(19) Евразийское патентное ведомство

(11) 032713 (13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.07.31

(21) Номер заявки
201691354

(22) Дата подачи заявки
2014.12.30

(51) Int. Cl. *A61K 31/41* (2006.01)

(54) ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ИНГИБИРУЮЩИЕ СОЕДИНЕНИЯ

(31) **61/921,995; 62/025,203**
(32) **2013.12.30; 2014.07.16**
(33) **US**
(43) **2016.12.30**
(86) **PCT/US2014/072851**
(87) **WO 2015/103317 2015.07.09**

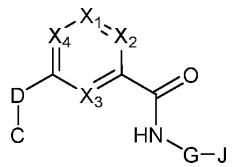
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЛАЙФСАЙ ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ИНК. (BB)

(72) Изобретатель:
Макдональд Эндрю (US)

(74) Представитель:
Строкова О.В. (RU)

(56) US-A1-20090270407
WO-A2-2013040436
WO-A1-2010108733

(57) Изобретение обеспечивает соединения формулы



в которой радикалы имеют любые значения, определенные в формуле изобретения, и их соли. Соединения являются эффективными для ингибирования калликреина плазмы и для лечения заболевания или состояния у животного, для которого показано ингибирование калликреина плазмы.

032713 B1

032713 B1

Перекрестные ссылки на родственные заявки

По заявке на данное изобретение испрашивается приоритет согласно 35 U.S.C. §119(e) по предварительной патентной заявке США № 61/921995, поданной 30 декабря 2013 г., и 62/025203, поданной 16 июля 2014 г., которые включены в настоящий документ посредством ссылки.

Предпосылки создания изобретения

Модулирование проницаемости сосудов является важным для регулирования прохождения малых молекул или клеток крови между кровеносными сосудами и окружающими тканями. Проницаемость сосудов может изменяться в зависимости от физиологических состояний тканей, таких как во время воспаления, изменений кровяного давления и колебаний градиентов ионов и питательных веществ. Сочленения между эндотелиальными клетками, которые выстилают кровеносные сосуды, являются непосредственными регуляторами проницаемости сосудов. Прочность этих сочленений жестко регулируется кинин-калликреиновой системой полипептидов и ферментов. Отклонения в кинин-калликреиновой системе могут привести к ряду патологий, включая отек Квинке, макулярный отек и отек головного мозга.

Кинин-калликреиновая система ("контактная система") отвечает за выработку пептида брадикинина, проксимального молекулярного медиатора повышенной проницаемости сосудов (Busse P.J. and Buckland M.S., Clin. Exp. Allergy, 43(4), 385-94, 2013), расширения кровеносных сосудов, воспаления (Bjorkqvist J. et al., Thromb. Haemost. 110(3), 399-407, 2013) и боли (Petho G. и Reeh P.W., Physiol. Rev., 92(4), 1699-775, 2012). Активация пути начинается с начальной генерации зимогена XII (FXII), который сразу же превращается в фактор коагуляции XIIa (FXIIa). FXIIa катализирует превращение прекалликреина в калликреин, активированную форму, которая экспрессируется преимущественно гепатоцитами в печени. Активированный калликреин затем действует по принципу положительной обратной связи для катализирования последующего превращения FXII в FXIIa, процесса, который приводит к достаточной выработке калликреина для управления последующими процессами. Калликреин представляет собой фермент - трипсинподобную серинпротеазу. Серинпротеазы расщепляют пептидные связи в белках посредством механизма, который включает связывание остатка серина с молекулой-мишенью в сайте расщепления. Калликреин расщепляет высокомолекулярный киноген (HK) с образованием брадикинина. Брадикинин затем связывается с 2R-рецепторами брадикинина (BK2R) на эндотелиальных клетках для запуска увеличения проницаемости сосудов.

Отек Квинке представляет собой потенциально фатальное нарушение со стороны крови, характеризующееся отеком, который может возникать на лице, в желудочно-кишечном тракте, конечностях, половых органах и верхних дыхательных путях. Приступ отека Квинке начинается в глубоких слоях кожи и слизистых оболочках с локализованным расширением кровеносных сосудов и повышенной проницаемостью. Симптомы заболевания появляются в результате просачивания плазмы из кровеносных сосудов в окружающие ткани. Приступы генетического ("врожденного") отека Квинке ("HAE") возникают в результате нерегулируемой активации калликреиновой системы с последующим сверхпродуцированием брадикинина и наконтролируемыми увеличениями проницаемости сосудов. Так как проницаемость сосудов повышается выше нормального уровня, плазма вытекает из васкулатуры в окружающие ткани, вызывая отек (Mehta D. and Malik A.B., Physiol. Rev., 86 (1), 279-367, 2006; Sandoval R. et al., J. Physiol., 533(pt 2), 433-45, 2001; Kaplan A.P. and Greaves M.W., Angioedema. J. Am. Acad. Dermatol., 2005).

HAE возникает в результате мутаций в генах, которые кодируют элементы путей коагуляции и воспаления. Три формы HAE различаются по лежащим в их основе причинам и уровням в крови ингибитора белка C1-эстеразы (C1-INH, ингибитор серпин-пептидазы, монофилетическая группа G, член 1), который ингибирует активность калликреина плазмы. Пациенты с типом I имеют недостаточные уровни функционального C1-INH, тогда как пациенты с типом II имеют дисфункциональный C1-INH. Тип I и II поражает мужчин и женщин с одинаковыми показателями, тип III, который в основном поражает женщин, возникает в результате мутации фактора коагуляции XII (фактор Хагемана; HAE-FXII). Лежащими в основе причинами типа I и II HAE являются аутосомные доминантные мутации в гене C1-INH (ген SERPING1) на хромосоме 11 (11q12-q13.1).

На долю C1INH приходится 90% ингибирования FXIIa и 50% ингибирования калликреина плазмы (Pixley R.A. et al., J. Biol. Chem., 260, 1723-9, 1985; Schapira M. et al., Biochemistry, 20, 2738-43, 1981). Кроме того, C1-INH также инактивирует прекалликреин (Colman R.W. et al, Blood, 65, 311-8, 1985). Когда уровни C1-INH являются нормальными, его активность блокирует FXIIa от превращения прекалликреина в калликреин и блокирует превращение калликреина в HK, предотвращая, таким образом, выработку брадикинина и случаи отеков. Когда уровни C1-INH являются низкими или уровни дисфункции C1-INH являются высокими, это ингибирование не имеет успеха и протекает патогенный процесс.

Дополнительно к HAE калликреин плазмы может содействовать ненаследственному отеку Квинке, высотному отеку мозга, цитотоксическому отеку мозга, осмотическому отеку мозга, диабетической макулярному отеку (DME), клинически значимому макулярному отеку, кистозному макулярному отеку (CME, Gao B.B., Nat. Med., 13(2), 181-8, 2007), отеку сетчатки, индуцированному облучением отеку, лимфедеме, глиома-ассоциированному отеку, аллергическому отеку, например, затрудненности дыхания при хроническом аллергическом синусите или круглогодичном рините. Другие нарушения калликреиновой системы плазмы включают ретинопатию и диабетическую ретинопатию (Liu J. and Feener E.P., Biol.

Chem. 394(3), 319-28, 2013), пролиферативную и непролиферативную ретинопатию (Liu J. et al., Invest. Ophthalmol. Vis. Sci., 54(2), 2013), СМЕ после удаления катаракты, индуцированный криотерапией СМЕ, индуцированный увеитом СМЕ, СМЕ после окклюзии сосудов (например, окклюзии центральной вены сетчатки, окклюзии ветки вены сетчатки или гемиретинальной окклюзии центральной вены сетчатки), осложнения, связанные с хирургической операцией по удалению катаракты при диабетической ретинопатии, гипертензивную ретинопатию (J.A. Phillips et al., Hypertension, 53, 175-181, 2009), травму сетчатки, сухую и влажную возрастную макулярную дегенерацию (AMD), ишемические реперфузионные повреждения (C. Storoni et al., JPET, 381, 849-954, 2006), например, в различных контекстах, связанных с трансплантацией ткани и/или органа.

Кроме того, кинин-калликреиновая система может играть роль в фокальной церебральной ишемии, повреждении при хирургически индуцированной травме головного мозга, глобальной церебральной ишемии, повреждении позвоночника (Radulovic M. et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol., 72(11), 1072-89, 2013); боли, ишемии, неврологическом и когнитивном дефицитах, тромбозе глубоких вен (Bird J.E. et al., Thromb. Haemost. 2012 Jun; 107(6): 1141-50); инсульте, инфаркте миокарда (Konings J. et al., Thromb. Res., 132(1), 138-42, 2013); связанном с лекарственными средствами (ACE-ингибиторы) приобретенном отеке Квинке; окклюзионной гидроцефалии; травматическом повреждении головного мозга; кровоизлиянии в мозг (например, церебральном инсульте или субарахноидном инсульте); внутримозговом кровоизлиянии; гемморагической трансформации ишемического инсульта; травме мозга, связанной с травмой или хирургической операцией; аневризме головного мозга; артерио-венозной мальформации; уменьшении потери крови во время хирургических процедур (например, кардиоторакальной хирургии, такой как сердечно-легочное шунтирование или аортокоронарное обходное шунтирование); расстройствах свертывания крови, таких как тромбоз, зуде, нарушениях с компонентом воспаления (таких как множественный склероз; Ma D. et al., Blood 2013); эпилепсии (Simões P.S. et al., Neurochem. Int., 58(4), 477-82, 2011); энцефалите; болезни Альцгеймера (Shropshire T.D., et al., Biol. Chem. 2013); чрезмерной сонливости в дневное время; гипертонической болезни; повышенном кровяном давлении, связанном с диабетом или гиперлипидемией; почечной недостаточности (Martinez-Morillo E., Diamandis A., Diamandis E.P., Clin. Chem. Lab. Med. 2012 Mar 24;50(5):931-4); хроническом заболевании почек; сердечной недостаточности; нарушениях, связанных с повышенной проницаемостью сосудов (например, повышенной ретинальной сосудистой проницаемостью, повышенной сосудистой проницаемостью ног, ступней, лодыжек); кровоизлиянии в мозг; микроальбуминурии (Bodin S. et al., Kidney Int. 2009 Aug; 76(4):395-403); альбуминурии и протеинурии; тромбозе глубоких вен; коагуляции, возникшей после лечения фибринолитическими препаратами; ангине; сепсисе; артрите (например, ревматоидном артрите, остеоартрите, инфекционном артрите; Dai J. et al., Arthritis Rheum. 64(11), 3574-82, 2012); красной волчанке; подагре; псориазе; потере крови во время сердечно-легочного шунтирования; воспалении кишечника; диабете (Feener E.P. et al., Thromb. Haemost., 110(3), 434-41, 2013); осложнениях диабета; инфекционных заболеваниях; заболеваниях, связанных с активацией астроцитов (например, болезни Альцгеймера или множественном склерозе; Burda J.E., Glia., 61(9), 1456-70, 2013); болезни Паркинсона; амиотрофическом латеральном склерозе; болезни Крейтцфельдта-Якоба; инсульте; эпилепсии; и травме (например, травме головного мозга); обструкции дыхательных путей при острой астме; воспалении серозных оболочек, связанном с системной эритематозной волчанкой (SLE); и в других заболеваниях.

Существующие в настоящее время для отека Квинке терапии, а также терапии, находящиеся в стадии разработки, направленно воздействуют на различные элементы пути HAE. В настоящее время существует три класса терапий: (a) заместительные терапии, (b) селективные ингибиторы калликреина и (c) антагонисты рецепторов брадикинина. (a) Заместительные терапии доказали свою пользу как для острых приступов, включая неотложные ситуации, такие как отек гортани (Bork K. et al., Transfusion, 45, 1774-1784, 2005; Bork K. and Barnstedt S.E., Arch. Intern. Med., 161, 714-718, 2001), так и для профилактики. (в) Селективные ингибиторы C1-INH инактивируют молекулы α-FXIIa и β-FXIIa, активные ранее в пути HAE, которые катализируют выработку калликреина (Muller F. and Renne T., Curr. Opin. Hematol., 15, 516-21, 2008; Cugno M. et al., Trends Mol. Med. 15(2):69-78, 2009). (c) Путем блокирования антагонисты рецепторов брадикинина предотвращают активацию брадикинином пути (изменения) сосудистой проницаемости и останавливают возникновение отека.

