (с, 3H), 0,02 (с, 3H), -0,08 (с, 3H), -0,11 (с, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,43;

МС (ES⁺): 533,4 и 535,4 (M+Na).

Стадия 4: получение трет-бутил-1-((R)-10-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-6-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-8,11-диоксо-4-окса-7,10-диаза-3-силадодекан-12-ил)-3-карбамоил-1H-индазол-5-илкарбамата (369е).

Реакция 2-(5-(трет-бутоксикарбониламино)-3-карбамоил-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (345с) (150 мг, 0,449 ммоль) с N-((R)-2-(трет-бутилдиметилсилилокси)-1-(3-хлор-2-фторфенил)этил)-2-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-иламино)ацетамидом (369d) (299 мг, 0,561 ммоль) по методике,

приведенной для стадии 3 схемы 2, дала после обработки реакционной смеси и очистки колоночной флэш-хроматографией [силикагель, элюируя дихлорметан/метанол (от 1:0 до 19:1)] трет-бутил-1-((R)-10-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-6-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-8,11-диоксо-4-окса-7,10-диаза-3-силадодекан-12-ил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-илкарбамат (369e) (342 мг, выход 90%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

МС (ES+): 849,5 (M+1).

Стадия 5: получение 5-амино-1-(2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтиламино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (369f).

Реакция трет-бутил-1-((R)-10-((R)-1-(трет-бутилдиметилсилилокси)пропан-2-ил)-6-(3-хлор-2-фторфенил)-2,2,3,3-тетраметил-8,11-диоксо-4-окса-7,10-диаза-3-силадодекан-12-ил)-3-карбамоил-1Н-индазол-5-илкарбамата (369e) (300 мг, 0,353 ммоль) с конц. HCl (1,177 мл, 14,12 ммоль) по методике, приведенной для стадии 4 схемы 360, дала после обработки реакционной смеси и очистки обращенно-фазной колоночной хроматографией, элюируя вода (0,1% HCl)/ацетонитрил (от 1:0 до 1:1), 5-амино-1-(2-((R)-1-(3-хлор-2-фторфенил)-2-гидроксиэтиламино)-2-оксоэтил)((R)-1-гидроксипропан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (369f) (9 мг, выход 5%) в виде белого твердого вещества с металлическим оттенком;

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) (смесь двух ротационных изомеров) δ 9,02 (д, J=7,9 Гц) и 8,59 (д, J=7,8 Гц) (2д, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,61-6,98 (м, 6H), 5,70-5,33 (м, 2H), 5,30-4,97 (м, 1H), 4,50-3,73 (м, 3H), 3,63 (д, J=6,4 Гц) и 3,53 (д, J=6,1 Гц) (2д, 2H), 1,14 (д, J=6,4 Гц) и 0,99 (д, J=6,9 Гц) (2д, 3H);

¹⁹F ЯМР (282 МГц, ДМСО-d₆) δ -121,61, -121,76;

МС (ES+): 543,2 и 545,3 (M+Na); МС (ES-): 555,3 и 557,1 (M+Cl).

Пример 370.

Значение IC₅₀ соединения (т.е. концентрация соединения, которая ингибирует 50% ферментативной активности) рассчитывали по методу, приведенному в патенте США 6653340 В1, например, колонка 74 (включенном посредством ссылки).

Конкретно, соединения растворяли в исходном растворе ДМСО при 10,0 или 100 мМ. Часть данного исходного раствора прибавляли к анализу буфера в конечном объеме 50 мкл. Контроль включал только буфер и ферментные растворы, к которым добавили ДМСО.

Субстрат прибавили в реакционные лункам сразу или после инкубации при комнатной температуре. Скорости реакции измеряли спектрофотометрически путем генерирования продукта при 405 нм в течение 200 с. Измерение фоновой абсорбции при 690 нм измеряли и вычитали из оптической плотности при 405 нм для каждой лунки.

Скорость реакции только для фермента сравнивали со скоростью фермента в присутствии ингибитора и процентное ингибирование рассчитывали, как показано ниже:

$$\text{Процент ингибирования} = \frac{[\text{Скорость без ингибитора} - \text{скорость с ингибитором}]}{[\text{Скорость без ингибитора}]} \times 100$$

Эстеролитическое исследование.

Фактора D.

Был использован известный эстеролитический анализ для измерения активности фактора D и ингибирования активности фактора D (Kam, C. M.; McRae, B. J.; Harper, J. W.; Niemann, M. A.; Volanakis, J. E.; Powers, J. C. Human complement proteins D, C2, and B Active site mapping with peptide thioester substrates. *J Biol. Chem.* 1987, 262, 3444-3451). Для данного исследования Z-Lys-SBzl, 1,29 мМ (Kim, S.; Narayana, S. V. L; Volanakis, J. E. Mutational analysis of the substrate binding site of human complement Factor D. *Biochemistry.* 1994, 33, 14393-14399.) использовали в качестве субстрата для фактора D (104 мМ). Гидролиз данного соединения фактором D высвобождает свободную сульфгидрильную группу, которая затем подвергается взаимодействию с 5,5'-дितिобис(2-нитробензойную кислоту), производя интенсивный желтый цвет (Habeeb, A. F. S. A. Reaction of protein sulfhydryl groups with Ellman's Reagent. *Methods in Enzymol.* 1976, 25, 457-464.). Исследования проводили в 96-луночных планшетах для микротитрования, и скорости гидролиза контролировали при 405 нм на планшете Biotek Synergy H1. Скорость гидролиза сообщали как изменение mOD/мин. Исследование проводили в 100 мМ HEPES, 500 мМ NaCl, pH 7,5, содержащем 10% ДМСО, в конечном объеме 50 мкл на лунку.

IC₅₀ представляет собой концентрацию соединения, которая ингибирует 50% ферментативной активности. Соединения в примерах проверялись минимум три раза. В приведенной ниже таблице три символа плюс (+++) используются для обозначения соединений со значением IC₅₀ менее чем 1 микромолярная; два символа плюс (++) обозначают соединения со значением IC₅₀ между 1 и 10 микромолярная; и один символ плюс (+) обозначает соединения со значением IC₅₀ более чем 10 микромолярная.

Измеренные значения K_i (IC_{50}) для соединений

Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}	Соединение	IC_{50}
2f	++	19d	+++	36b	+++
3d	+	20d	+	37b	+++
4d	+	21d	+	38b	+++
5d	++	22d	+	39f	+
6d	+	23b	+	40b	++
7d	+++	24b	++	41b	+++
8d	++	25a	+++	42b	+++
9e	++	26d	++	43g	+
10c	+++	27d	++	44f	++
11b	+++	28c	+++	45f	++
12d	+	29b	++	46b	+
13d	+	30b	++	47d	+
14d	+	31d	++	48b	+++
15d	+	32b	+	49b	+++
16d	++	33b	+++	142f	+
17a	+++	34d	+	50d	+
18d	+	35d	+++	51b	++
52b	+	68a	++	83d	+
53b	+++	69d	+++	84e	+
54b	++	70b	+++	85b	++
55a	++	81b	+++	86d	+
56d	++	72b	+++	87a	+
57d	+	73b	+++	88b	+
58b	+++	74b	++	89c	++
59d	+++	75b	+	90d	+++
60a	++	76b	++	91a	++
61b	+++	77b	++	92a	++
62b	+++	78a	+	93b	+
63a	++	79a	+++	94b	+
43f	+	80b	+++	95b	+++
64b	+++	143e	+	96a	++
65a	++	149f	+	97c	+++
66d	+	81b	+++	98b	+++
67a	+	82e	+	99e	+++

039719

100a	+++	117e	+++	132g	+++
101a	+++	118b	+++	133c	+++
102b	++	119b	++	134a	+++
103a	+++	120b	+++	135a	+++
104b	+++	121b	+++	136a	+++
105a	+++	122b	+++	137e	+++
106a	+++	123b	++	138a	++
107c	+++	189a	+++	139d	++
108a	+++	190a	+++	140a	++
109a	+++	124e	++	141c	+++
110b	+++	125a	++	144a	+
111a	+++	126a	++	145b	+++
112a	+++	127a	++	146b	+
113b	+++	128c	+++	147b	+++
114a	+++	129e	+++	148a	+++
115d	+++	130a	+++	150a	+++
116a	+++	131a	+++	151a	+++
152b	+++	214e	+++	183a	+++

154d	+++	168b	++	184b	+++
155d	+++	169c	+++	185b	+++
156f	+++	170b	+++	186b	+++
157c	+++	171b	+++	187c	+++
153a	+++	172b	+++	200i	++
151a	+++	158a	+++	191a	+++
160a	+++	173b	+++	192a	+++
161c	+++	174a	+++	193a	+++
129b	+++	175a	+++	194a	+++
129c	++	176a	++	195b	+++
164a	+++	177a	+++	196a	+++
162a	+++	178a	+++	197a	++
163a	+++	179c	+++	201d	++
165c	+++	180a	+++	202e	+++
166a	+++	181b	+	203c	++
167b	+	182a	+++	204a	++
Соединение	IC₅₀	Соединение	IC₅₀	Соединение	IC₅₀
205a	++	222b	+++	228a	++
229c	+++	223c	+++	231b	+
206d	+++	224a	+++	199a	+
207g	+++	225a	+++	241a	+++
209b	+++	226a	+++	242a	+++
210b	+++	227a	+++	239b	+++
211a	+++	230c	+++	240f	+++
212a	+++	231e	+++	243f	+++
213a	+++	232c	+++	244c	+++
215a	+++	233a	+++	245a	+++
217b	+++	234b	+++	246a	+++
218a	+++	235b	+++	247a	+++
219b	+++	236b	+++	248a	+++
208a	+++	237a	+++	249a	+++
220a	+++	238a	+++	250a	+++
221a	+++	161b	++	252a	+
216a	++	198a	+++	251a	+++

Соединение	IC ₅₀
253a	+++
254d	+++
255b	+++
256a	+++
257a	+++
258a	+++
259a	+++
264b	++
260a	+++
261a	+++
262a	+++
263a	+++
188a	+++
265a	+++
266a	+++
254a	+++
254b	+

Соединение	IC ₅₀
272a	+++
273a	+++
267c	+++
268c	+++
269a	+++
270a	+++
271a	+++
274a	+++
275a	+++
276a	+++
282e	+++
283a	+++
286a	+++
287a	+++
288a	+++
277a	+++
284i	+++

Соединение	IC ₅₀
278a	+++
285a	++
279a	+++
280b	+++
281c	+++
289a	++
290a	+++
291h	+++
284g	+
292d	+++
294a	+++
293a	+++
282d	+++
295e	+++

Соединение	IC ₅₀
296f	+++
297a	+
298b	+++
299a	+++
300a	+++
301h	+++
302d	+++
303a	+++
304a	+++
305a	+++
306a	++
307a	+++
308e	+++
309a	+++
310a	+++
311a	+++
312a	+++

Соединение	IC ₅₀
313a	+++
314i	+++
315a	+++
316f	+++
317a	+++
318b	+++
319a	+++
320a	+++
321a	+++
322b	+++
323a	+++
324b	+++
325b	+++
267d	+++
326b	++
327a	+++
328f	+++

Соединение	IC ₅₀
328g	+++
329f	+++
330b	+++
331b	+++
332c	++
333a	+++
334a	+++
335b	+++
336e	+++
337d	+++
338c	+++
339d	++
340c	+++
341a	+++
342d	+++
343b	+++
344e	+++

Соединение	IC ₅₀	Соединение	IC ₅₀
345e	+++	362a	+++
346d	+++	363d	+++
347b	+++	364b	++
348b	+++	365b	+++
349d	+++	322a	+++
350c	+++	366f	+++
351b	+++	367g	++
352b	+++	368a	+++
353b	+++	369f	++
354b	+++		
355f	+++		
356c	+++		
357a	+++		
358f	++		
359f	+		
360d	++		
361h	+++		

Включение посредством ссылки

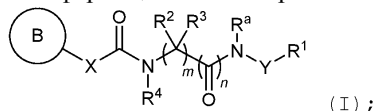
Все патенты США, а также США и PCT опубликованные заявки на патент, приведенные в данном документе, включены в данное описание посредством ссылки.