Дополнительно к HAE, ингибиторы калликреина плазмы считаются полезными в лечении других отеков, таких как макулярный отек и отек головного мозга, и ретинопатии, например ретинопатии, связанной с диабетом и/или гипертензией. Имеется доказательство того, что ингибиторы калликреина плазмы могут быть также эффективными в лечении формирования отека при заболеваниях, например формирования отека, связанного с ишемическими и реперфузионными повреждениями.

Таким образом, желательна идентификация эффективных малых соединений, которые мощно и специфически ингибируют калликреин плазмы. Предпочтительные соединения будут обладать незначительной аффинностью в отношении других протеаз. Они должны хорошо абсорбироваться из желудочно-кишечного тракта, быть достаточно метаболически стабильными и обладать благоприятными фармакокинетическими свойствами. Они должны быть нетоксичными и демонстрировать незначительные побочные эффекты. Кроме того, идеальное кандидатное лекарственное средство должно существовать в

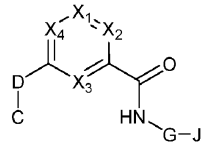
физической форме, которая является стабильной, негигроскопичной и легко формулируемой.

Разработка низкомолекулярных лекарственных средств, направленно воздействующих на калликреин плазмы, может обеспечить идентификацию соединений, которые направлено воздействуют на серинпротеазы, сходные с калликреином, такие как фактор XIa, фактор XIIa, фактор VIIa, и родственные протеазы, также вовлеченные в каскады свертывания крови и пути (изменения) сосудистой проницаемости.

В настоящее время существует потребность в агентах, которые являются полезными для ингибирования калликреина плазмы, а также фактора XIa, фактора XIIa, фактора VIIa или других протеаз, вовлеченных в каскады свертывания крови и пути (изменения) сосудистой проницаемости.

Сущность изобретения

В настоящем изобретении предлагается соединение, которое представляет собой соединение формулы IIb



IIb

в которой C представляет собой индол, хинолин, изохинолин или хиназолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, циано, $(C_1\text{-}C_6)$алкила, $(C_1\text{-}C_6)$алкокси, $(C_1\text{-}C_6)$алкоксикарбонила, $-(C_1\text{-}C_6)$алкил-C(=O)OH, $-S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

D представляет собой CH_2;

X_1 представляет собой CH и X_4 представляет собой N или X_1 представляет собой N и X_4 представляет собой CH;

X_2 представляет собой CH;

X_3 представляет собой CH;

G представляет собой CH_2;

J представляет собой пиридин, индол, индазол или изохинолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, $(C_1\text{-}C_6)$алкила, и $-NR^aR^b$;

каждый R^a независимо представляет собой H или $(C_1\text{-}C_6)$алкил;

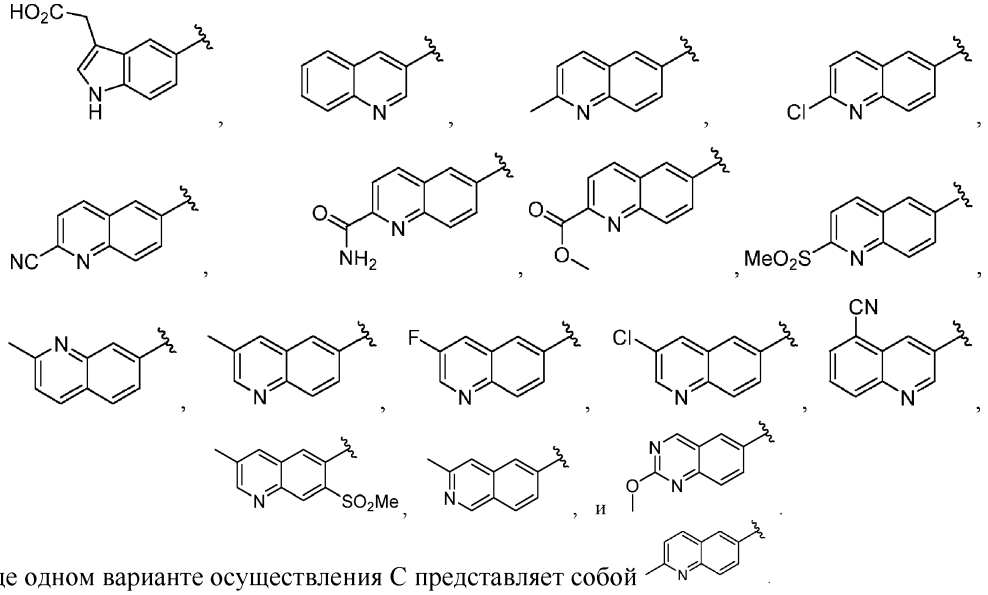
каждый R^b независимо представляет собой H или $(C_1\text{-}C_6)$алкил;

каждый R^e независимо представляет собой H или $(C_1\text{-}C_6)$алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном варианте осуществления изобретения C представляет собой индол, хинолин, изохинолин или хиназолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, CN, CH_3, OCH_3, $-CH_2C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$ и $-S(=O)_2CH_3$.

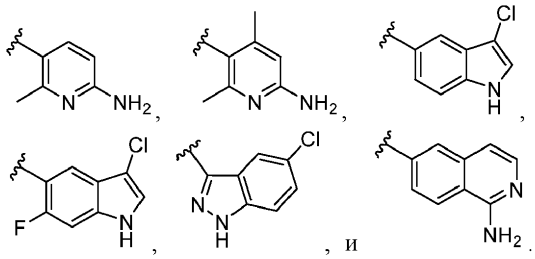
В еще одном варианте осуществления изобретения C выбрано из группы, состоящей из:

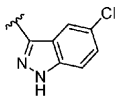


В еще одном варианте осуществления C представляет собой

В одном варианте осуществления X_1 представляет собой CH и X_4 представляет собой N. В еще одном варианте осуществления X_1 представляет собой N и X_4 представляет собой CH.

В одном варианте осуществления J представляет собой пиридин, индол, индазол или изохинолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, CH_3, и NH_2. В еще одном варианте осуществления J выбрано из группы, состоящей из:





В еще одном варианте осуществления изобретения J представляет собой .

В одном аспекте изобретения предложено соединение, или его соль, выбранное из группы, включающей:

C114	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C115	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамид
C116	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензил)никотинамид
C117	метил 3-(4-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенил)пропаноат
C137	N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C138	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-

	((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C268	2-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C269	N-(4-(аминометил)бензил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C270	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C271	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C272	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамид
C273	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксо-5-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C274	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C275	2-(4-((5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C276	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксо-3-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C277	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C278	2-(4-((3-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C279	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C280	N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C281	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C282	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C283	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-2-

	карбоксамид
C284	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
C285	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C286	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C287	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C288	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C289	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(фуран-2-илметил)бензил)изоникотинамид
C290	2-(4-((1H-пиразол-3-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C291	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C292	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоникотинамид
C293	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиримидин-5-илметил)бензил)изоникотинамид
C294	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)изоникотинамид
C295	N-((6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C296	N-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C297	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C298	N-((6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C299	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

C300	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((5-оксо-1H-1,2,4-триазол-4(5H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C349	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C350	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C351	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C352	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C353	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C354	2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C355	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

В одном аспекте изобретения предложено соединение, выбранное из группы, включающей:

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид; и

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

или его фармацевтически приемлемая соль.

В изобретении также предлагается фармацевтическая композиция, содержащая предложенное в данном изобретении соединение или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, разбавитель или носитель.

В изобретении также предлагается способ лечения заболевания или состояния у животного, для которого показано ингибирование калликреина плазмы, включающий введение предложенного в данном изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли животному.

В изобретении также предлагается применение предложенного в данном изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или терапевтического лечения заболевания или состояния, для которого показано ингибирование калликреина плазмы.

В изобретении также предлагается применение предложенного в данном изобретении соединения или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния у животного, для которого показано ингибирование калликреина плазмы.

Предложенные в данном изобретении соединения и их соли можно применять для ингибирования калликреина плазмы.

Подробное описание изобретения

Следующие определения приводятся для обеспечения четкого и непротиворечивого понимания описания и формулы изобретения. Используемые здесь термины имеют следующие значения. Все другие термины и выражения имеют их обычные значения, как понимают специалисты в данной области. Такие значения могут быть получены при обращении к техническим словарям, таким как Hawley's Condensed Chemical Dictionary 14th Edition, by R. J. Lewis, John Wiley & Sons, New York, N.Y., 2001.

Ссылка в описании на "один вариант осуществления", "вариант осуществления" и т.д. означает, что описанный вариант осуществления может включать определенный аспект, признак, структуру, фрагмент или характеристику, но не каждый вариант осуществления обязательно включает этот аспект, структуру,

фрагмент или характеристику. Более того, такие выражения могут, но необязательно, относиться к тому же варианту осуществления, на который делается ссылка в других частях описания. Кроме того, когда конкретный аспект, признак, структура, фрагмент или характеристика описаны в связи с одним вариантом осуществления, изменение или связывание такого аспекта, признака, структуры, фрагмента или характеристики с другими вариантами осуществления, независимо от того, описаны ли они в явном (эксплицитном) виде или нет, будут находиться в пределах компетенции специалиста в данной области, и такие комбинации рассмотрены и являются частью настоящего изобретения.

Формы единственного числа включают в себя ссылки на множественное число, если контекст не диктует ясно обратное. Так, например, ссылка на "соединение" включает в себя множество таких соединений, таким образом, соединение X включает множество соединений X. Кроме того, следует отметить, что пункты формулы изобретения могут быть составлены так, чтобы исключить любой элемент, такой как любое описанное определение конкретной переменной, или другие необязательные элементы. Таким образом, данное утверждение следует рассматривать в качестве априорного основания для использования таких терминов исключающего характера, как, например, "исключительно", "только", "за исключением", "но не" и т.п., в связи с любым элементом или определением, описанным здесь, и/или перечислением элементов пункта формулы изобретения, или использованием "отрицательных" ограничений.

Термин "и/или" означает любое из наименований, любую комбинацию наименований или все наименования, с которыми связан данный термин. Выражения "один или несколько" и "по меньшей мере один" будут понятны для специалиста в данной области, особенно при прочтении в контексте их использования. Например, выражение "один или несколько" может означать один, два, три, четыре, пять, шесть, десять, 100 или любой верхний предел, который примерно в два или десять раз выше указанного нижнего предела или элемента (например, обычно один или два). Например, один или несколько заместителей на фенильном кольце означает от одного до пяти или от одного до четырех, например, если фенильное кольцо в этот момент является дизамещенным.

Термин "примерно" может относиться к отклонению ±5, ±10, ±20 или ±25% от указанной величины. Например, "примерно 50%" может в некоторых вариантах осуществления нести отклонение от 45 до 55%. Для диапазонов целых чисел термин "примерно" может включать на одно или два целых числа больше и/или меньше, чем указанное целое число в каждом конце диапазона. Если не указано здесь иное, термин "примерно" включает значения, например массовые проценты, близкие к указанному диапазону, которые являются эквивалентными в отношении функциональности индивидуальных ингредиентов, композиции или варианта осуществления. Термин "примерно" может также изменять конечные точки указанного диапазона, как описано выше в этом разделе.

Как будет пониматься специалистом в данной области, все числа, в том числе числа, выражающие количества ингредиентов, свойства, такие как молекулярная масса, условия реакции и т.д., являются приблизительными и понимаются как необязательно модифицированные во всех случаях термином "примерно". Эти числовые значения могут изменяться в зависимости от желаемых свойств, которые могут быть получены специалистом в данной области с помощью настоящего изобретения. Также понятно, что такие числовые значения по своей природе содержат некоторые погрешности, обязательно возникающие в результате стандартных отклонений, обнаруживаемых в соответствующих им тестирующих измерениях.

Специалисты в данной области легко поймут, что там, где элементы группируются вместе обычным образом, как в формуле Маркуша, данное изобретение охватывает не только всю группу, внесенную в список в целом, но и каждый элемент группы индивидуально и все возможные подгруппы главной группы. Соответственно, для всех целей данное изобретение охватывает не только главную группу, но также и главную группу без одного или нескольких элементов группы. Данное изобретение предусматривает также исключение одного или нескольких элементов указанной группы. Таким образом, оговорка может применяться к любой из раскрытых категорий или вариантов осуществления, при этом любой один или несколько из указанных элементов, видов или вариантов осуществления могут быть исключены из таких категорий или вариантов осуществления, например, для использования в конкретном негативном ограничении.

"Эффективное количество" относится к количеству, эффективному для лечения заболевания, нарушения и/или состояния или для достижения указанного эффекта. Например, эффективное количество может представлять собой количество, эффективное для уменьшения прогрессирования или тяжести состояния или симптомов, подвергаемых лечению. Определение терапевтически эффективного количества находится в пределах способностей специалиста в данной области. Термин "эффективное количество" может включать количество соединения, описанного здесь, или количество комбинации соединений, описанных здесь, например, которое является эффективным для лечения или предупреждения заболевания или нарушения или для лечения симптомов заболевания или нарушения у хозяина. Таким образом, "эффективное количество" в целом означает количество, которое обеспечивает желаемый эффект.

Термины "лечение", "лечить" и "терапия" могут включать (i) предупреждение заболевания, патологического или медицинского состояния от возникновения (например, профилактику); (ii) ингибирование заболевания, патологического или медицинского состояния или купирование его развития; (iii) ослабле-

ние заболевания, патологического или медицинского состояния и/или (iv) ослабление симптомов, связанных с заболеванием, патологическим или медицинским состоянием. Таким образом, термины "лечение", "лечить" и "терапия" могут распространяться на профилактику и/или могут включать "предупреждать", "предупреждающий", "предупреждение", "снижение", "остановку" или "изменение" развития или тяжести состояния или симптомов, подвергаемых лечению. Таким образом, термин "лечение" может включать медицинское, терапевтическое и/или профилактическое введение, по необходимости.

Термины "ингибирует", "ингибируя" и "ингибирование" относятся к замедлению, ослаблению или изменению на обратное роста или прогрессирования заболевания, инфекции, состояния или активности фермента. Ингибирование может быть больше чем примерно на 20, 40, 60, 80, 90, 95 или 99%, например, по сравнению с ростом или прогрессированием, которое возникает при отсутствии лечения или контактирования.

Рекурсивные заместители.

Что касается любой из формул, описанных здесь, или групп, которые содержат один или несколько заместителей, следует понимать, разумеется, что такие группы не содержат любое замещение или паттерны замещения, которые являются стерически непригодными на практике и/или синтетически невозможными. Также соединения по изобретению включают все стереохимические изомеры, полученные в результате замещения этих соединений.

Выбранные заместители соединений, описанных здесь, могут быть представлены в рекурсивной степени. В данном контексте "рекурсивный заместитель" означает, что заместитель может повторять еще один такой же заместитель. Вследствие рекурсивной природы таких заместителей большое их количество может теоретически присутствовать в любой заданной формуле изобретения. Для специалиста в области медицинский и органической химии будет понятно, что общее число таких заместителей разумно ограничено желаемыми свойствами заданного соединения. Такие свойства включают, в качестве примера, а не ограничения, физические свойства, такие как молекулярная масса, растворимость или log P, прикладные свойства, такие как активность против заданной мишени, и практические свойства, такие как легкость синтеза.

Рекурсивные заместители являются одним из целевых аспектов настоящего изобретения. Для специалиста в области медицинской и органической химии понятна универсальность таких заместителей. В той степени, в которой рекурсивные заместители представлены в формуле изобретения, общее их число будет определяться, как указано выше или описано в этом параграфе. В некоторых вариантах осуществления рекурсивные заместители присутствуют только в степени, когда молекулярная масса соединения составляет от около 400 до около 1600, от около 450 до около 1200, от около 500 до около 100, от около 500 до около 800. В других вариантах осуществления рекурсивные заместители присутствуют только в той степени, когда молекулярная масса соединения составляет менее чем 2000, менее чем 1800, менее чем 1600, менее чем 1500, менее чем 1400, менее чем 1200, менее чем 1000, менее чем 900, менее чем 800, менее чем 750, менее чем 700 или менее чем около 600.

Термин "карбоциклил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, относится к насыщенной, частично ненасыщенной или арильной кольцевой системе, имеющей от 3 до 20 атомов углерода. В одном варианте осуществления карбоциклил включает от 3 до 12 атомов углерода (C_3-C_{12}). В другом варианте осуществления карбоциклил включает C_3-C_8, C_3-C_{10} или C_5-C_{10}. В другом варианте осуществления карбоциклил в качестве моноцикла включает C_3-C_8, C_3-C_6 или C_5-C_6. В другом варианте осуществления карбоциклил в качестве бицикла включает C_7-C_{12}. В другом варианте осуществления карбоциклил в качестве спиросистемы включает C_5-C_{12}. Примеры моноциклических карбоциклилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопент-1-енил, 1-циклопент-2-енил, 1-циклопент-3-енил, циклогексил, пердейтериоциклогексил, 1-циклогекс-1-енил, 1-циклогекс-2-енил, 1-циклогекс-3-енил, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил, циклононил, циклодецил, циклоундецил, фенил и циклододецил; бициклические карбоциклилы, содержащие от 7 до 12 атомов в кольце, включают [4,3], [4,4], [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6] кольцевых систем, например бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан, нафталин, и бицикло[3.2.2]нонан; и спирокарбоциклилы включают спиро[2.2]пентан, спиро[2.3]гексан, спиро[2.4]гептан, спиро[2.5]октан и спиро[4.5]декан. Термин "карбоциклил" включает арильные кольцевые системы, как определено здесь. Термин "карбоциклил" также включает циклоалкильные кольца (например, насыщенные или частично ненасыщенные моно-, би- или спирокарбоциклы).

Термин "алкил", используемый здесь, относится к насыщенному углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью. Используемый здесь радикал может представлять собой монорадикал, дирадикал или мультирадикал в зависимости от того, сколько заместителей включает группа. В одном варианте осуществления алкильный радикал содержит от одного до восемнадцати атомов углерода (C_1-C_{18}). В других вариантах осуществления алкильный радикал представляет собой C_1-C_{12}, C_1-C_{10}, C_1-C_8, C_1-C_6, C_1-C_5, C_1-C_4 или C_1-C_3. Примеры алкильных групп включают метил (Me, $-CH_3$), этил (Et, $-CH_2CH_3$), 1-пропил (н-Pr, н-пропил, $-CH_2CH_2CH_3$), 2-пропил (изо-Pr, изопропил, $-CH(CH_3)_2$), 1-бутил (н-Bu, н-бутил, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-метил-1-пропил (изо-Bu, изобутил, $-CH_2CH(CH_3)_2$), 2-бутил (втор-Bu, втор-бутил, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$), 2-метил-2-пропил (трет-Bu, трет-бутил, $-C(CH_3)_3$), 1-пентил (н-пентил, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$), 3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)_2$),

2-метил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-бутил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$), 1-гексил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$), 2-гексил ($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$), 3-гексил ($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$), 2-метил-2-пентил ($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$), 3-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$), 4-метил-2-пентил ($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$, гептил, октил, нонил, децил, ундецил и додецил.

Используемый здесь термин "алкенил" относится к углеводородному радикалу с линейной или разветвленной цепью по меньшей мере с одной углерод-углеродной двойной связью. Алкенил включает радикалы, имеющие "цис" и "транс" ориентации или, альтернативно, "E" и "Z" ориентации. В одном примере алкенильный радикал содержит от двух до восемнадцати атомов углерода (C_2-C_{18}). В других примерах алкенильный радикал представляет собой C_2-C_8, C_2-C_6 или C_2-C_3. Примеры включают, но без ограничения, этенил или винил ($-CH=CH_2$), проп-1-енил ($-CH=CHCH_3$), проп-2-енил ($-CH_2CH=CH_2$), 2-метилпроп-1-енил, бут-1-енил, бут-2-енил, бут-3-енил, бута-1,3-диенил, 2-метилбута-1,3-диен, гекс-1-енил, гекс-2-енил, гекс-3-енил, гекс-4-енил и гекса-1,3-диенил.

Используемый здесь термин "алкинил" относится к линейному или разветвленному углеводородному радикалу по меньшей мере с одной углерод-углеродной тройной связью. В одном примере алкинильный радикал содержит от двух до восемнадцати атомов углерода (C_2-C_{18}). В других вариантах осуществления алкинильный радикал представляет собой C_2-C_8, C_2-C_6 или C_2-C_3. Примеры включают, но без ограничения, этинил ($-C\equiv CH$), проп-1-инил ($-C\equiv CCH_3$), проп-2-инил (пропаргил, $-CH_2C\equiv CH$), бут-1-инил, бут-2-инил и бут-3-инил.

Термин "алкокси" относится к линейному или разветвленному радикалу, представленному формулой -OR, в которой R представляет собой алкил, алкенил, алкинил или карбоциклил. Алкоксигруппы включают метокси, этокси, пропокси, изопропокси и циклопропокси.

Термин "галогеноалкил", используемый здесь, относится к алкилу, как определено здесь, который замещен одной или несколькими (например, 1, 2, 3 или 4) галогеногруппами.

Термин "арил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, как в "арилалкиле", "арилалкокси" или "арилоксиалкиле", относится к моноциклической, бициклической или трициклической углеродной кольцевой системе, которая включает конденсированные кольца, при этом по меньшей мере одно кольцо в системе является ароматическим. Термин "арил" может быть использован взаимозаменяемо с термином "арильное кольцо". В одном варианте осуществления арил включает группы, содержащие 6-12 атомов углерода. В другом варианте осуществления арил включает группы, содержащие 6-10 атомов углерода. Примеры арильных групп включают фенил, нафтил, антрацил, фенантренил, нафтаценил, 1,2,3,4-тетрагидронафталенил, 1H-инденил, 2,3-дигидро-1H-инденил и т.п. Конкретный арил представляет собой фенил. В другом варианте осуществления арил включает инданил, нафтил и тетрагидронафтил и т.п., при этом радикал или точка присоединения находятся на ароматическом кольце.

Термин "гетероарил", используемый отдельно или как часть более крупного фрагмента, например "гетероарилалкила" или "гетероарилалкокси", относится к моноциклической, бициклической или трициклической кольцевой системе, содержащей от 5 до 12 атомов в кольце, при этом по меньшей мере одно кольцо является ароматическим и содержит по меньшей мере один гетероатом. В одном варианте осуществления гетероарил включает 4-6-членные моноциклические ароматические группы, при этом один или несколько атомов кольца представляют собой азот, серу или кислород. В другом варианте осуществления гетероарил включает 5-6-членные моноциклические ароматические группы, при этом один или несколько атомов в кольце представляют собой азот, серу или кислород. Примеры гетероарильных групп включают тиенил, фурил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, изоксазолил, триазолил, тиадиазолил, оксадиазолил, тетразолил, тиатриазолил, оксатриазолил, пиридил, пиримидил, пиразинил, пиридазинил, триазинил, тетразинил, тетразоло[1,5-b]пиридазинил, имидазол[1,2-a]пиримидинил, пуринил, бензоксазолил, бензофурил, бензотиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, бензоимидазолил, индолил, 1,3-триазол-2-ил, 1,3,4-триазол-5-ил, 1,3-оксазол-2-ил, 1,3,4-оксадиазол-5-ил, 1,2,4-оксадиазол-5-ил, 1,3,4-тиадиазол-5-ил, 1H-тетразол-5-ил, 1,2,3-триазол-5-ил, и пирид-2-ил N-оксид. Термин "гетероарил" также включает группы, в которых гетероарил является конденсированным с одним или несколькими арильными, карбоциклильными или гетероциклильными кольцами, при этом радикал или точка присоединения находятся на гетероарильном кольце. Неограничивающие примеры включают индолил, изоиндолил, бензотиенил, бензофуранил, дибензофуранил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, хинолил, изохинолил, циннолинил, фталазинил, хиназолинил, хиноксалинил, 4H-хинолизинил, карбазолил, акридинил, феназинил, фенотиазинил, феноксазинил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил и пиридо[2,3-b]-1,4-оксазин-3(4H)-он. Гетериарильная группа может быть моно-, би- или трициклической.

Используемый здесь термин "гетероциклил" относится к "карбоциклилу", как определено здесь, при этом один или несколько (например, 1, 2, 3 или 4) атомов углерода заменены на гетероатом (например, O, N или S). В некоторых вариантах осуществления гетероциклил относится к насыщенной кольцевой

системе, такой как 3-12-членная насыщенная гетероциклическая кольцевая система. В некоторых вариантах осуществления гетероциклил относится к гетероарильной кольцевой системе, такой как 5-14-членная гетероарильная кольцевая система. Термин гетероциклил также включает (C_3-C_8)гетероциклоалкил, который представляет собой насыщенную или частично ненасыщенную моно-, би- или спирокольцевую систему, содержащую 3-8 атомов углерода и один или несколько (1, 2, 3 или 4) гетероатомов.