Эквиваленты

Вышеуказанное письменное описание считается достаточным, чтобы обеспечить возможность специалисту в данной области техники практиковать данное изобретение. Данное изобретение не ограничивается в объеме предложенными примерами, поскольку примеры предназначены в качестве единственной иллюстрации одного аспекта изобретения, а другие функционально эквивалентные варианты реализации находятся в пределах объема изобретения. Разнообразные модификации изобретения в дополнение к показанным и описанным в данном документе будут очевидны специалистам в данной области техники из вышеприведенного описания и подпадают под объем прилагаемой формулы изобретения. Преимущества и объекты изобретения не обязательно охватываются каждым вариантом реализации изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



где независимо для каждого случая

R¹ представляет собой (C₆-C₁₀)арил или гетероарил, замещенный 1-3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₁₀)алкокси, (C₁-C₁₀)галогеналкокси, (C₁-C₁₀)алкила, (C₂-C₁₀)алкенила, ди((C₁-C₁₀)алкил)амино и гетероциклоалкила;

R² и R³, каждый независимо, представляют собой H, F, (C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)алкокси(C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)галогеналкил, (C₁-C₁₀)гидроксиалкил, ((C₁-C₁₀)алкилтио)(C₁-C₁₀)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или ((C₃-C₇)циклоалкил)(C₁-C₁₀)алкил;

или R² и R³, взятые вместе с атомом углерода, с которым они связаны, образуют (C₃-C₇)циклоалкильное кольцо;

R⁴ представляет собой H или необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил, ((C₃-C₇)циклоалкил)(C₁-C₁₀)алкил, гетероциклоалкил, (гетероциклоалкил)(C₁-C₁₀)алкил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₁₀)алкил, гетероарил(C₁-C₁₀)алкил, (C₁-C₁₀)гидроксиалкил или (C₁-C₁₀)галогеналкил, где необязательные заместители в R⁴ выбирают из группы, состоящей из гидроксигруппы, -NH₂, галогена, -CN, (C₁-C₁₀)алкила, -C(O)NH₂, -CO₂((C₁-C₁₀)алкила), -SO₂((C₁-C₁₀)алкила), -NHCO₂((C₁-C₁₀)алкила), (C₁-C₁₀)алкокси и (C₁-

C_{10})гидроксиалкила;

X представляет собой NH или CH_2 ;

Y отсутствует или представляет собой $CR^{15}R^{16}$ или (C_6-C_{10}) арилен, необязательно замещенный галогеном;

R^a представляет собой H;

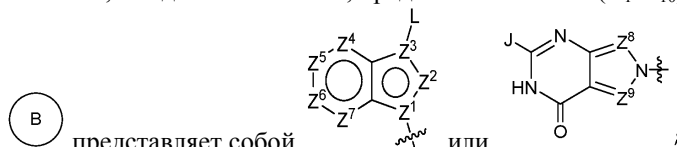
m равно 1 или 2;

n равно 1;

R^{15} представляет собой H;

R^{16} выбирают из группы, состоящей из H, (C_1-C_{10}) алкила и (C_1-C_{10}) гидроксиалкила, где (C_1-C_{10}) алкил необязательно замещен $-NR^{17}R^{18}$;

R^{17} и R^{18} , каждый независимо, представляют собой (C_1-C_{10}) алкил;



представляет собой

Z^1 и Z^3 , каждый независимо, представляют собой C или N;

Z^2 представляет собой N, CH или CF;

Z^4 представляет собой N или CR^8 ;

Z^5 представляет собой N или CR^5 ;

Z^6 представляет собой N или CR^6 ;

Z^7 представляет собой N или CR^9 ;

Z^8 и Z^9 , каждый независимо, представляют собой N или CR^{19} ;

R^5 и R^6 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, $-CN$, $-NO_2$, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$ или необязательно замещенный одним или более заместителями (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_{10}) алкенил, (C_2-C_{10}) алкинил, (C_1-C_{10}) галогеналкил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил, (C_6-C_{10}) арил, (C_3-C_7) циклоалкил, $((C_3-C_7)$ циклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, где

необязательные заместители в R^5 и R^6 выбирают из группы, состоящей из гидрокси, галогена, силила, гетероарила, (C_1-C_{10}) алкила, (C_6-C_{10}) арила, $S(O)((C_1-C_{10})$ алкила), ди $((C_1-C_{10})$ алкил)амино и гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C_1-C_{10}) алкилом;

L представляет собой $-H$, $-CN$, $-C(O)R^7$, $-CH(OH)R^7$ или $-S(O)_p((C_1-C_{10})$ алкил);

R^7 , независимо для каждого случая, представляет собой NH_2 , CH_3 или CF_3 ;

R^8 и R^9 , каждый независимо, представляют собой H, галоген, $-OR^{13}$, $-NR^{13}R^{14}$, $-C(O)R^{13}$, $-C(O)OR^{13}$, $-C(O)NR^{13}R^{14}$, $-NR^{13}C(O)R^{14}$, $-NR^{13}C(O)OR^{14}$, $-NR^{13}C(O)NR^{13}R^{14}$ или $-NR^{13}S(O)_p(R^{14})$;


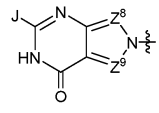
R^{13} и R^{14} , независимо для каждого случая, представляют собой H или необязательно замещенный (C_1-C_{10}) алкил, (C_2-C_{10}) алкенил, (C_2-C_{10}) алкинил, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкил, гетероарил, гетероарил (C_1-C_{10}) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, $((C_3-C_7)$ циклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, гетероциклоалкил или (гетероциклоалкил) (C_1-C_{10}) алкил, где необязательные заместители в R^{13} и R^{14} выбирают из группы, состоящей из галогена, (C_1-C_{10}) алкила, $-NH_2$, $-CN$, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_1-C_{10}) галогеналкила, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкила, $-NHCO_2((C_1-C_{10})$ алкила) и ди $((C_1-C_{10})$ алкил)амино;

или, когда R^{13} и R^{14} присоединены к одному и тому же атому, R^{13} и R^{14} , взятые вместе с данным атомом, могут образовывать гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одним или несколькими заместителями, независимо выбранными из галогена, (C_1-C_{10}) алкила, $-NH_2$, (C_3-C_7) циклоалкила, (C_1-C_{10}) галогеналкила, (C_1-C_{10}) алкокси (C_1-C_{10}) алкила, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_{10}) алкила, необязательно замещенного галогеном, и $-NHCO_2((C_1-C_{10})$ алкила);

R^{19} представляет собой H;

J представляет собой H или NH_2 ; и

p равно 0, 1 или 2;

причем, если Z^1 представляет собой N или если  представляет собой , тогда X представляет собой CH_2 ;

где "гетероарил" представляет собой моноциклическую, бициклическую или полициклическую ароматическую группу, имеющую в сумме от 3 до 12 атомов, включая один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

"гетероциклический" или "гетероциклоалкил" представляет собой неароматическую циклическую кольцевую систему, имеющую в сумме от 3 до 12 атомов, включая один или более гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из N, O и S;

"амино" представляет собой $-NH_2$; и

"силил" представляет собой $-\text{Si}((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкил})_3$.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил или гетероарил, замещенный одним или более заместителями, по меньшей мере один из которых представляет собой галоген.

3. Соединение по п.1 или 2, где Y отсутствует.

4. Соединение по п.1 или 2, где Y представляет собой CH_2 .

5. Соединение по п.1 или 2, где Y представляет собой $\text{CR}^{15}\text{R}^{16}$.

6. Соединение по любому из пп.1-5, где R^2 представляет собой H ; и R^3 представляет собой H или $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкокси $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ гидроксиалкил, $((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкилтио})(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил или $((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкил})(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил.

7. Соединение по любому из пп.1-5, где R^2 и R^3 оба представляют собой H .

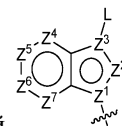
8. Соединение по любому из пп.1-7, где R^4 представляет собой H или необязательно замещенный $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил, $((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкил})(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, гетероциклоалкил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ гидроксиалкил или $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ галогеналкил, где необязательные заместители выбирают из группы, состоящей из гидрокси, $-\text{NH}_2$, галогена, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $-\text{SO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $-\text{NHCO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ гидроксиалкила.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^4 представляет собой H или необязательно замещенный $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил или $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил; где необязательные заместители выбирают из группы, состоящей из гидрокси, $-\text{NH}_2$, галогена, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $-\text{SO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $-\text{NHCO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ гидроксиалкила.

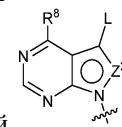
10. Соединение по любому из пп.1-7, где R^4 представляет собой необязательно замещенный $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, $(\text{C}_3\text{-C}_7)$ циклоалкил, $((\text{C}_3\text{-C}_7)\text{циклоалкил})(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, гетероциклоалкил, $(\text{гетероциклоалкил})(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})$ арил $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, гетероарил $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкил, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ гидроксиалкил или $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ галогеналкил, где необязательные заместители в R^4 выбирают из группы, состоящей из гидрокси, $-\text{NH}_2$, галогена, $-\text{CN}$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкила, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $-\text{CO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $-\text{SO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $-\text{NHCO}_2((\text{C}_1\text{-C}_{10})\text{алкила})$, $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ алкокси и $(\text{C}_1\text{-C}_{10})$ гидроксиалкила.

11. Соединение по любому из пп.1-10, где m равно 1.

12. Соединение по любому из пп.1-11, где B представляет собой

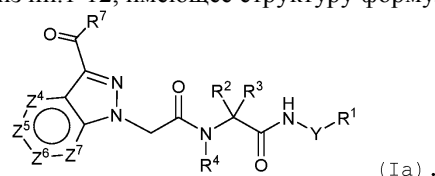


13. Соединение по любому из пп.1-12, где B представляет собой

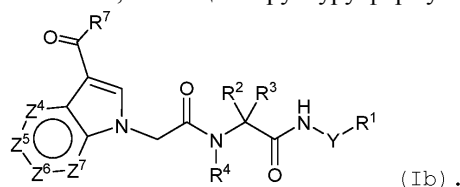


14. Соединение по любому из пп.1-13, где L представляет собой $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$.

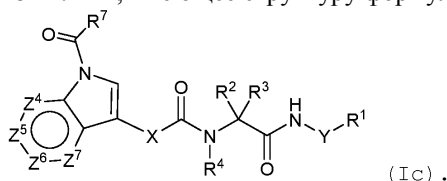
15. Соединение по любому из пп.1-12, имеющее структуру формулы (Ia)



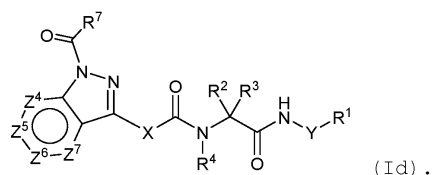
16. Соединение по любому из пп.1-12, имеющее структуру формулы (Ib)



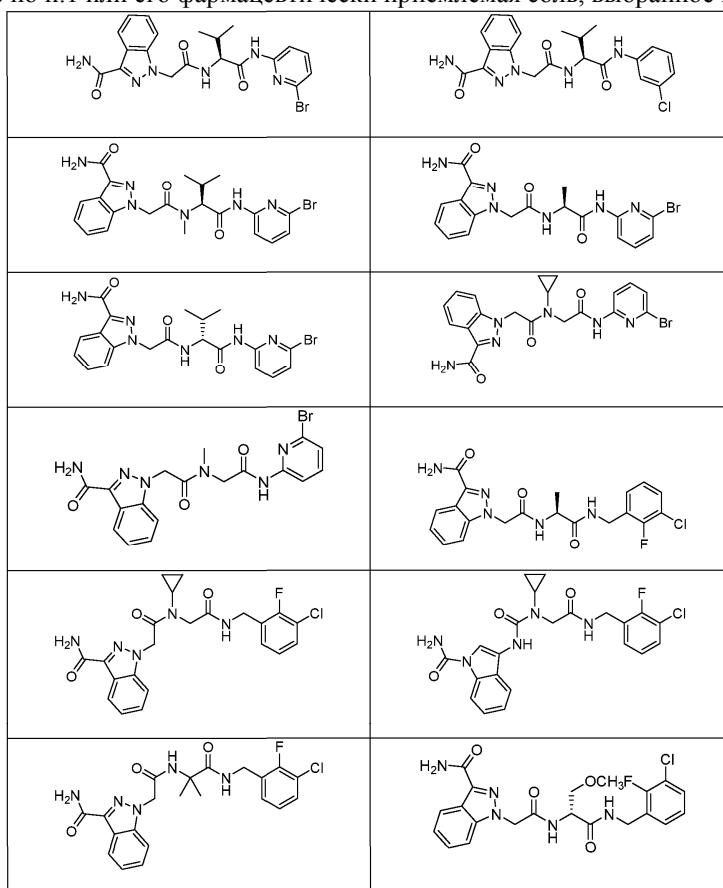
17. Соединение по любому из пп.1-12, имеющее структуру формулы (Ic)