В одном примере гетероциклил включает 3-12 атомов в кольце и включает моноциклы, бициклы, трициклы и спирокольцевые системы, при этом атомы кольца представляют собой углерод, и от одного до пяти атомов кольца представляют собой гетероатом, выбранный из азота, серы или кислорода, который независимо необязательно замещен одной или несколькими группами. В одном примере гетероциклил включает от 1 до 4 гетероатомов. В другом примере гетероциклил включает 3-7-членные моноциклы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В другом примере гетероциклил включает 4-6-членные моноциклы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из азота, серы или кислорода. В другом примере гетероциклил включает 3-членные моноциклы. В другом примере гетероциклил включает 4-членные моноциклы. В другом примере гетероциклил включает 5-6-членные моноциклы. В одном примере гетероциклильная группа включает от 0 до 3 двойных связей. Любой гетероатом, азот или сера, может быть необязательно окисленным (например, NO, SO, SO_2), и любой гетероатом азота может быть необязательно кватернизированным (например, $[NR_4]^+Cl^-$, $[NR_4]^+OH^-$). Иллюстративные гетероциклилы включают оксиранил, азиридинил, триранил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, 1,2-дитиетанил, 1,3-дитиетанил, пирролидинил, дигидро-1H-пирролил, дигидрофуранил, тетрагидрофуранил, дигидротиенил, тетрагидротиенил, имидазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксотиоморфолинил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, гексагидротиопиранил, гексагидропиримидинил, оксазинанил, тиазинанил, тиоксанил, гомопиперазинил, гомопиперидинил, азепанил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, оксазепанил, диазепанил, 1,4-диазепанил, диазепинил, тиазепинил, тиазепанил, тетрагидротиопиранил, оксазолидинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, 1,1-диоксоизотиазолидинонил, оксазолидинонил, имидазолидинонил, 4,5,6,7-тетрагидро[2H]индазолил, тетрагидробензоимидазолил, 4,5,6,7-тетрагидрбензо[d]имидазолил, 1,6-дигидроимидазолил[4,5-d]пирроло[2,3-b]пиридинил, тиазинил, оксазинил, тиадиазинил, оксадиазинил, дитиазинил, диоксазинил, оксатиазинил, тиатриазинил, оксатриазинил, дитиадиазинил, имидазолинил, дигидропиримидил, тетрагидропиримидил, 1-пирролинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, тиапиранил, 2H-пиранил, 4H-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, пиразолидинил, дитианил, дитиоланил, пиримидинонил, пиримидиндионил, пиримидин-2,4-дионил, пиперазинонил, пиперазиндионил, пиразолидинилимидазолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3,6-диазабицикло[3.1.1]гептанил, 6-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[3.1.1]гептанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 2-азабицикло[3.2.1]октанил, 8-азабицикло[3.2.1]октанил, 2-азабицикло[2.2.2]октанил, 8-азабицикло[2.2.2]октанил, 7-оксабицикло[2.2.1]гептан, азаспиро[3.5]нонанил, азаспиро[2.5]октанил, азаспиро[4.5]деканил, 1-азаспиро[4.5]декан-2-онли, азаспиро[5.5]ундеканил, тетрагидроиндолил, октагидроиндолил, тетрагидроизоиндолил, тетрагидроиндазолил, 1,1-диоксогексагидротиопиранил и 2-оксопиридин-1(2H)-ил. Примерами 5-членных гетероциклилов, содержащих атом серы или кислорода и от одного или трех атомов азота, являются тиазолил, включая тиазол-2-ил и тиазол-2-ил-N-оксид, тиадиазолил, включая 1,3,4-тиадиазол-5-ил и 1,2,4-тиадиазол-5-ил, оксазолил, например оксазол-2-ил, и оксадиазолил, такой как 1,3,4-оксадиазол-5-ил и 1,2,4-оксадиазол-5-ил. Примеры 5-членных кольцевых гетероциклов, содержащих от 2 до 4 атомов азота, включают имидазолил, такой как имидазол-2-ил; триазолил, такой как 1,3,4-триазол-5-ил; 1,2,3-триазол-5-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, и тетразолил, такой как 1H-тетразол-5-ил. Примером бензо-конденсированных 5-членных гетероциклилов являются бензоксазол-2-ил, бензтиазол-2-ил и бензимидазол-2-ил. Примеры 6-членных гетероциклилов содержат от одного до трех атомов азота и необязательно атом серы или кислорода, например пиридил, такой как пирид-2-ил, пирид-3-ил и пирид-4-ил; пиримидил, такой как пиримид-2-ил и пиримид-4-ил; триазинил, такой как 1,3,4-триазин-2-ил и 1,3,5-триазин-4-ил; пиридазинил, в частности пиридазин-3-ил и пиразинил. Другим примером гетероциклильных групп являются N-оксиды пиридина и N-оксиды пиридазина и пиридильные, пиримид-2-ильные, пиримид-4-ильные, пиридазинильные и 1,3,4-триазин-2-ильные группы.

Используемый здесь термин "частично ненасыщенный" относится к фрагменту кольца, который включает по меньшей мере одну двойную или тройную связь между атомами кольца, но фрагмент кольца не является ароматическим.

Специалистам в данной области будет очевидно, что соединения согласно изобретению, имеющие хиральный центр, могут существовать и быть выделенными в оптически активной и рацемической формах. Некоторые соединения могут проявлять полиморфизм. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любую рацемическую, оптически активную, полиморфную или стереоизомерную форму или их смеси соединений согласно изобретению, которые обладают полезными свойствами, описанными здесь, и в данной области хорошо известно, как получить оптически активные формы (например, расщеплением рацемической формы с помощью методов перекристаллизации, синтезом из оптически актив-

ных исходных веществ, путем хирального синтеза или хроматографическим разделением с использованием хиральной неподвижной фазы).

Когда связь в формуле соединения в настоящем документе изображена нестехиометрическим образом (например, в плоскости), атом, к которому указанная связь присоединена, включает все стереохимические возможности. Когда связь в формуле соединения в настоящем документе изображена стереохимическим образом (например, "жирная", "жирная" клиновидная связь, пунктирная или пунктирная клиновидная связь), следует понимать, что атом, к которому присоединена стереохимическая связь, является обогащенным в абсолютной конфигурации стереоизомера, если не указано иное. В одном варианте осуществления соединение может содержать по меньшей мере 51% изображенной абсолютной конфигурации стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может содержать по меньшей мере 60% изображенной абсолютной конфигурации стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может содержать по меньшей мере 80% изображенной абсолютной конфигурации стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может содержать по меньшей мере 90% изображенной абсолютной конфигурации стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может содержать по меньшей мере 95% изображенной абсолютной конфигурации стереоизомера. В другом варианте осуществления соединение может содержать по меньшей мере 99% изображенной абсолютной конфигурации стереоизомера.

Специфические величины, приведенные ниже для радикалов, заместителей и интервалов, представлены только для иллюстрации; они не исключают других определенных величин или других величин внутри определенных интервалов для радикалов и заместителей.

В частности:

(C_1-C_6)алкил может представлять собой метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, пентил, 3-пентил или гексил;

(C_3-C_6)циклоалкил может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил;

(C_3-C_6)циклоалкил(C_1-C_6)алкил может представлять собой циклопропилметил, циклобутилметил, циклопентилметил, циклогексилметил, 2-циклопропилэтил, 2-циклобутилэтил, 2-циклопентилэтил или 2-циклогексилэтил;

(C_1-C_6)алкокси может представлять собой метокси. этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, пентокси, 3-пентокси или гексилокси;

(C_2-C_6)алкенил может представлять собой винил, аллил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, 3-бутенил, 1-пентинил, 2-пентенил, 3-пентенил, 4-пентенил, 1-гексенил, 2-гексенил, 3-гексенил, 4-гексенил или 5-гексенил;

(C_2-C_6)алкинил может представлять собой этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил, 4-гексинил или 5-гексинил;

(C_1-C_6)алканоил может представлять собой ацетил, пропаноил или бутаноил;

галогено(C_1-C_6)алкил может представлять собой йодметил, бромметил, хлорметил, фторметил, трифторметил, 2-хлорэтил, 2-фторэтил, 2,2,2-трифторэтил или пентафторэтил;

галогено(C_1-C_6)алкокси может представлять собой фторметокси, трифторметокси, 2-фторэтокси, 2-хлорэтокси, 1,1,1-трифторэтокси или пентафторэтокси;

гидрокси(C_1-C_6)алкил может представлять собой гидроксиметил, 1-гидроксиэтил, 2-гидроксиэтил, 1-гидроксипропил, 2-гидроксипропил, 3-гидроксипропил, 1-гидроксибутил, 4-гидроксибутил, 1-гидроксипентил, 5-гидроксипентил, 1-гидроксигексил или 6-гидроксигексил;

(C_1-C_6)алкоксикарбонил может представлять собой метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, изопропоксикарбонил, бутоксикарбонил, пентоксикарбонил или гексилоксикарбонил;

(C_2-C_6)алканоилокси может представлять собой ацетокси, пропаноилокси, бутаноилокси, изобутаноилокси, пентаноилокси или гексаноилокси; арил может представлять собой фенил, инденил или нафтил;

гетероарил может представлять собой фурил, имидазолил, триазолил, триазинил, оксазоил, изоксазоил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, пирролил, пиразинил, тетразолил, пиридил (или его N-оксид), тиенил, пиримидинил (или его N-оксид), индолил, изохинолил (или его N-оксид) или хинолил (или его N-оксид).

В одном аспекте изобретения предлагается соединение формулы (I)

A-B-C-D-E-F-G-J (I),

в которой A представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

B отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, который необязательно замещен одной

или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

C представляет собой фенил или гетероарил, при этом фенил или гетероарил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, (C_1-C_6)алкил-NR^aR^b, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

D отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, галогено(C_1-C_3)алкил, гидрокси(C_1-C_3)алкил, алкокси(C_1-C_3)алкил, O, S, $S(=O)_2$, $-CH(NR^aR^b)-$ или NR^a;

E представляет собой карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

F представляет собой $-S(=O)_2NR^a-$, $-NR^aS(=O)_2-$ или $-NR^a-C(=O)-$, когда E представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо; или F представляет собой $-C(=O)-NR^a-$ и C представляет собой незамещенный фенил, когда E представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо; или F представляет собой $-S(=O)_2NR^a-$, $-NR^aS(=O)_2-$, $-NR^a-C(=O)-$, $-C(COOR^a)-$, $-C(CF_3)-$ или $-C(=O)-NR^a-$, когда E имеет любое значение, отличное от 5-членного гетероарильного кольца;

G отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

J представляет собой арил или гетероарил, при этом арил или гетероарил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-C(=O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^b$ и (C_1-C_6)алкила, который является необязательно замещенным $-C(=O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ или $-C(=NR^a)NR^aR^b$; или

J представляет собой $-O-NH-C(NH)-NH_2$;

каждый R^a независимо представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_3-C_6)карбоциклил, (C_1-C_6)алканоил, (C_1-C_6)алкил-$S(O)_2-$ или $-C(=O)NR^cR^d$, при этом каждый (C_1-C_6)алкил, (C_3-C_6)карбоциклил, (C_1-C_6)алканоил, (C_1-C_6)алкил-$S(O)_2-$ или $-C(=O)NR^cR^d$ необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый R^b представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый R^c независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый R^d независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$; и

каждый R^e независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил,

или его соль.

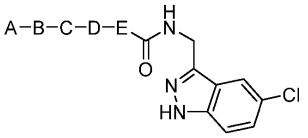
В одном варианте осуществления D представляет собой гидрокси(C_1-C_6)алкил. В одном варианте

осуществления D представляет собой алкокси(C_1-C_3)алкил.

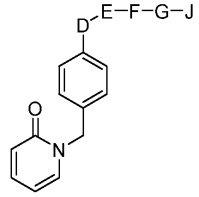
В одном варианте осуществления F представляет собой -C(COOR^a)-. В одном варианте осуществления F представляет собой -C(CF_3)-.

В одном варианте осуществления J представляет собой -O-NH-C(NH)-NH_2. В одном варианте осуществления J представляет собой -C(NH)-NH_2.

В одном варианте осуществления соединения согласно изобретению имеют формулу I-aa или I-bb:



I-aa



I-bb

в которой A, B, C, D и E являются такими, как определено ранее.

В конкретном варианте осуществления E представляет собой фенил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой пиридинил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой индазолил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой пиперидинил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой пиразинил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой индолил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой пирролидинил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой пиперазинил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой пиразолил. В конкретном варианте осуществления E представляет собой 5-оксо-4,5-дигидропиразинил.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) представляет собой

A-B-C-D-E-F-G-J (I),

в которой A представляет собой 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^{a}R^b и -C(=O)NR^{a}R^b;

B отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил;

C представляет собой фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом фенил или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, (C_1-C_6)алкил-NR^{a}R^b, -NR^{a}R^b и -C(=O)NR^{a}R^b;

D отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, галогено(C_1-C_3)алкил, O, S, S(=O)$_2$, -CH(NR^{a}R^b)- или NR^a;

E представляет собой карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^{a}R^b и -C(=O)NR^{a}R^b;

F представляет собой -S(=O)$_2$NR^a-, когда E представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо; или F представляет собой -C(=O)-NR^a- и C представляет собой незамещенный фенил, когда E представляет собой 5-членное гетероарильное кольцо; или F представляет собой -C(=O)-NR^a- или -S(=O)$_2$NR^a-; когда E имеет любое значение, отличное от 5-членного гетероарильного кольца;

G отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и -C(=O)NR^{a}R^b;

J представляет собой арил или гетероарил, при этом арил или гетероарил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -C(=O)OR^a, -NR^{a}R^b, -C(=O)NR^{a}R^b, -C(=NR^a)NR^{a}R^b, и (C_1-C_6)алкила, который является необязательно замещенным -C(=O)OR^a, -NR^{a}R^b, -C(=O)NR^{a}R^b или -C(=NR^a)NR^{a}R^b;

R^a представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_1-C_6)алканолил;

R^b представляет собой H, (C_1-C_6)алкил или (C_1-C_6)алканолил,

или его соль.

A представляет собой пиперидин, индазол, морфолин, пиперазин, оксазолидин, имидазол или пирролидин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

A представляет собой пиперидин, индазол, морфолин, пиперазин, оксазолидин, имидазол или пирролидин, который замещен оксо, и который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

A представляет собой 2-оксопиперидин-1-ил, пиразол-1-ил, 3-оксоморфолино, 2-оксооксазолидин-3-ил, 2-оксоимидазолидин-1-ил или 2-оксопирролидин-1-ил. В некоторых вариантах осуществления гетероциклическое кольцо A является замещенным фторгруппой.

B представляет собой CH_2.

C представляет собой фенил или 6-членное гетероарильное кольцо, при этом фенил или 6-членное гетероарильное кольцо необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

C представляет собой пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин или триазин, при этом любой пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин или триазин необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

C представляет собой фенил или пиридил, при этом любой фенил или пиридил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

C представляет собой фенил или пиридил, при этом любой фенил или пиридил необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, циано, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

C представляет собой фенил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, циано, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

C представляет собой пиридил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, циано, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

C представляет собой фенил, аминофенил, фторфенил, хлорфенил, цианофенил, аминокарбонилфенил, гидроксифенил, пиридил, аминопиридил или метилсульфонилфенил.

В другом аспекте изобретения предлагается соединение формулы (II)

C-D-E-F-G-J (II)

в которой C представляет собой бициклическое 8-12-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила и (C_2-C_6)алканоилокси, -(C_1-C_6)алкил-COOH, -(C_1-C_6)алкил-CO-(C_1-C_6)алкокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$; или

C представляет собой моноциклическое карбоциклическое кольцо или моноциклическое гетероциклическое кольцо, при этом моноциклическое карбоциклическое кольцо или моноциклическое гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, -(C_1-C_6)алкил-NR^aR^b, -(C_1-C_6)алкил-NH-C(O)-NR^aR^b, -(C_1-C_6)алкил-NH-C(NH)-NR^aR^b, -(C_1-C_6)алкил-CO-(C_1-C_6)алкокси, -(C_1-C_6)алкил-COOH, -(C_1-C_6)алкил-CO-NR^aR^b, -(C_1-C_6)алкокси-CO-NR^aR^b, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

D отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, галогено(C_1-C_3)алкил, O, S, $S(=O)_2$, $-CH(NR^aR^b)-$ или NR^a;

E представляет собой карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

F представляет собой $-S(=O)_2NR^a-$, $-NR^aS(=O)_2-$, $-NR^a-C(=O)-$ или $-C(=O)-NR^a-$;

G отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

J представляет собой бициклическое 8-12-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-C(=O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^b$ и (C_1-C_6)алкила, который необязательно замещен $-C(=O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ или $-C(=NR^a)NR^aR^b$; или

J представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо, при этом гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $-$(C_1-C_6)алкил-NR^aR^b, $-$(C_1-C_6)алкил-NH-C(O)-NR^aR^b, $-$(C_1-C_6)алкил-NH-C(NH)-NR^aR^b, $-$(C_1-C_6)алкил-CO-(C_1-C_6)алкокси, $-$(C_1-C_6)алкил-COOH, $-$(C_1-C_6)алкил-CO-NR^aR^b, $-$(C_1-C_6)алкокси-CO-NR^aR^b, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый R^a независимо представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_3-C_6)карбоциклил, (C_1-C_6)алканоил, (C_1-C_6)алкил-$S(O)_2$- или $-C(=O)NR^cR^d$, при этом каждый (C_1-C_6)алкил, (C_3-C_6)карбоциклил, (C_1-C_6)алканоил, (C_1-C_6)алкил-$S(O)_2$- или $-C(=O)NR^cR^d$ необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый R^b независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который независимо замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый R^c независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$; и

каждый R^d независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

каждый R^e независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил,

или его соль.

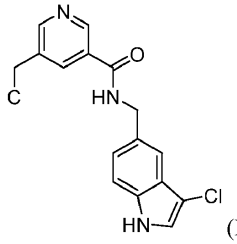
В конкретном варианте осуществления C представляет собой моноциклическое карбоциклическое кольцо или моноциклическое гетероциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $-$(C_1-C_6)алкил-NR^aR^b, $-$(C_1-C_6)алкил-NH-C(O)-NR^aR^b, $-$(C_1-C_6)алкил-NH-C(NH)-NR^aR^b, $-$(C_1-C_6)алкил-CO-(C_1-C_6)алкокси, $-$(C_1-C_6)алкил-COOH, $-$(C_1-C_6)алкил-CO-NR^aR^b, $-$(C_1-C_6)алкокси-CO-NR^aR^b, $S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

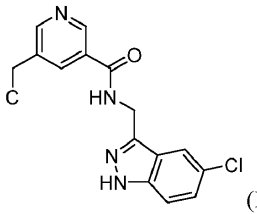
В конкретном варианте осуществления C представляет собой пиридил. В конкретном варианте осуществления C представляет собой фенил. В другом конкретном варианте осуществления C представ-

ляет собой хинолин или хинолин, замещенный галогено, таким как фторо, или (C_1-C_6)алкилом, таким как метил.

В конкретном варианте осуществления C замещен -(C_1-C_6)алкил-NR^aR^b. В конкретном варианте осуществления C замещен аминометилом. В конкретном варианте осуществления C замещен -(C_1-C_6)алкил-NR^aR^b. В конкретном варианте осуществления C замещен ацетамидометилом. В конкретном варианте осуществления C замещен -(C_1-C_6)алкил-CO-NR^aR^b. В конкретном варианте осуществления C замещен 2-амино-2-оксоэтилом. В конкретном варианте осуществления C замещен 3-амино-3-оксопропилом. В конкретном варианте осуществления C замещен -(C_1-C_6)алкил-CO-(C_1-C_6)алкокси. В конкретном варианте осуществления C замещен -CH_2-COO-Me. В конкретном варианте осуществления C замещен -(CH_2)$_2$-COO-Me. В конкретном варианте осуществления C замещен -(C_1-C_6)алкил-NH-C(O)-NR^aR^b. В конкретном варианте осуществления C замещен -CH_2-NH-CO-NH_2. В конкретном варианте осуществления C замещен -(C_1-C_6)алкокси-CO-NR^aR^b. В конкретном варианте осуществления C замещен -O-CH_2-CO-NH_2. В конкретном варианте осуществления C замещен -(C_1-C_6)алкил-NR^aR^b. В конкретном варианте осуществления C замещен метилацетамидометилом. В конкретном варианте осуществления C замещен 1-ацетамидоэтилом.

В конкретном варианте осуществления предлагается соединение формулы II-aa или II-bb:

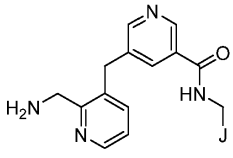

(II-aa)

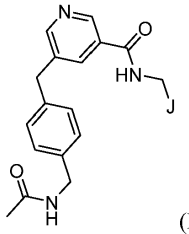

(II-bb)

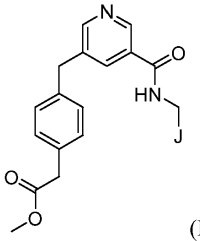
в которой C является таким, как определено в настоящем документе для формулы II.

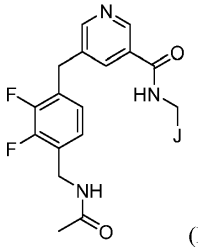
В конкретном варианте осуществления C представляет собой фенил, необязательно замещенный, как определено в настоящем документе для формулы II. В другом варианте осуществления C представляет собой пиридил, необязательно замещенный, как определено в настоящем документе для формулы II.

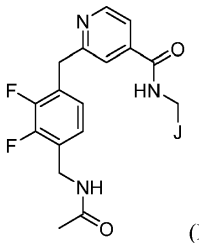
В другом варианте осуществления предлагается соединение формул II-cc - II-nn:

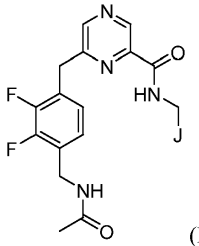

(II-cc)

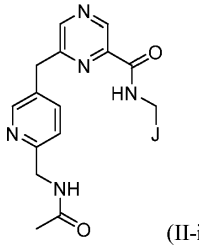

(II-dd)

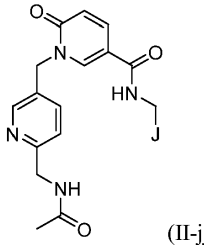

(II-ee)

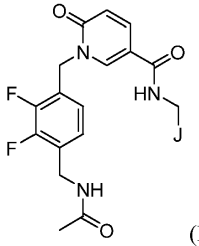

(II-ff)

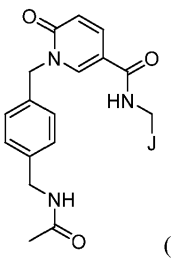
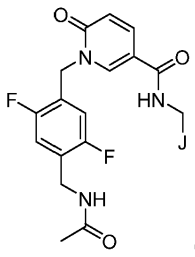
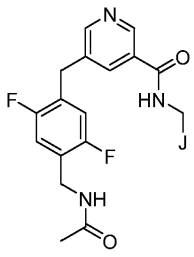

(II-gg)


(II-hh)


(II-ii)


(II-jj)


(II-kk)


(II-ll)

(II-mm)

(II-nn),

в которых J является таким, как определено в настоящем документе для формулы II.