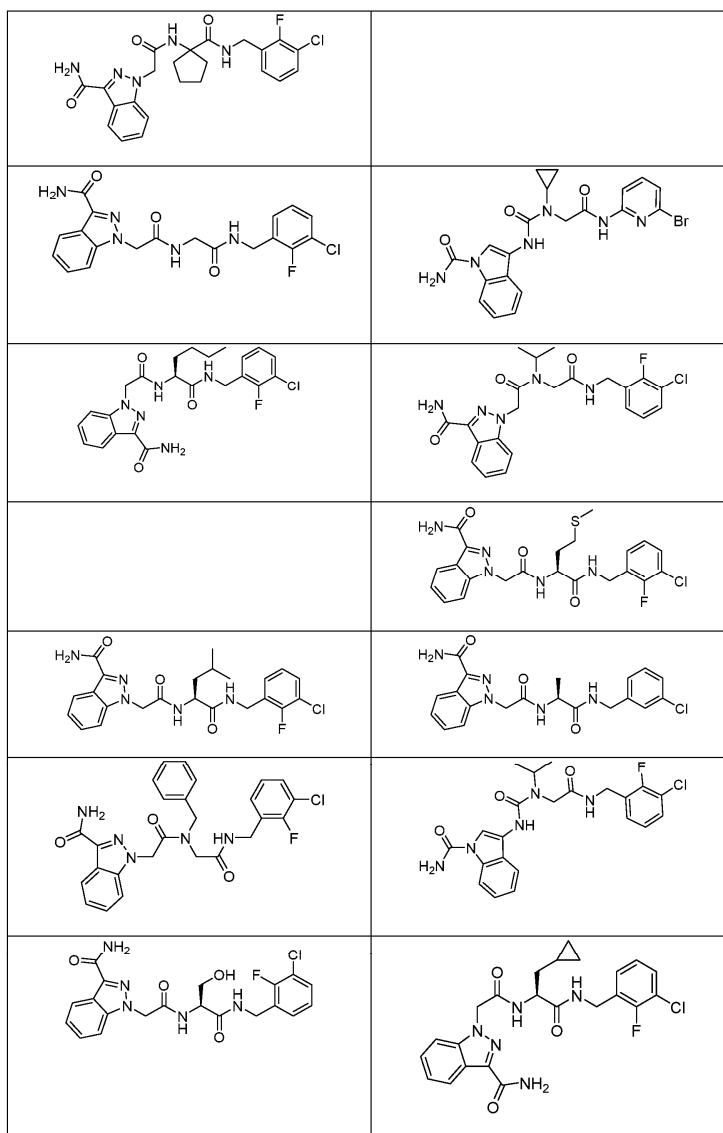


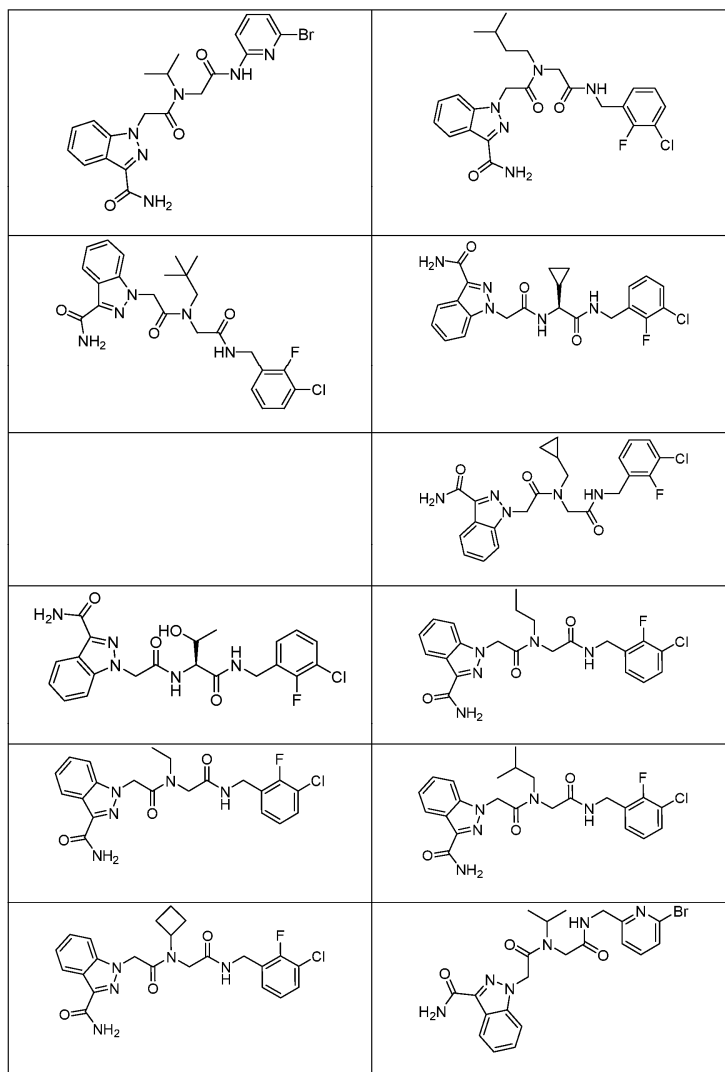
18. Соединение по любому из пп.1-12, имеющее структуру формулы (Id)

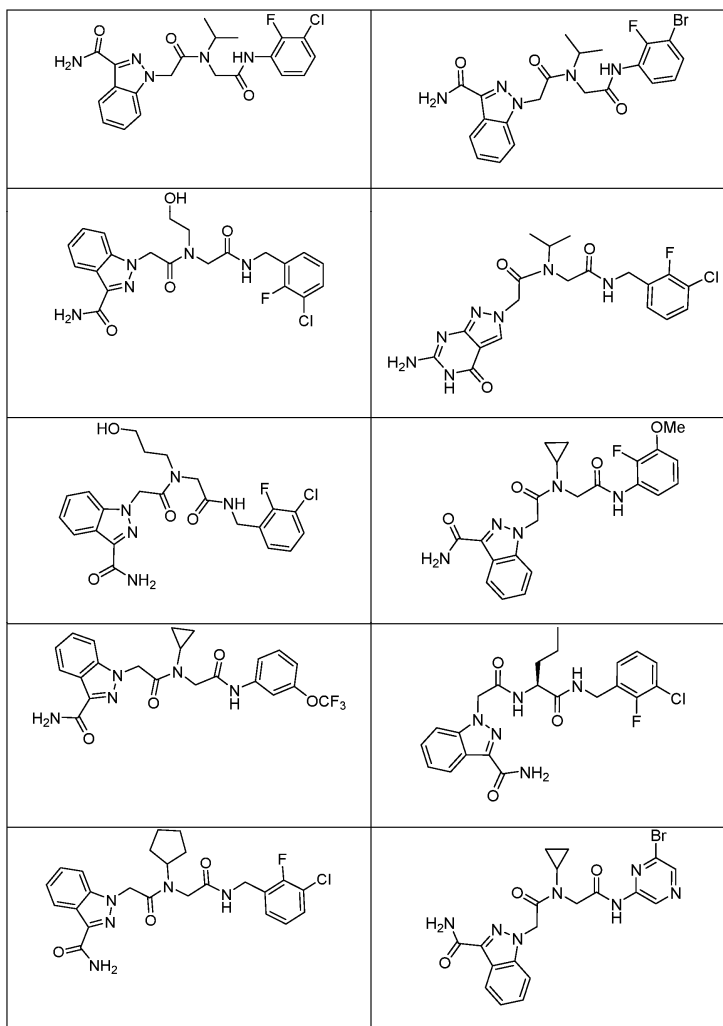


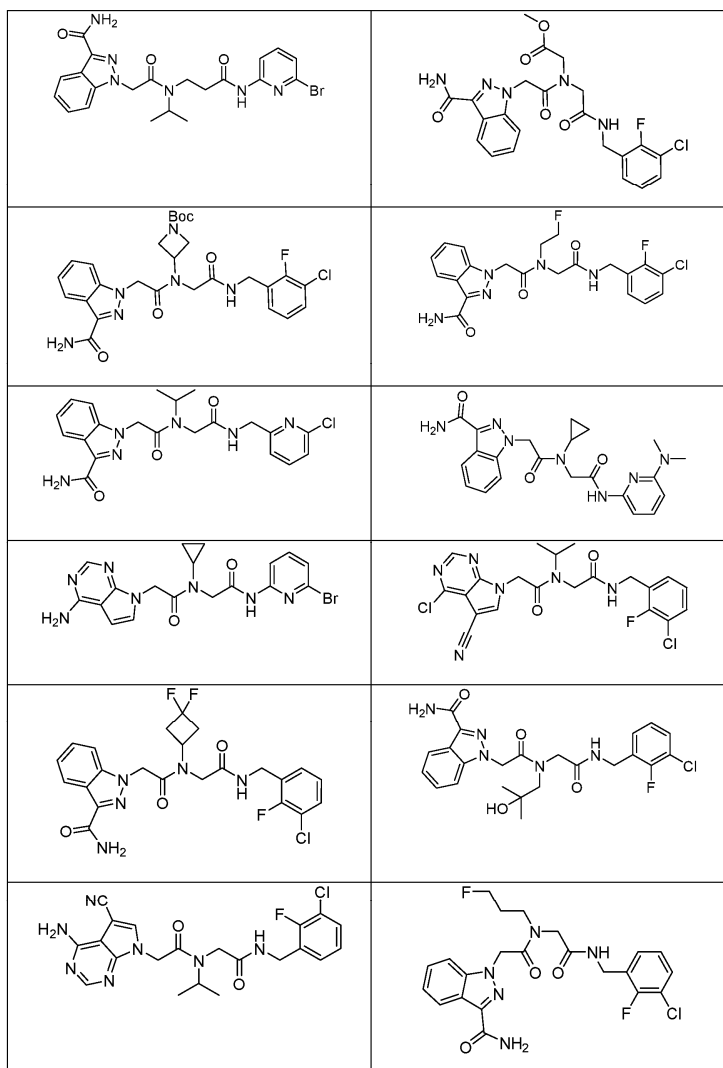
19. Соединение по п.17 или 18, где X представляет собой NH.
20. Соединение по любому из пп.15-19, где Z⁴ представляет собой CR⁸; Z⁵ представляет собой CR⁵; Z⁶ представляет собой CR⁶ и Z⁷ представляет собой CR⁹.
21. Соединение по любому из пп.15-20, где Z⁴ и Z⁷, каждый, представляют собой CH.
22. Соединение по любому из пп.15-21, где Z⁵ представляет собой CR⁵; и Z⁶ представляет собой CR⁶; и R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой H, галоген, -NR¹³R¹⁴, -C(O)R¹³, -C(O)OR¹³, -C(O)NHR¹⁴, -NHC(O)NR¹³R¹⁴, -NHS(O)₂(R¹⁴), или необязательно замещенный (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₁₀)алкенил, (C₂-C₁₀)алкинил, гетероарил или (C₆-C₁₀)арил; где необязательные заместители выбирают из группы, состоящей из гидроксигруппы, галогена, силила, гетероарила, (C₁-C₁₀)алкила, (C₆-C₁₀)арила, C(O)((C₁-C₁₀)алкила), ди((C₁-C₁₀)алкил)амино и гетероциклоалкила, необязательно замещенного (C₁-C₁₀)алкилом.
23. Соединение по п.22, где R⁵ и R⁶, каждый независимо, представляют собой H или (C₁-C₁₀)алкил, (C₂-C₁₀)алкенил, (C₂-C₁₀)алкинил, гетероарил или (C₆-C₁₀)арил, необязательно замещенный одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из (C₆-C₁₀)арила, гетероарила, силила, (C₁-C₁₀)алкила, ди((C₁-C₁₀)алкил)амино, -C(O)((C₁-C₁₀)алкила) и галогена.
24. Соединение по п.22, где R¹³ и R¹⁴, независимо для каждого случая, представляют собой H или необязательно замещенный (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₁₀)алкил, гетероарил, гетероарил(C₁-C₁₀)алкил, (C₃-C₇)циклоалкил или ((C₃-C₁₀)циклоалкил)(C₁-C₁₀)алкил, где необязательные заместители в R¹³ и R¹⁴ выбирают из группы, состоящей из галогена, (C₁-C₁₀)алкила, -NH₂, -CN, (C₃-C₇)циклоалкила, (C₁-C₁₀)галогеналкила, (C₁-C₁₀)алкокси(C₁-C₁₀)алкила, -NHCO₂((C₁-C₁₀)алкила) и ди((C₁-C₁₀)алкил)амино.
25. Соединение по любому из пп.14-24, где R⁷ представляет собой NH₂.
26. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:

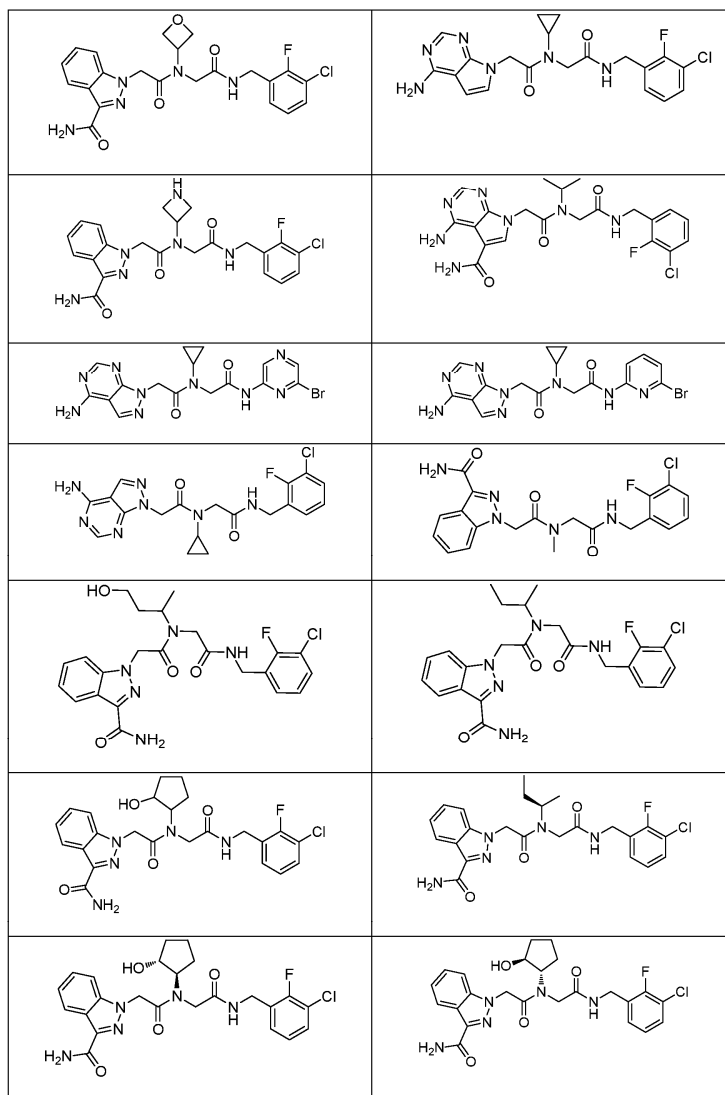


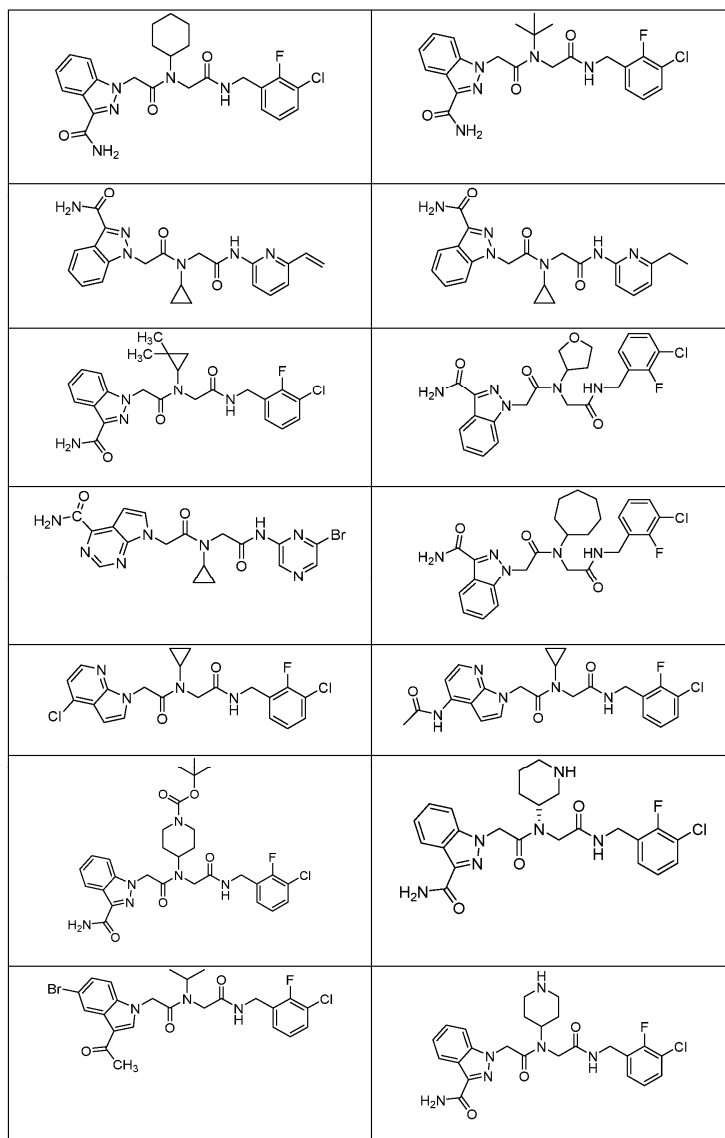


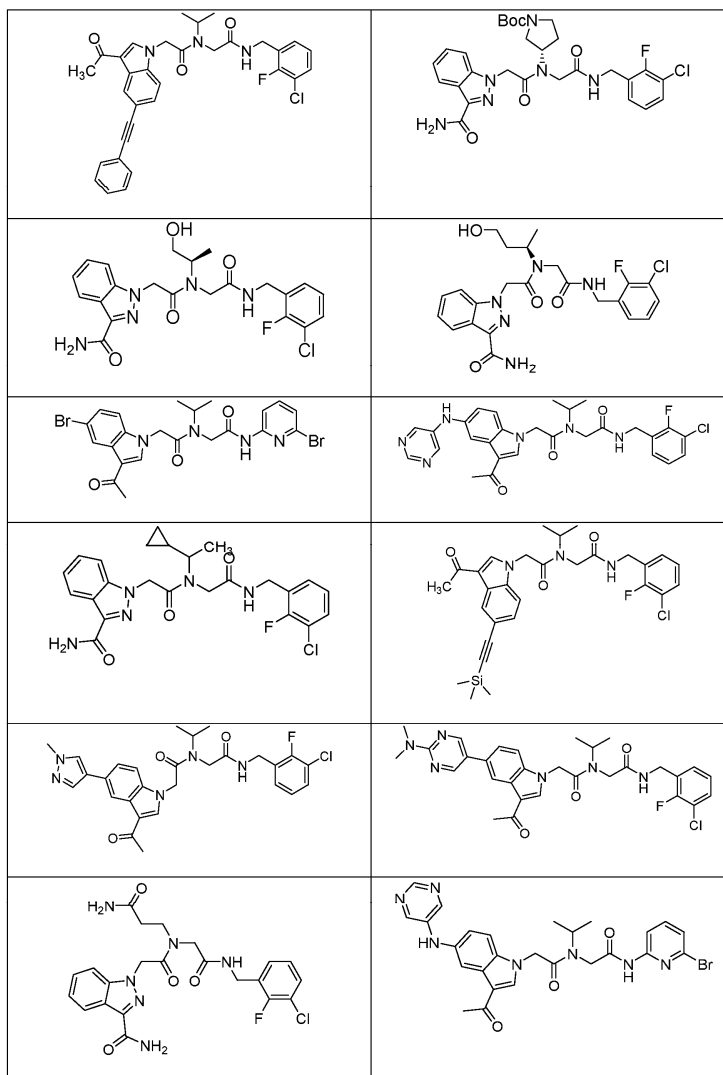


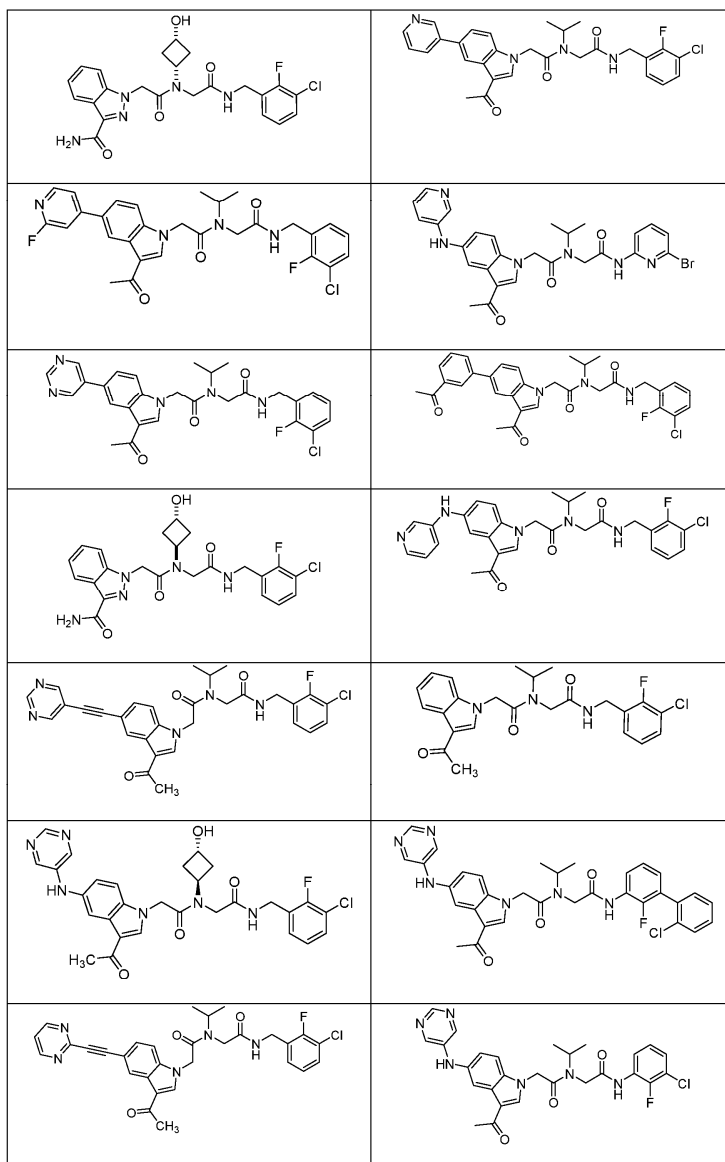


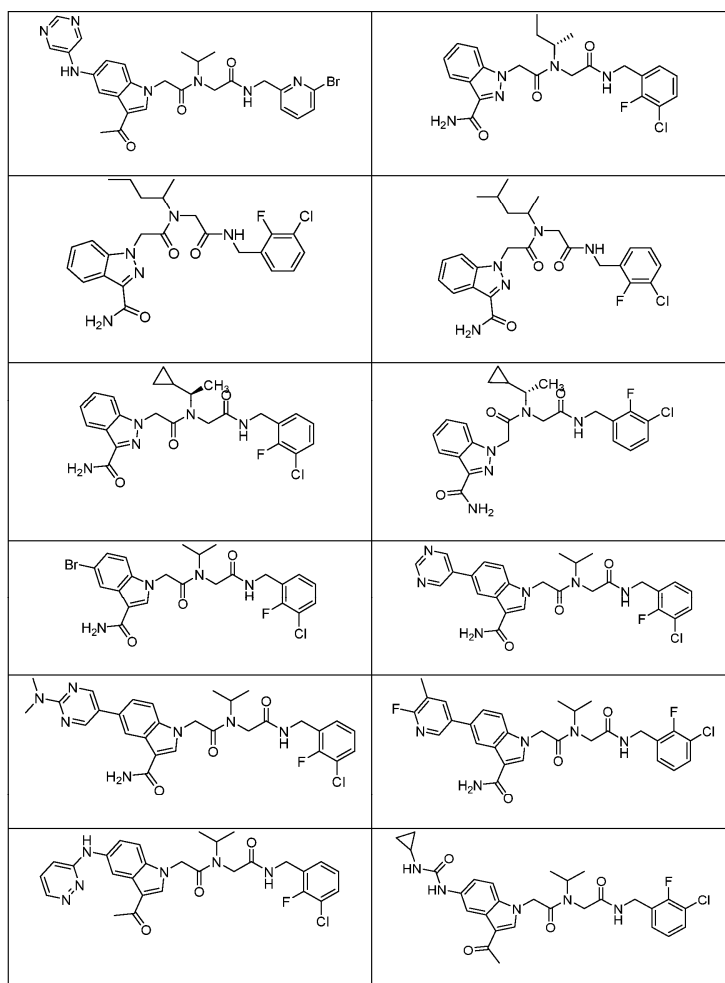


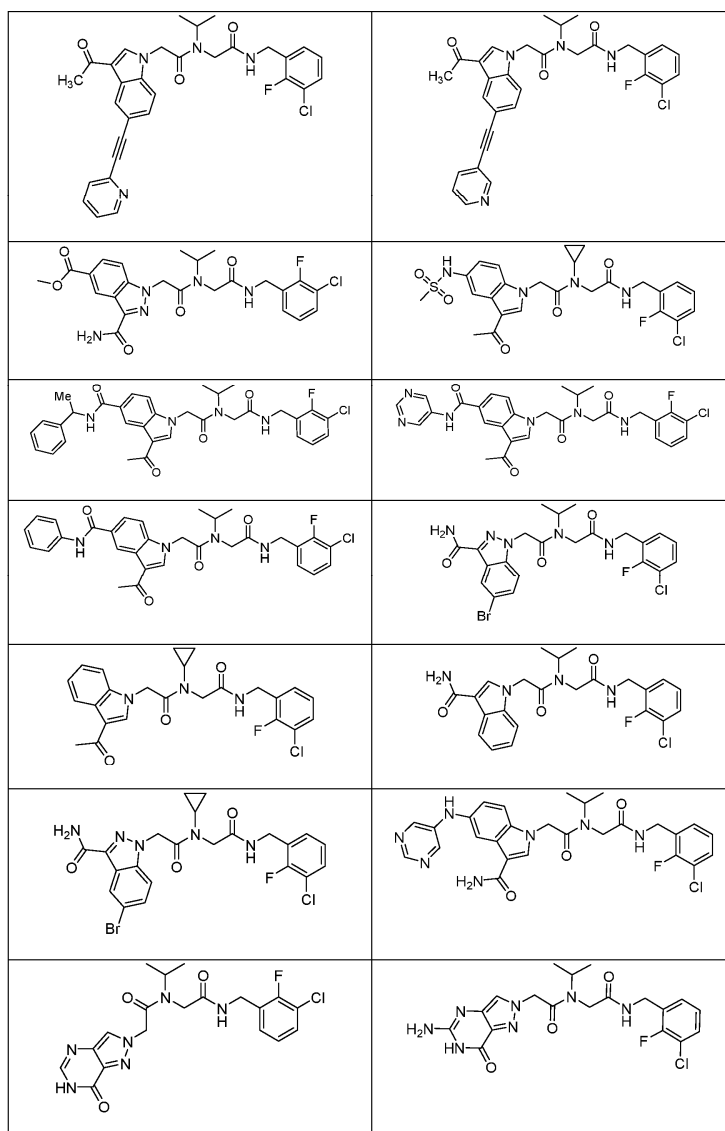