В конкретном варианте осуществления J представляет собой индол. В конкретном варианте осуществления J представляет собой 3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил. В конкретном варианте осуществления J представляет собой 3-хлор-1H-индол-5-ил. В конкретном варианте осуществления J представляет собой индазолил. В конкретном варианте осуществления J представляет собой 5-хлор-1H-индазол-3-ил. В конкретном варианте осуществления J представляет собой пирроло[2,3-b]пиридинил. В конкретном варианте осуществления J представляет собой 3-хлор-1H-пирроло [2,3-b]пиридин-5-ил. В конкретном варианте осуществления J представляет собой моноциклическое гетероциклическое кольцо. В конкретном варианте осуществления J представляет собой амино-диметилпиридинильную группу, такую как 6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил. В конкретном варианте осуществления предлагается соединение формулы (II)

C-D-E-F-G-J (II),

в которой C представляет собой бициклическое 8-12-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b, и -$C(=O)NR^aR^b$;

D отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, галогено(C_1-C_3)алкил, O, S, $S(=O)_2$, -$CH(NR^aR^b)$- или NR^a;

E представляет собой карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо, при этом карбоциклическое кольцо или гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b и-$C(=O)NR^aR^b$;

F представляет собой -$S(=O)_2NR^a$, -$NR^aS(=O)_2$-, -NR^a-C(=O)- или -C(=O)-NR^a-;

G отсутствует или представляет собой (C_1-C_3)алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b и -$C(=O)NR^aR^b$;

J представляет собой бициклическое 8-12-членное гетероарильное кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -$C(=O)OR^a$, -NR^aR^b, -$C(=O)NR^aR^b$, -$C(=NR^a)NR^aR^b$ и (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен -$C(=O)OR^a$, -NR^aR^b, -$C(=O)NR^aR^b$ или -$C(=NR^a)NR^aR^b$;

каждый R^a независимо представляет собой H, (C_1-C_6)алкил, (C_3-C_6)карбоциклил, (C_1-C_6)алканоил, (C_1-C_6)алкил-$S(O)_2$- или -$C(=O)NR^cR^d$, при этом каждый (C_1-C_6)алкил, (C_3-C_6)карбоциклил, (C_1-C_6)алканоил, (C_1-C_6)алкил-$S(O)_2$- или -$C(=O)NR^cR^d$ необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b и -$C(=O)NR^aR^b$;

каждый R^b независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b и -$C(=O)NR^aR^b$;

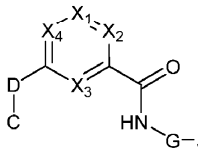
каждый R^c независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, га-

логено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b и-C(=O)NR^aR^b; и

каждый R^d независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b, и -C(=O)NR^aR^b,

или их соль.

Конкретное соединение формулы II представляет собой соединение формулы IIb

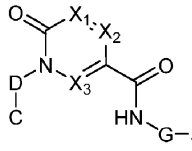


Формула IIb,

в которой каждый X_1, X_2, X_3 и X_4 независимо представляет собой CH или N;

G представляет собой (C_1-C_3)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b, $S(=O)_2R^e$ и -C(=O)NR^aR^b.

Конкретное соединение формулы II представляет собой соединение формулы IIc

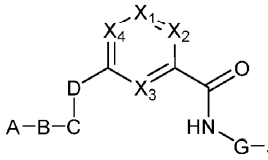


Формула IIc,

в которой каждый X_1, X_2, X_3 и X_4 независимо представляет собой CH или N;

G представляет собой (C_1-C_3)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b, $S(=O)_2R^e$ и -C(=O)NR^aR^b.

Конкретное соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ib

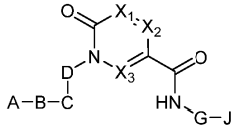


Формула Ib,

в которой каждый X_1, X_2, X_3 и X_4 независимо представляет собой CH или N;

G представляет собой (C_1-C_3)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b, $S(=O)_2R^e$ и -C(=O)NR^aR^b.

Конкретное соединение формулы I представляет собой соединение формулы Ic



Формула Ic,

в которой каждый X_1, X_2, X_3 и X_4 независимо представляет собой CH или N;

G представляет собой (C_1-C_3)алкил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b, $S(=O)_2R^e$ и -C(=O)NR^aR^b.

C представляет собой хинолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, -NR^aR^b и -C(=O)NR^aR^b.

C представляет собой 6-хинолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

Специфическим значением C является 2-метил-6-хинолинил.

Специфическим значением D является (C_1-C_3)алкил. Другим специфическим значением D является метилен.

Специфическим значением E является карбоциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

Специфическим значением E является гетероциклическое кольцо, которое необязательно замещено одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

Специфическим значением E является пиразол, пиридин, индол, фенил, морфолин, пиримидин, пиразин, пиридизин, 2-оксооксазолидин, пирролидин, 2-оксопирролидин, пиперазин, оксопиперазин, оксопиридин, оксопиримидин, оксопиперидин, оксоморфолин, азаспиро[3,4]октан, 5-тиа-2-азаспиро[3,4]октан, гидроксипиридин, индазол, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин или гидроксипиримидин, при этом E необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

Специфическим значением E является пиразол, пиридин или фенил.

Специфическим значением E является пиразол.

Специфическим значением E является пиридин.

Специфическим значением F является $-S(=O)_2NR^a-$.

Специфическим значением F является $-NR^a S(=O)_2-$.

Специфическим значением F является $-NR^a-C(=O)-$.

Специфическим значением F является $-C(=O)-NR^a-$.

Специфическим значением G является (C_1-C_3)алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, оксо, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$ и $-C(=O)NR^aR^b$.

Другим специфическим значением G является метилен.

Специфическим значением J является арил. Другим специфическим значением J является гетероарил. Арил или гетероарил может быть замещенным. В одном варианте осуществления заместители представляют собой одну или более чем одну группу галогено, аминогруппу или метильную группу или их комбинацию.

Другим специфическим значением J является 8-10-членное гетероарильное кольцо. Гетероарильное кольцо может быть замещенным, например, одной или более чем одной группой галогено, аминогруппой или метильной группой или их комбинацией.

Другим специфическим значением J является гетероциклическое кольцо. В одном варианте осуществления моноциклическое гетероциклическое кольцо замещено одной или более чем одной группой галогено, аминогруппой или метильной группой или их комбинацией.

Специфическим значением J является индазол, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-C(=O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^b$ и (C_1-C_6)алкила, который необязательно замещен $-C(=O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ или $-C(=NR^a)NR^aR^b$.

Специфическим значением J является индазол-3-ил, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^b$

и (C_1-C_6)алкила, который необязательно замещен NR^aR^b.

Специфическим значением J является хлор-индазол-3-ил. Другим специфическим значением J является 5-хлор-индазол-3-ил.

Специфические значения J также включают индол, пиридин, азаиндол, хинолин или изохинолин, каждый необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-C(=O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^b$ и (C_1-C_6)алкила, который необязательно замещен $-C(=O)OR^a$, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$ или $-C(=NR^a)NR^aR^b$.

Специфические значения J дополнительно включают 1-аминоизохинолин-6-ил, 3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил, 6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил, 3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил или 3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил, при этом указанные группы могут быть необязательно замещены одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, гидроксильной группы, нитро, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_3-C_6)карбоциклила, (C_3-C_6)карбоциклил(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, галогено(C_1-C_6)алкокси, (C_2-C_6)алкенила, (C_2-C_6)алкинила, (C_1-C_6)алканоила, галогено(C_1-C_6)алкила, гидрокси(C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, (C_2-C_6)алканоилокси, $-NR^aR^b$, $-C(=O)NR^aR^b$, $-C(=NR^a)NR^aR^b$, и (C_1-C_6)алкила, который необязательно замещен $-C(=O)OR^a$, NR^aR^b или $-C(=O)NR^aR^b$.

В одном варианте осуществления J представляет собой изохинолин. Изохинолин может быть необязательно замещен, как описано выше. В одном конкретном варианте осуществления J представляет собой 1-аминоизохинолин-6-ил.

Специфическим значением R^a или R^b является H. Другим специфическим значением R^a или R^b является ацетил. Другим специфическим значением R^a или R^b является 2-гидроксиацетил. Другим специфическим значением R^a или R^b является 2-аминоацетил. Другим специфическим значением R^a или R^b является метоксиформил. Другим специфическим значением R^a или R^b является циклопропилформил. Другим специфическим значением R^a или R^b является циклопропил.

Специфическими значениями X_1, X_2, X_3 и X_4 являются CH.

Специфическими значениями X_1 является N, и X_2, X_3 и X_4 являются CH.

Специфическими значениями X_1 и X_3 являются N, и X_2 и X_4 являются CH.

Специфическими значениями X_1 и X_4 являются N, и X_2 и X_3 являются CH.

Специфическими значениями X_1 и X_2 являются N, и X_3 и X_4 являются CH.

Конкретное соединение согласно изобретению может быть выбрано из соединений, представленных в табл. 1.

Конкретное соединение согласно изобретению может быть также выбрано из следующих соединений:

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)пиридин-2-сульфонамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)никотинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)пиколинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)пиколинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) фенокси)пиколинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)-1Н-индол-3-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)пиперазин-2-карбоксамид;

метил 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1Н-индазол-1-ил)ацетат;

2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1Н-индазол-1-ил)уксусная кислота;

N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) фенокси)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) фенокси)- бензолсульфонамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) фенокси)пиридин-3-сульфонамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-3-(метил(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)амино)-бензолсульфонамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)морфолин-2-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)пиримидин-2-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)пиразин-2-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)пиридин-4-сульфонамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-оксо-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)оксазолидин-5-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-1-((4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)сульфонил)-пирролидин-3-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)пирролидин-3-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенокси)бензамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенокси)никотинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-3-(метил(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)-амино)бензамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-5-(метил(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)амино)никотинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-5-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)- ацетамидо)никотинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-6-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)-ацетамидо)пиколинамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)пиридин-2-сульфонамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенокси)пиридин-4-сульфонамид;

N-(3-(N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)сульфамоил)фенил)-N-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)ацетамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-4-((4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)амино)пиридин-2-сульфонамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-((4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)амино)пиридин-4-сульфонамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)пиримидин-4-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)пирролидин-1-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)пирролидин-1-сульфонамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)пирролидин-3-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-оксо-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)оксазолидин-5-сульфонамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)пиперидин-1-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)морфолин-4-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)пиперазин-1-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-4-метил-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-1-карбоксамид;

4-ацетил-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-1-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-оксо-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-1-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-4-метил-3-оксо-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-1-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)морфолин-2-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) фенил)сульфонил)пиперидин-3-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-4-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) фенил)сульфонил)морфолин-2-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)-5-азаспиро[3.4]октан-2-карбоксамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)-5-тиа-2-азаспиро[3.4]октан-8-карбоксамид5,5-диоксид;

2-(5-хлор-1Н-индазол-3-ил)-2-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)уксусная кислота;

метил 2-(5-хлор-1Н-индазол-3-ил)-2-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)ацетат;

N-(2-амино-1-(5-хлор-1Н-индазол-3-ил)-2-оксоэтил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

3-(5-хлор-1Н-индазол-3-ил)-3-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пропионовая кислота;

метил 3-(5-хлор-1Н-индазол-3-ил)-3-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамидо)пропаноат;

N-(3-амино-1-(5-хлор-1Н-индазол-3-ил)-3-оксопропил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил) метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-2-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1,2-дигидропиримидин-5-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил) метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамид;

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) фенил)сульфонил)бензамид; и

N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)фенил)метил)бензамид;

или их солей.

Конкретное соединение может быть дополнительно выбрано из следующих соединений:

N-(4-карбамимидоилбензил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)бензамид;

N-(4-(аминометил)бензил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил)бензамид;

N-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил) бензамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил) метил)бензил)бензамид;

N-((6-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил) бензил) бензамид;

N-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)бензамид;

N-((6-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил) бензамид;

N-((6-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) бензамид;

N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) бензамид;

N-((7-хлорнафталин-2-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) бензамид;

N-((6-хлорнафталин-2-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) бензамид;

N-((1-фторнафталин-2-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) бензамид;

N-((6-хлор-1-фторнафталин-2-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил) бензамид;

N-((6-хлоризохинолин-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил) бензамид;

N-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) бензамид; и

N-((2-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)бензамид;

и их солей.

Конкретное соединение может быть также выбрано из следующих соединений:

N-(4-карбамимидоилбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-(4-(аминометил)бензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

N-((6-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил) никотинамид;

N-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил) никотинамид;

N-((6-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил) никотинамид;

N-((6-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((7-хлорнафталин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((6-хлорнафталин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((1-фторнафталин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((6-хлор-1-фторнафталин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)никотинамид;

N-((6-хлоризохинолин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)никотинамид;

N-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид; и

N-((2-хлорбензо[b]тиофен-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)никотинамид;

и их солей.

Кроме того, конкретное соединение может быть дополнительно выбрано из следующих соединений:

3-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил) бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиперидин-1-ил)метил)бензил) бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((3-оксоморфолино)метил)бензил) бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензил) бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил) бензил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил) бензил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил) бензил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((2-метилхинолин-6-ил)метил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) пиридин-3-ил)метил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((5-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) пиридин-2-ил)метил)бензамид;

3-((6-амино-5-((2-косопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)бензамид;

3-((2-амино-6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(2-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(2-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)бензамид;

3-(2-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(2-гидрокси-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)бензамид;

3-(2-амино-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-мо)метил) бензил)бензамид;

3-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)бензамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(3-гидрокси-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)бензамид;

3-(3-амино-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил) метил)бензамид;

и их солей.

Конкретное соединение может быть также выбрано из следующих соединений:

5-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил) никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиперидин-1-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((3-оксоморфолино)метил)бензил) никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензил) никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил) бензил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил) бензил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил) бензил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метилхинолин-6-ил)метил) никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) пиридин-3-ил)метил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((5-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) пиридин-2-ил)метил)никотинамид;

5-((6-амино-5-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид;

5-((2-амино-6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

5-(2-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-гидрокси-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

5-(2-амино-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

5-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-гидрокси-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид;

5-(3-амино-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид;

и их солей.

Конкретное соединение согласно изобретению может быть также выбрано из следующих соединений:

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-цианохинолин-3-ил)метил) изоникотинамид;

3-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил) хинолин-6-карбоксамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-(гидроксиметил)хинолин-3-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-(аминометил)хинолин-3-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил) хинолин-3- карбоксамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-(гидроксиметил)хинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-(аминометил)хинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил) метил)изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-сульфамоилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилхинолин-8-карбоновая кислота;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-фтор-8-сульфамоилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-фторхинолин-8-карбоновая кислота;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фтор-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил) метил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-фтор-1H-индазол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-хлор-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-хлорхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-фтор-1H-индазол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил) метил)изоникотинамид;

N-((1H-пирроло[3,2-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((1H-бензо[d]имидазол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-аминобензо[d]изоксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((3-амино-1H-индазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((2-аминобензо[d]оксазол-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((2-аминобензо[d]оксазол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил) изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метил-8-сульфамоилизохинолин-6-ил) метил)изоникотинамид;

6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-3-метилизохинолин-8-карбоновая кислота;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил)изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метил-8-(метилсульфонил) изохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метил-8-сульфамоилхинолин-6-ил) метил)изоникотинамид;

6-((4-(((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)-2-метилхинолин-8-карбоновая кислота;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метил-8-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид;

N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид;

N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((5-(метилсульфонил)-6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-4-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-фтор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-хлор-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-2-метил-5-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-5-циано-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

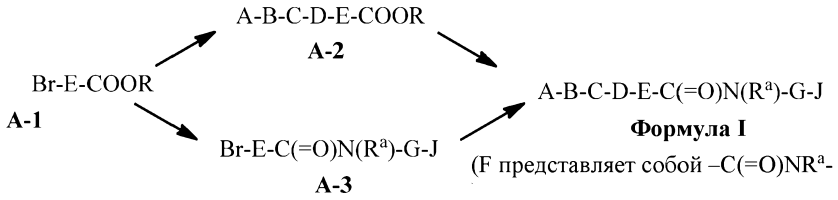
N-((6-амино-2-циано-4-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

N-((6-амино-4-метил-2-(трифторметил)пиридин-3-ил)метил)-2-((3-фторхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид;

и их солей.

Способы получения соединений формулы I и II представлены в качестве дополнительных вариантов осуществления изобретения и проиллюстрированы следующими схемами A-D. Например, соединения формулы I, в которой F представляет собой -C(=O)NR^a-, могут быть получены, как показано на схеме A.

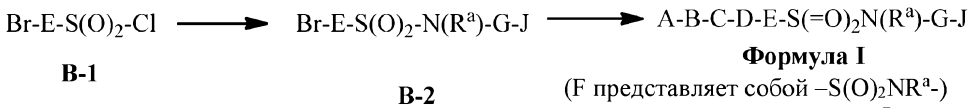
Схема A



На схеме A соединения формулы I синтезировали двумя способами. В одном способе сложный эфир карбоновой кислоты A-1 превращали в A-2 посредством реакции кросс-сочетания. Примеры реакций кросс-сочетания включают, но без ограничения, реакцию Сузуки, реакцию Бухвальда, реакцию Ульмана, SN(AR) и т.п. Сложноэфирную группу в A-2 затем подвергали гидролизу и сочетали с амином с получением целевого соединения формулы I. В другом способе карбоновую кислоту A-1 сначала подвергали реакции кросс-сочетания с остальным амином с получением A-3, который превращался в целевое соединение формулы I.

Соединения формулы I, в которой F представляет собой -S(=O)$_2$NR^a-, могут быть получены, как показано на схеме B.

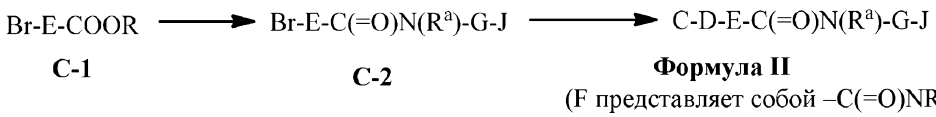
Схема B



Сульфонил хлорид B-1 взаимодействует с остаточным амином с получением B-2. Для получения целевого соединения формулы I могут быть использованы различные реакции кросс-сочетания, как показано на схеме A.

Соединения формулы II, в которой F представляет собой -C(=O)NR^a-, могут быть получены, как показано на схеме C.

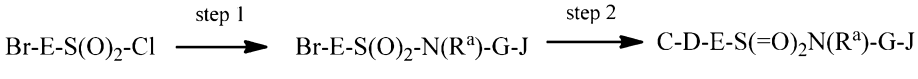
Схема C



Карбоновую кислоту C-1 подвергали реакции кросс-сочетания с остаточным амином с получением C-2. Примеры реакций кросс-сочетания включают, но без ограничения, реакцию Сузуки, реакцию Бухвальда, реакцию Ульмана, SN(AR) и т.п. Соединение C-2 затем превращали в целевое соединение формулы II.

Соединения формулы II, в которой F представляет собой -S(=O)$_2$NR^a-, могут быть получены, как показано на схеме D.

Схема D



D-1 **D-2** **Формула II** (F представляет собой $-S(O)_2NR^a-$)

Сульфонил хлорид D-1 взаимодействовал с остаточным амином с получением D-2. Различные реакции кросс-сочетания могут быть использованы, как показано на схеме A, для получения целевого соединения формулы II.

В случаях, когда соединения являются достаточно основными или кислыми, для выделения или очистки соединения формулы I или II может быть использована соль соединения формулы I или II в качестве промежуточного соединения. Кроме того, может быть подходящим введение соединения формулы I или II в виде фармацевтически приемлемой соли кислоты или основания. Примерами фармацевтически приемлемых солей являются органические кислотно-аддитивные соли, образованные с кислотами, которые образуют физиологически приемлемый анион, например, тозилат, метансульфонат, ацетат, трифторацетат, цитрат, малонат, тартрат, сукцинат, бензоат, бегенат, аскорбат, α-кетоглутарат и α-глицерофосфат. Также могут быть образованы подходящие неорганические соли, включая гидрохлорид, сульфат, нитрат, бикарбонат и карбонат. Соединения могут быть также выделены в виде сольватов.

Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены с использованием стандартных процедур, известных в данной области, например, путем взаимодействия достаточно основного соединения, такого как амин, с подходящей кислотой, дающей физиологически приемлемый анион. Также могут быть получены соли щелочных металлов (например, натрия, калия или лития) или щелочноземельных металлов (например, кальция) карбоновых кислот.

Соединения формулы I или II могут быть составлены в виде фармацевтических композиций и введены млекопитающему-хозяину, такому как пациент-человек, в различных формах, адаптированных к выбранному способу введения, т.е. пероральному или парентеральному, внутривенному, внутримышечному, местному или подкожному пути введения.

Таким образом, соединения по настоящему изобретению можно вводить системно, например перорально, в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, таким как инертный разбавитель или хорошо усвояемый пищевой носитель. Соединения можно заключать в твердые или мягкие желатиновые капсулы, прессовать в таблетки или вводить пациенту непосредственно вместе с пищей. Для перорального терапевтического применения активное соединение можно объединять с одним или несколькими вспомогательными веществами и применять в виде таблеток для проглатывания, буккальных табеток, пастилок, капсул, элексиров, суспензий, сиропов, облаток и т.п. Такие композиции и препараты должны содержать по меньшей мере 0,1% активного соединения. Процентное содержание его в композиции и препарате может, конечно, варьировать и обычно составляет примерно от 2 до 60% от массы данной стандартной лекарственной формы. Количество активного соединения в таких терапевтически применимых композициях таково, чтобы достигался эффективный уровень дозы. Таблетки, пастилки, пилюли, капсулы и т.п. могут также содержать следующие компоненты: связывающие вещества, такие как трагакантовая камедь, аравийская камедь, кукурузный крахмал или желатин; вспомогательные вещества, такие как дикальцийфосфат; дезинтегрирующий агент, такой как кукурузный крахмал, картофельный крахмал, альгиновая кислота и т.п.; скользящие вещества, такие как стеарат магния; и подсластители, такие как сахароза, фруктоза, лактоза или аспартам, или могут быть добавлены ароматизирующие вещества, такие как перечная мята, винтергреневое масло, вишневый ароматизатор. Если стандартная лекарственная форма представляет собой капсулу, она может содержать, помимо вышеперечисленных веществ, жидкий носитель, такой как растительное масло или полиэтиленгликоль. Различные другие материалы могут присутствовать в качестве покрытий или с целью иным образом модифицировать физический вид твердой лекарственной формы. Например, таблетки, пилюли или капсулы можно покрывать желатином, воском, шеллаком или сахаром и т.п. Сироп или элексир может содержать активное соединение, сахарозу или фруктозу в качестве подсластителя, метил- или пропилпарабены в качестве консервантов, краситель и вкусовой агент, такой как вишневый или апельсиновый ароматизатор. Любой материал, применяемый для изготовления любой стандартной лекарственной формы, является фармацевтически приемлемым и практически нетоксичным в применяемых количествах. Помимо этого, активное соединение можно вводить в препараты и устройства с пролонгированным высвобождением.

Активное соединение можно также вводить внутривенно или интраперитонеально в виде инфузии или инъекции. Растворы активного соединения или его соли могут быть приготовлены в воде, необязательно в смеси с нетоксичным поверхностно-активным агентом. Можно также приготовить дисперсии в глицерине, жидких полиэтиленгликолях, триацетине и в их смесях и в маслах. Для хранения и применения в обычных условиях эти препараты содержат консервант для предотвращения роста микроорганизмов.

Фармацевтические лекарственные формы, подходящие для инъекции или инфузии, могут включать стерильные водные растворы или диспервии, или стерильные порошки, содержащие активный ингреди-

ент, которые адаптированы для экстемпорального приготовления стерильных растворов или дисперсий для инъекций или инфузий, необязательно инкапсулированные в липосомы. Во всех случаях конечная лекарственная форма должная быть стерильной, жидкой и устойчивой в условиях получения и хранения. Жидкий носитель или наполнитель может представлять собой растворитель или жидкую дисперсионную среду, содержащую, например, воду, этанол, полиол (например, глицерин, пропиленгликоль, жидкие полиэтиленгликоли и т.п.), растительные масла, нетоксичные сложные эфиры глицерина и их подходящие смеси. Надлежащую текучесть можно поддерживать, например, с помощью образования липосом, сохранения требуемого размера частиц в случае дисперсий или с помощью поверхностно-активных веществ. Действие микроорганизмов можно предупреждать с помощью различных антибактериальных или противогрибковых агентов, например, парабенов, хлорбутанола, фенола, сорбиновой кислоты, тимеросала и т.п. Во многих случаях предпочтительно включать агенты, регулирующие тоничность, например сахара, буферы или хлорид натрия. Пролонгированную абсорбцию инъецируемых композиций можно достичь, применяя в композициях агенты, замедляющие абсорбцию, например моностеарат алюминия и/или желатин.

Стерильные инъецируемые растворы готовят путем включения активного соединения в нужном количестве в соответствующий растворитель в сочетании, если это необходимо, со множеством других ингредиентов, перечисленных выше, с последующей стерилизацией фильтрованием. В случае стерильных порошков для приготовления стерильных растворов для инъекций предпочтительными методами приготовления являются вакуумная сушка и лиофилизация, которые позволяют получать порошок активного соединения плюс любые необходимые дополнительные ингредиенты, присутствующие в предварительно стерилизованных фильтрованием растворах.