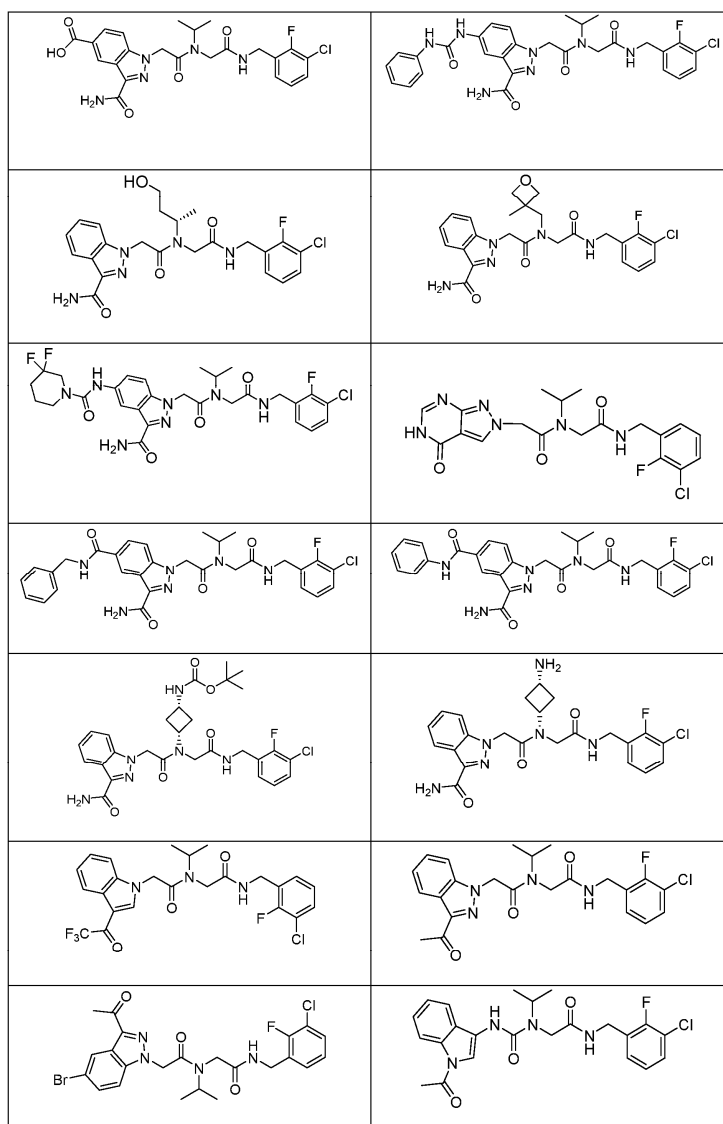


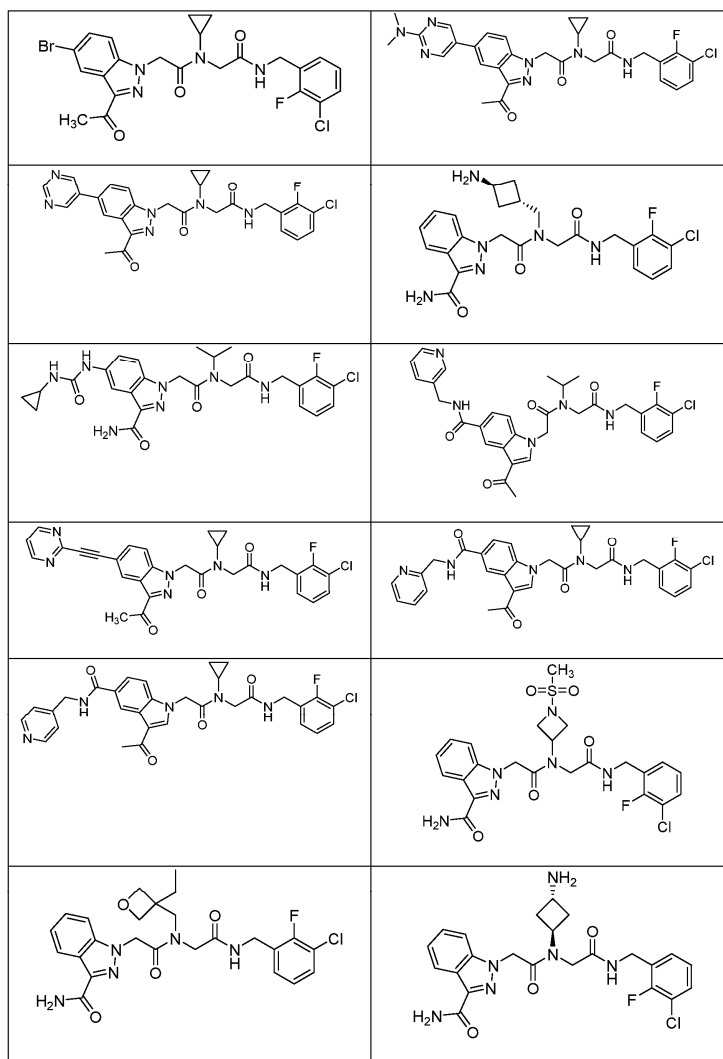


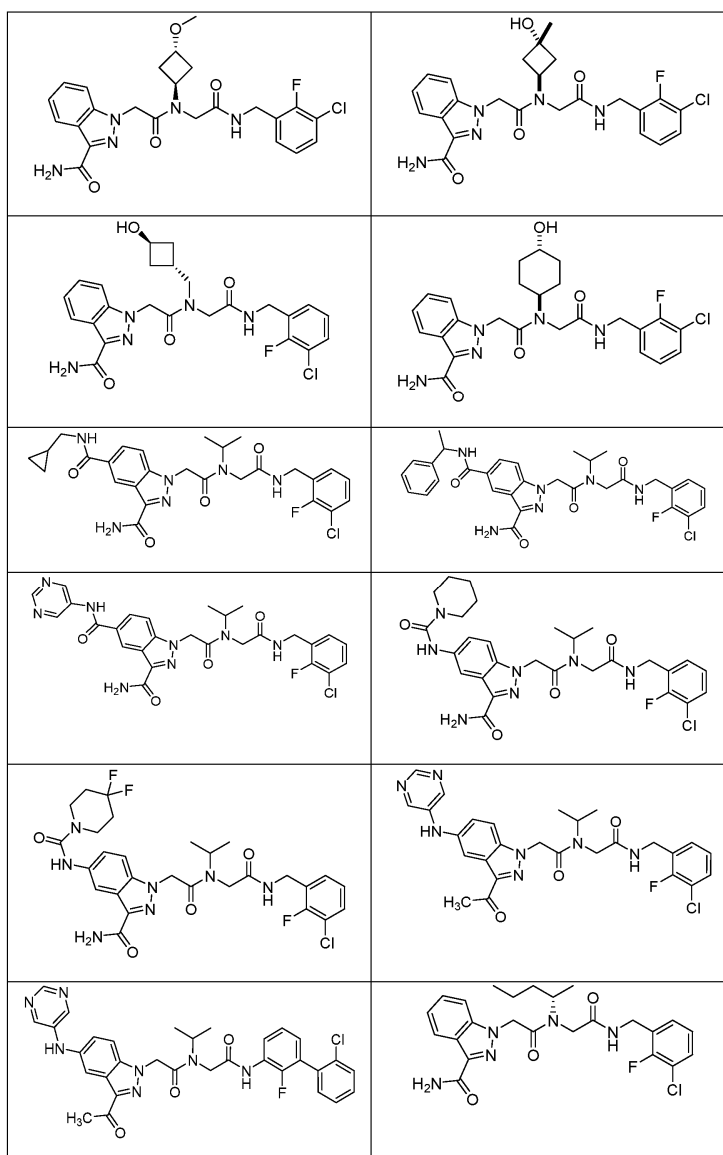


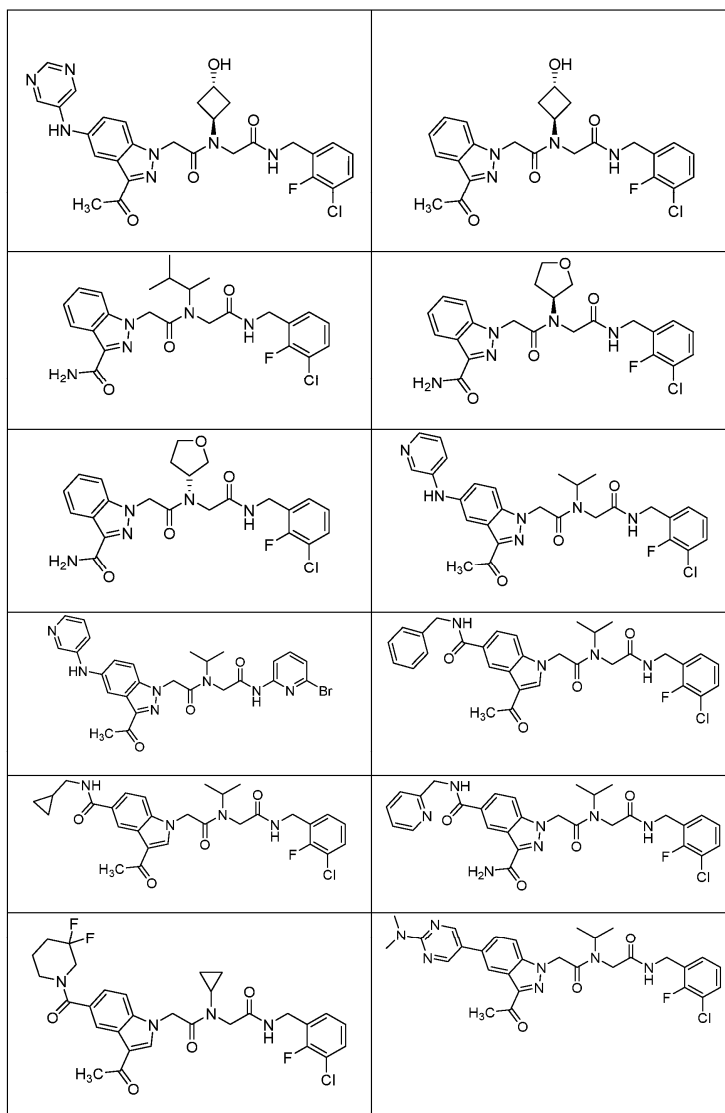


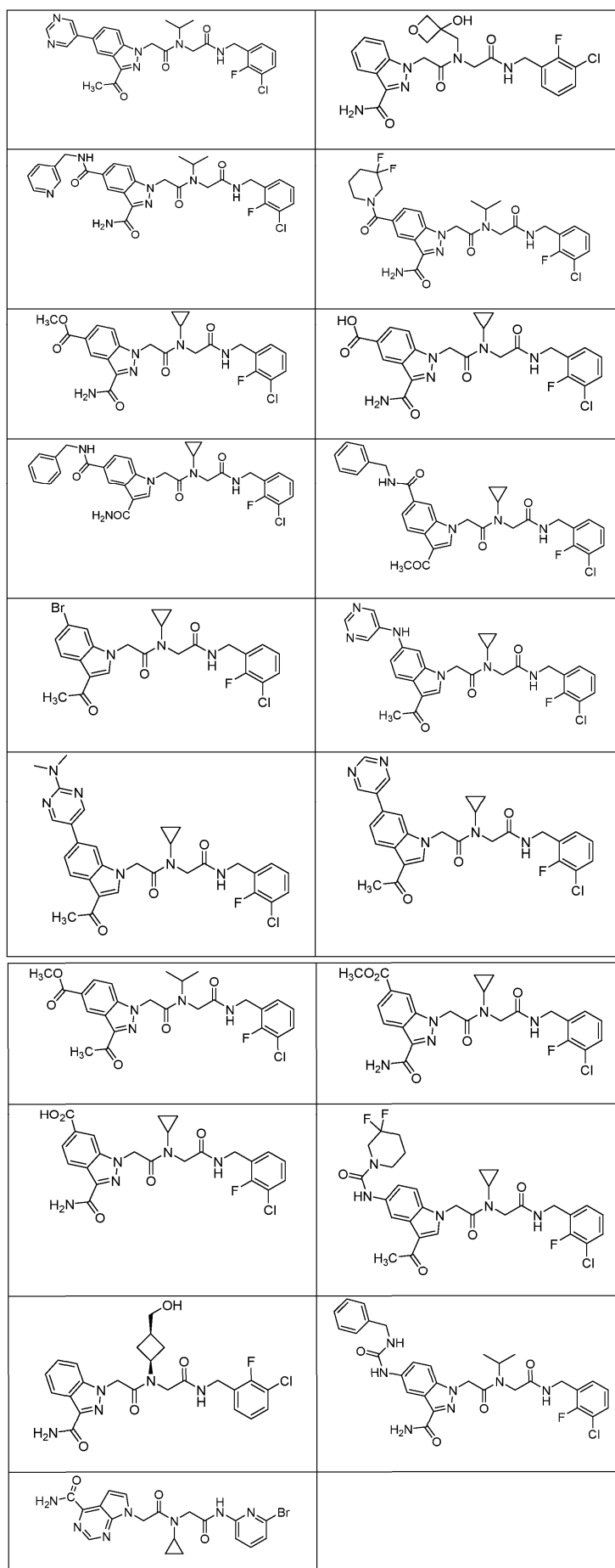




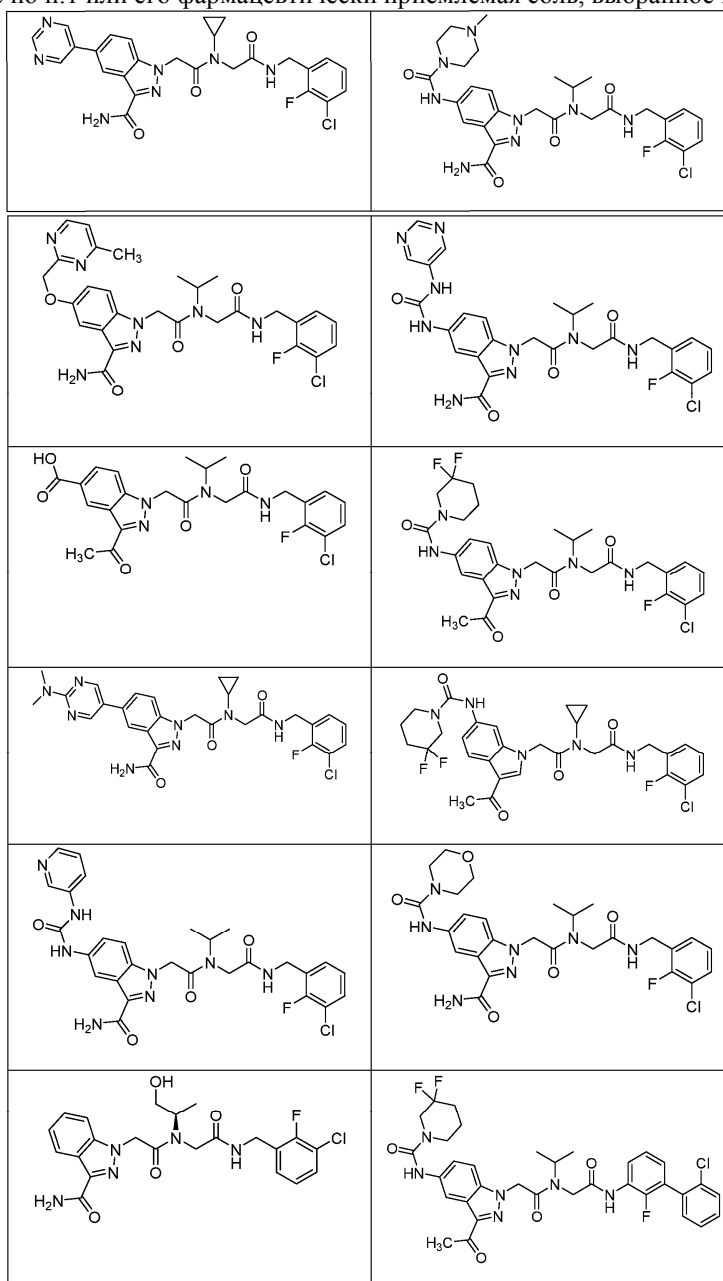


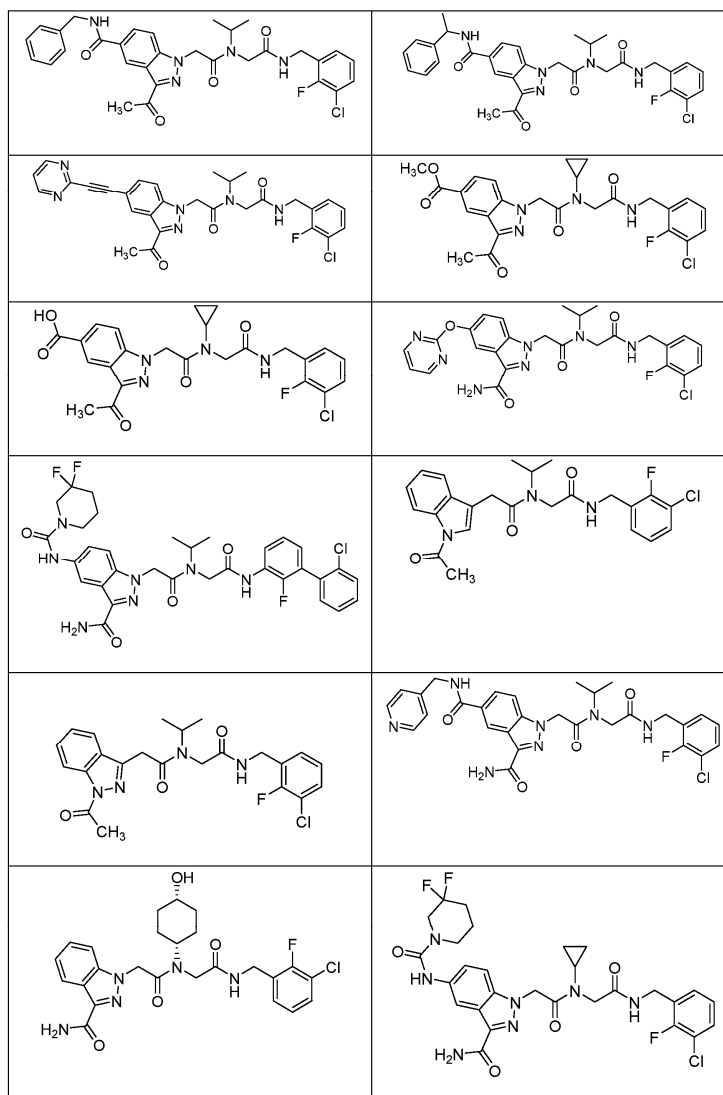


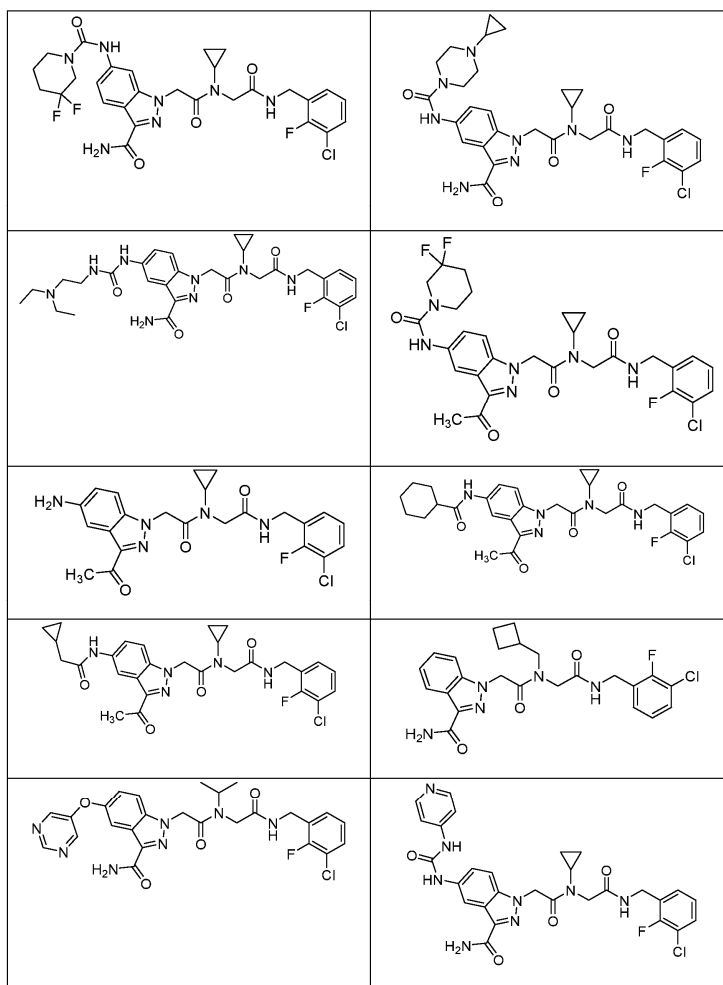


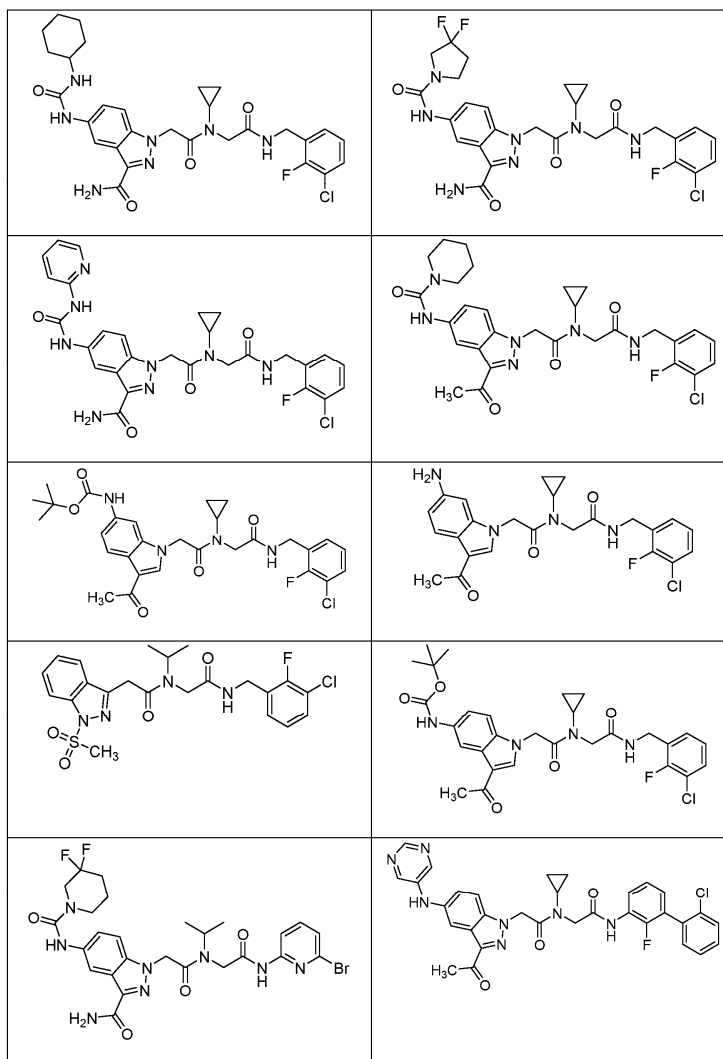


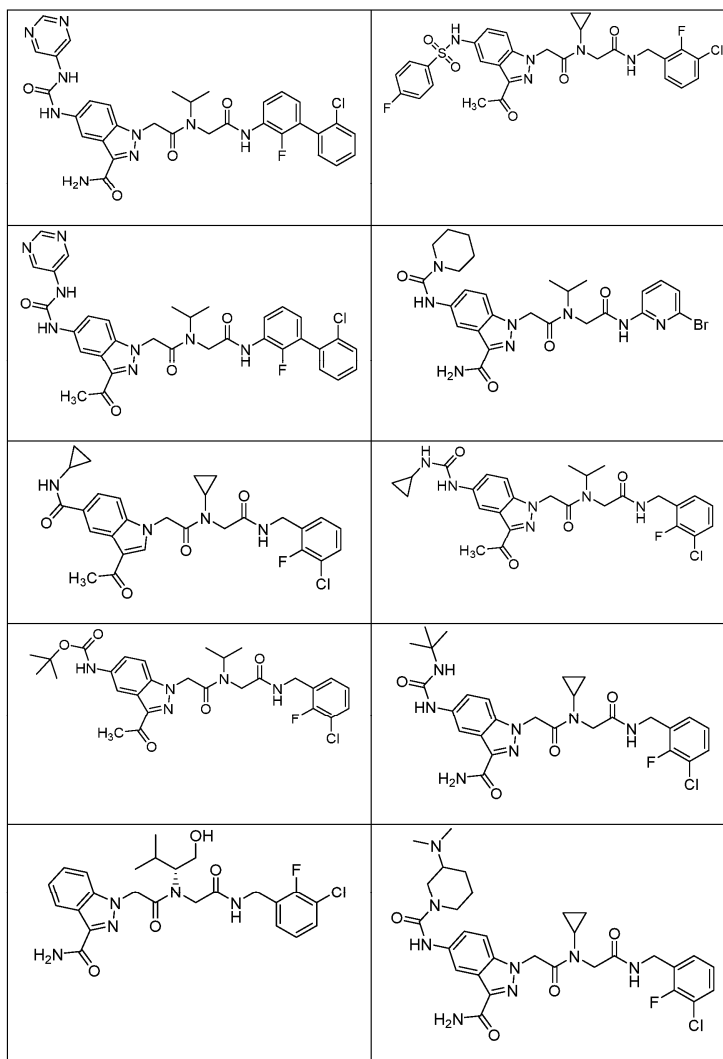
27. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, выбранное из:

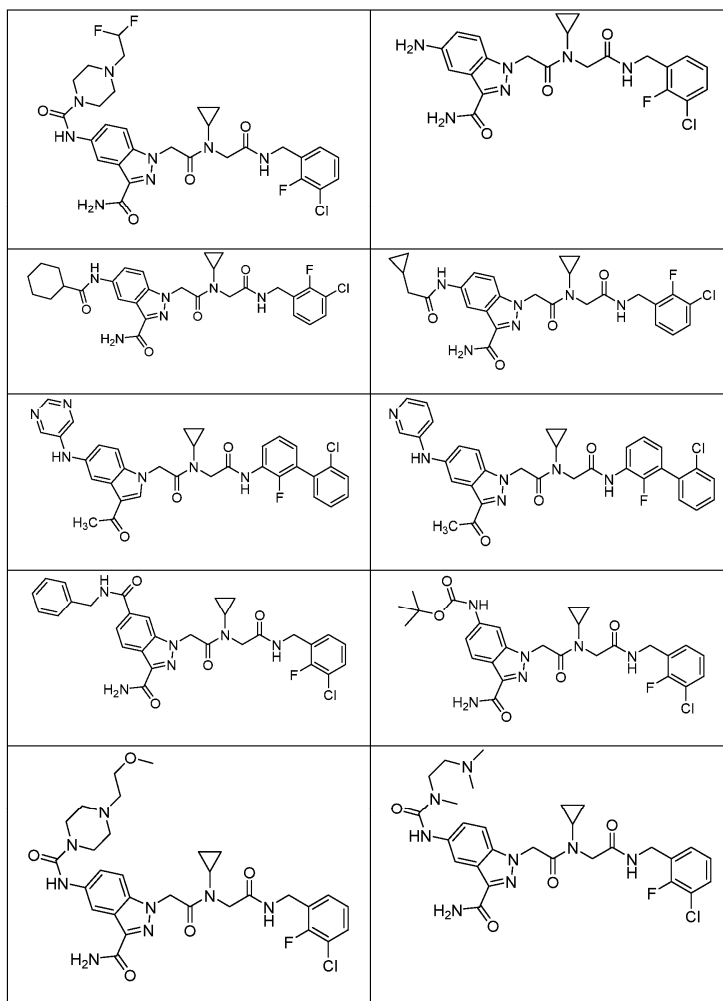


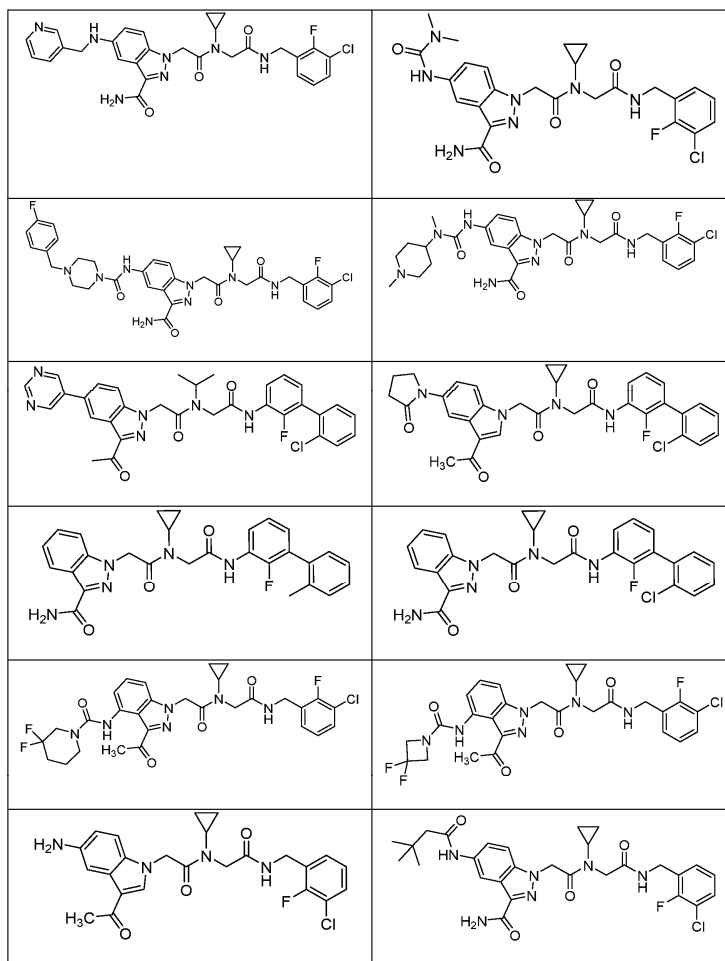


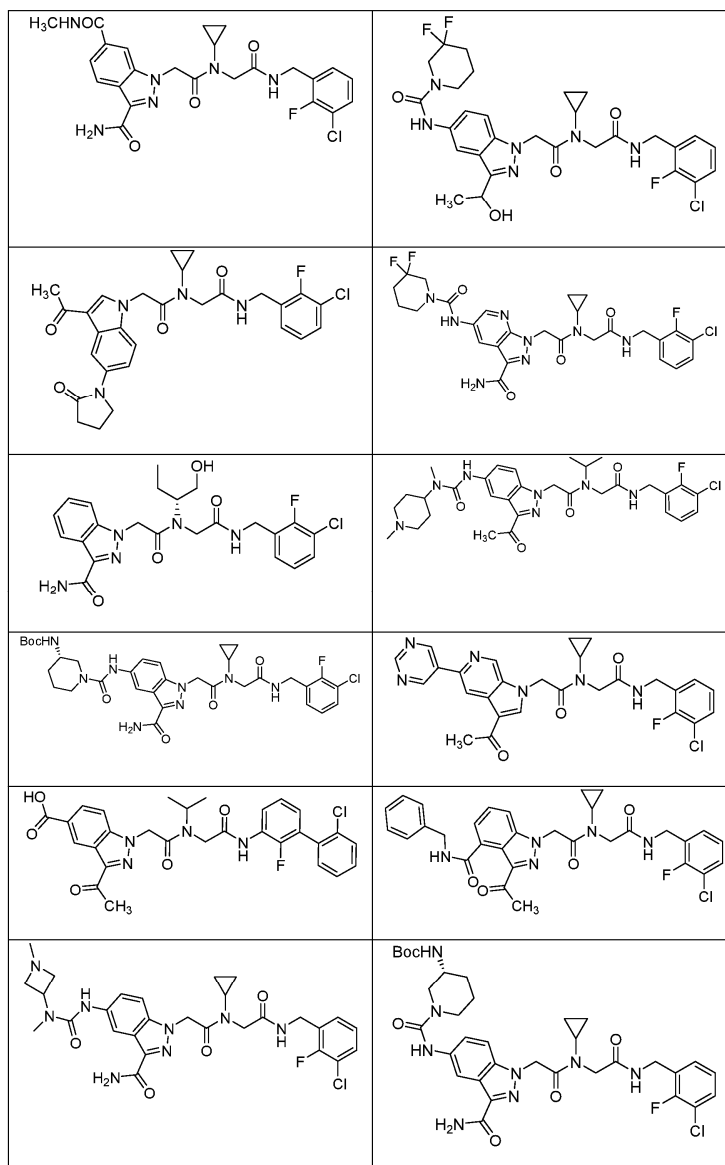


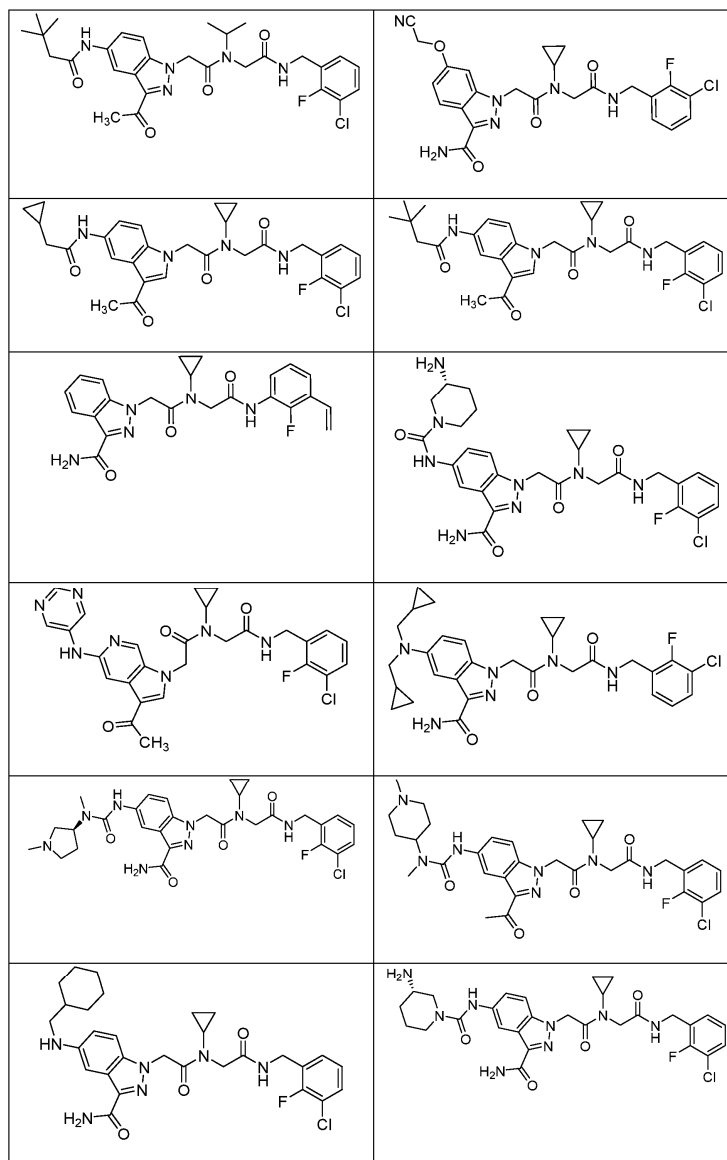


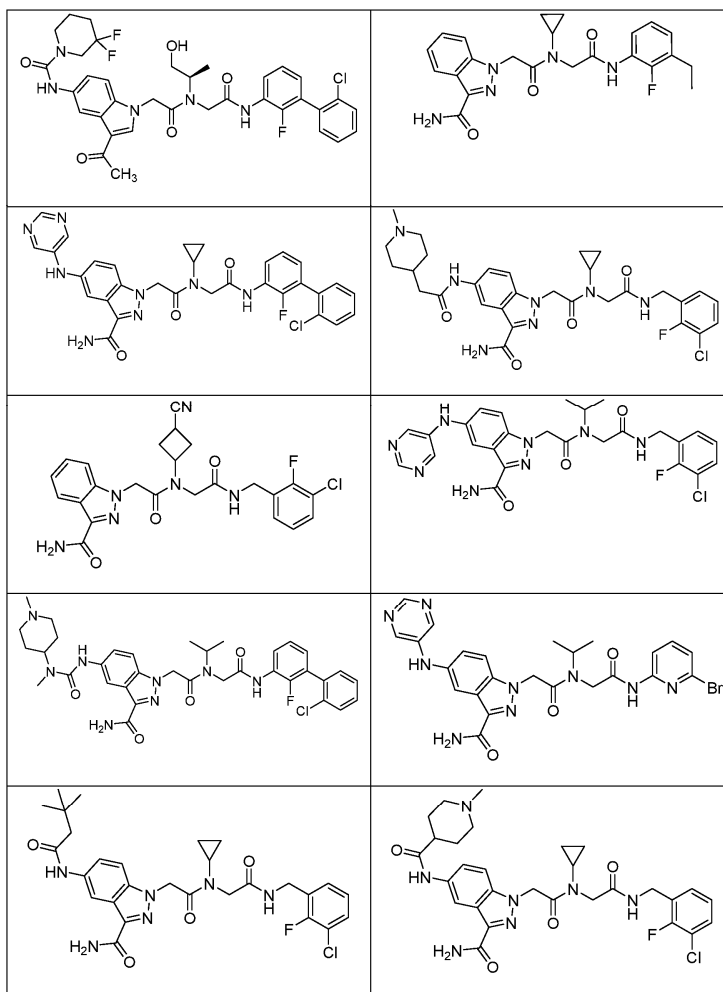


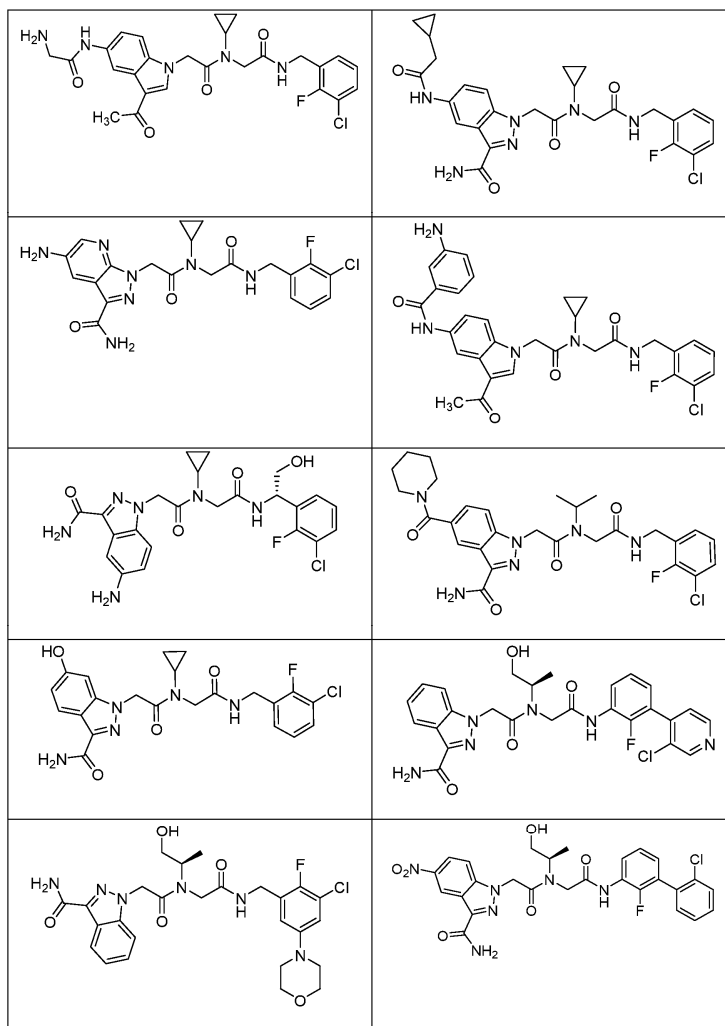


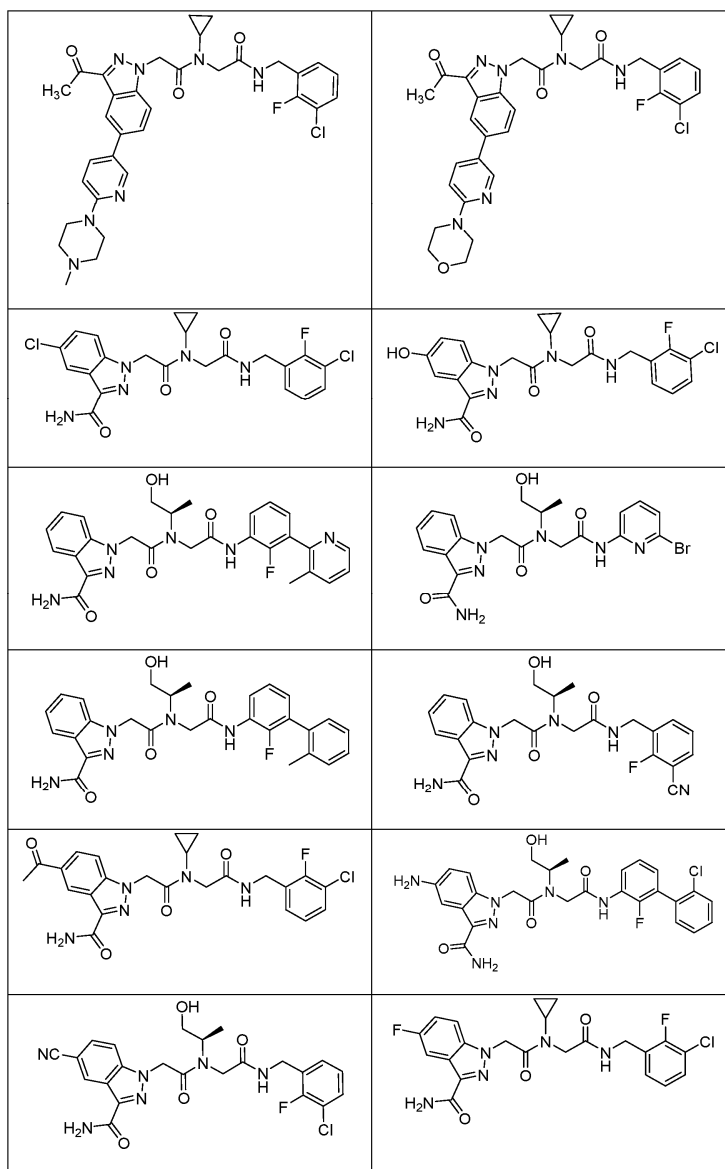


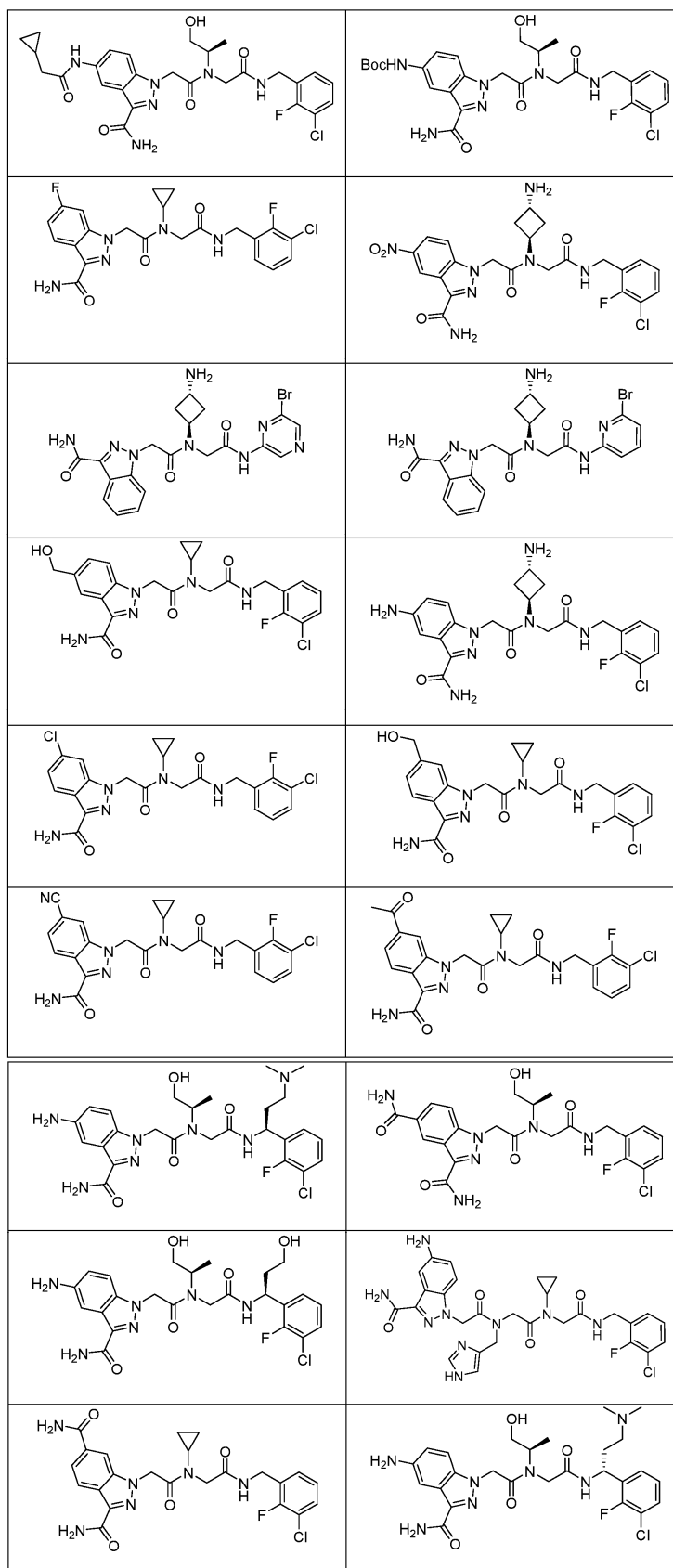


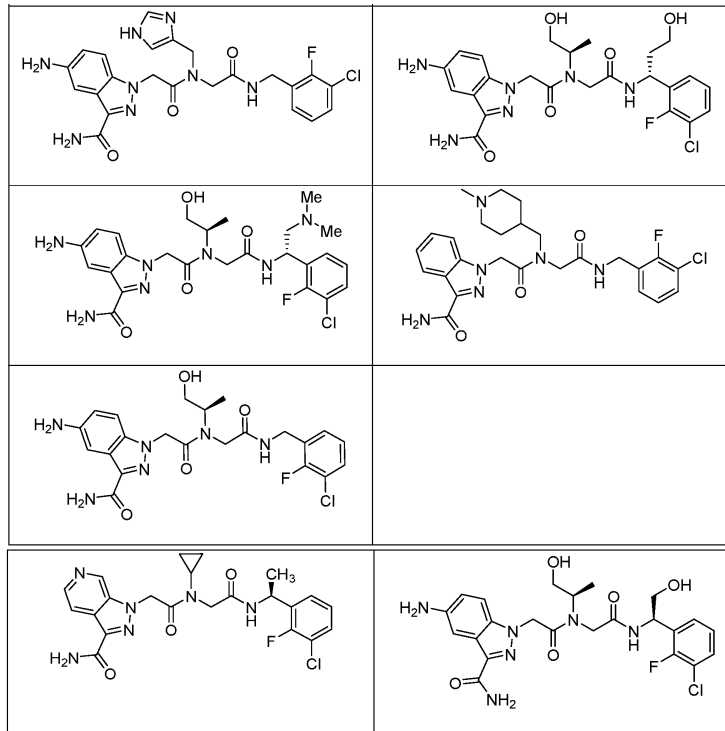












28. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемую соль; и фармацевтически приемлемый носитель.

29. Способ лечения или предотвращения заболевания или патологического состояния, характеризующегося aberrантной активностью системы комплемента, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-27 или его фармацевтически приемлемой соли.

30. Способ по п.29, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой иммунологическое расстройство.

31. Способ по п.29, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой заболевание центральной нервной системы.

32. Способ по п.29, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой нейродегенеративное заболевание или неврологическое заболевание.

33. Способ по п.29, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой почечную недостаточность.

34. Способ по п.29, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние представляет собой сердечно-сосудистое заболевание.

35. Способ по п.29, отличающийся тем, что заболевание или патологическое состояние выбрано из группы, состоящей из пароксизмальной ночной гемоглинурии, атипичного гемолитико-уремического синдрома, отторжения трансплантата органов, миастении, оптикомиелита, мембранозно-пролиферативного гломерулонефрита, болезни плотного осадка, болезни холодных агглютининов и катастрофического антифосфолипидного синдрома.

36. Способ по п.29, где заболевание или состояние представляет собой пароксизмальную ночную гемоглинурию.