Для местного введения соединения по настоящему изобретению можно применять в чистом виде, например, когда они представляют собой жидкости. Тем не менее, как правило, желательно наносить их на кожу в виде композиций или составов в комбинации с дерматологически приемлемым носителем, который может быть твердым или жидким.

Пригодные твердые носители включают такие тонкоизмельченные твердые вещества как тальк, глина, микрокристаллическая целлюлоза, диоксид кремния, оксид алюминия и т.п. Пригодные жидкие носители включают воду, спирты или гликоли, или смеси вода-спирт/гликоль, в которых эффективное количество соединения по настоящему изобретению может быть растворено или диспергировано при необходимости с помощью нетоксичных поверхностно-активных веществ. Вспомогательные вещества, такие как ароматизирующие вещества и дополнительные противомикробные агенты, могут быть добавлены с целью оптимизации свойств лекарственного средства для конкретного вида применения. Полученные в результате жидкие композиции можно применять с помощью гигроскопических прокладок, применяемых для пропитки перевязочных материалов и других повязок, или можно наносить в виде спрея на пораженную поверхность с помощью дозирующего пульверизатора или аэрозольного распылителя.

Загустители, такие как синтетические полимеры, жирные кислоты, соли и сложные эфиры жирных кислот, жирные спирты, модифицированные целлюлозы или модифицированные минеральные вещества, можно также применять с жидкими носителями для получения паст, гелей, мазей, мыла и т.п, для нанесения непосредственно на кожу пользователя.

Примеры дерматологических композиций, которые можно применять для доставки активных агентов на кожу, хорошо известны в данной области; см., например, патенты США № 4992478 (Geria), 4820508 (Wortzman), 4608392 (Jacquet et al.) и 4559157 (Smith et al.). Такие дерматологические композиции можно применять в сочетании с описанными здесь соединениями, при этом ингредиент таких композиций может быть необязательно заменен на описанное здесь соединение или описанное здесь соединение может быть добавлено к этим композициям.

Пригодные дозировки соединений формулы I или II могут быть определены путем сравнения их активности in vitro,и активности in vivo на животных моделях. Методы для экстраполяции эффективных дозировок при пересчете с мыши и других животных на человека известны в данной области, например, см. патент США № 4938949 (Borch et al.). Количество соединения, или его активной соли, или производного, необходимое для использования при лечении, будет варьировать в зависимости не только от конкретной выбранной соли, но также от пути введения, природы заболевания, подергаемого лечению, а также возраста и общего состояния пациента и в конечном счете будет зависеть от решения лечащего врача или клинициста.

Однако обычно подходящая доза будет находиться в диапазоне примерно от 0,5 до 100 мг/кг, например, примерно от 10 до 75 мг/кг массы тела в день, такая как от 3 до 50 мг/кг массы тела реципиента в день, предпочтительно в диапазоне от 6 до 90 мг/кг/день, наиболее предпочтительно в диапазоне от 15 до 60 мг/кг/день.

Соединение удобно составлено в виде стандартной лекарственной формы; например, содержащей от 5 до 1000 мг, предпочтительно от 10 до 750 мг, более предпочтительно от 50 до 500 мг активного ингредиента на стандартную лекарственную форму. В одном варианте осуществления в изобретении предлагается композиция, содержащая соединение согласно изобретению, составленное в такую стандартную

лекарственную форму.

Нужная доза может быть удобным представлена в виде единичной дозы либо дробных доз, вводимых через соответствующие временные интервалы, например, в виде двух, трех, четырех или более субдоз в день. Субдоза сама по себе может быть также разделена, например, на множество дискретных нерегулярных введений; таких как множественные ингаляции при помощи инсуфлятора либо закапывание множества капель в глаза.

Заболевание или состояние у животного, при котором показано ингибирование калликреина плазмы, включает заболевания и состояния, указанные выше в разделе "Предпосылки создания изобретения". Конкретное состояние, для которого требуется ингибирование калликреина плазмы, представляет собой генетический отек Квинке или "врожденный ангионевротический отек" ("HAE").

Способность соединения согласно изобретению ингибировать калликреин плазмы может быть определена с использованием фармакологических моделей, которые хорошо известны в данной области, или с использованием теста A, описанного ниже.

Тест A.

Готовили 10 мМ раствор тестируемого соединения ("Compound X") в DMSO. Полученный раствор стерильно разбавляли 1 к 5 в DMSO с получением растворов с концентрациями 2000, 400, 80, 16, 3,2, 0,64, 0,128, 0,0256 и 0,00512 мкМ, которые в настоящем документе названы как "100X Compound X DMSO stocks". В качестве контроля использовали пробирку, содержащую только DMSO. 16 мкл каждого исходного раствора в DMSO в 100X разбавлении объединяли с 384 мкл аналитического буфера (50 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 150 мМ NaCl, 0,01% Triton X-100) с получением раствора "4X Compound X buffer stock".

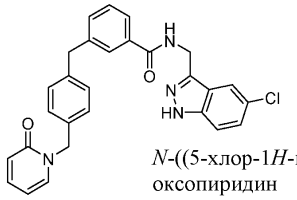
Отдельно готовили 40 нМ раствор человеческого калликреина плазмы (Abcam) и 93,6 мкМ раствор Pro-Phe-Arg-AMC (Bachem) с использованием аналитического буфера. Эти растворы известны в настоящем документе как 4X hPK и 2X PFR-AMC соответственно.

60 мкл каждого исходного буферного раствора 4X соединения X объединяли с 60 мкл 4X hPK с получением 120 мкл "2X Compound X Buffer stock/2X hPK". 50 мкл удаляли из этой смеси и помещали в двух повторах в лунки микротитровального планшета Microfluor 1Black с U-образным дном (Thermo Scientific). Этот планшет инкубировали в течение 5 мин при 37°C. В каждую лунку добавляли 50 мкл предварительно нагретого 2X PFR-AMC для инициирования ферментативной реакции. Расщепление PFR-AMC контролировали на ридере Biotek Synergy H4 установленном при 37°C. Считывания проводили каждые 43 с в течение 1 ч. Самую высокую среднюю скорость за 20 считываний (~15 мин) использовали для расчета IC_{50}. IC_{50} расчитывали с использованием Gen5 (Biotek Instruments).

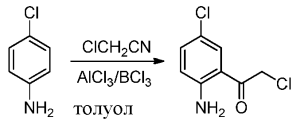
Изобретение далее проиллюстрировано следующими неограничивающими примерами.

Примеры

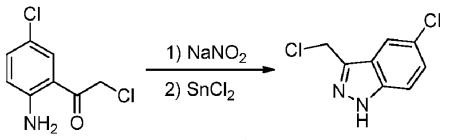
Пример 1. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамида



N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин

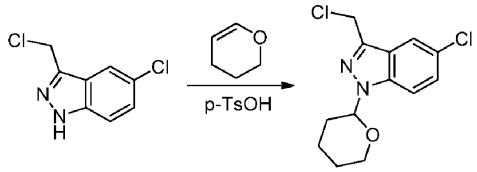


В перемешанный раствор трихлорида бора в толуоле (200 мл, 1 М, 0,2 моль, 1,16 экв.) по каплям добавляли раствор 4-хлоранилина (22,0 г, 0,172 моль, 1,0 экв.) в сухом толуоле (200 мл) в атмосфере азота при температуре в интервале от 5 до 10°C. В полученную смесь последовательно добавляли хлорацетонитрил (15 мл, 0,237 моль, 1,38 экв.) и трихлорид алюминия (29,0 г, 0,217 моль, 1,26 экв.). Смесь нагревали при нагревании с обратным холодильником в течение 18 ч. После охлаждения добавляли ледяную соляную кислоту (2н., 500 мл) и происходило образование желтого осадка. Смесь нагревали при 80°C при перемешивании до растворения осадка. Охлажденный раствор экстрагировали дихлорметаном (3×250 мл). Органический слой промывали водой, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 50/1 ~ PE/EA/DCM = 1/8/1, об./об./об.) с получением 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2-хлорэтанона в виде желто-коричневого твердого вещества (18,3 г, 52%).

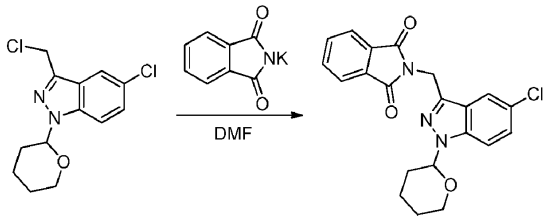


В перемешанную суспензию 1-(2-амино-5-хлорфенил)-2-хлорэтанона (16 г, 78 ммоль, 1,0 экв.) в

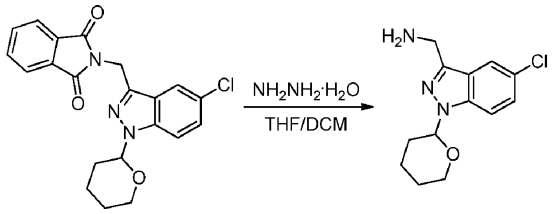
концентрированной соляной кислоте (120 мл) добавляли раствор нитрита натрия (5,9 г, 86 ммоль, 1,1 экв.) в воде (30 мл) при 0°C. Через 1 ч в реакционную смесь добавляли раствор $SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (42,3 г, 187 ммоль, 2,4 экв.) в концентрированной соляной кислоте (60 мл) и перемешивали в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли ледяную воду. Осадок собирали путем фильтрации, промывали водой и сушили с получением сырого 5-хлор-3-(хлорметил)-1H-индазола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки (13,5 г, 86%).



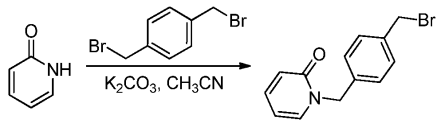
Раствор 5-хлор-3-(хлорметил)-1H-индазола (13,5 г, 67 ммоль, 1,0 экв.), 3,4-дигидро-2H-пирана (11,3 г, 134 ммоль, 2,0 экв.) и моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты (1,27 г, 6,7 ммоль, 0,1 экв.) в THF (300 мл) перемешивали при 70°C в течение 12 ч. После охлаждения до комнатной температуры (~22°C) реакционную смесь смешивали с водой (300 мл) и экстрагировали EA (2×200 мл). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола в виде желтого твердого вещества (16 г, 84%).



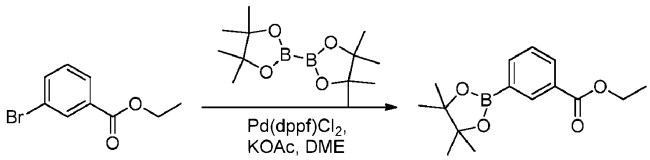
В раствор 5-хлор-3-(хлорметил)-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазола (18 г, 63 ммоль, 1 экв.) в безводном DMF (200 мл) в атмосфере N_2 добавляли фталимид калия (17,5 г, 94 ммоль, 1,5 экв.) и полученную смесь нагревали при 90°C в течение 2 ч. Смесь заливали в воду и экстрагировали DCM (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт промывали EtOH с получением 2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества (15 г, 60%).



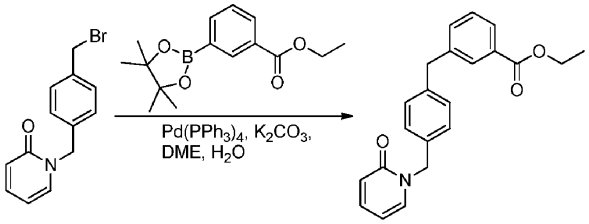
В раствор 2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (15 г, 37,9 ммоль, 1,0 экв.) в THF (300 мл) и DCM (60 мл) добавляли гидразин-гидрат (9,5 г, 189 ммоль, 5 экв.). Белую суспензию перемешивали при 48°C в течение 12 ч и фталил-гидразид удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали в вакууме и сырой материал растворяли в DCM и промывали 1н. раствором NaOH. Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина в виде желтого твердого вещества (9,9 г, 99%).



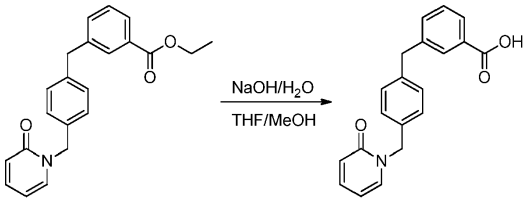
Смесь пиридин-2(1H)-она (6,0 г, 63,1 ммоль, 1,0 экв.), 1,4-бис-(бромметил)бензола (50,0 г, 189,4 ммоль, 3,0 экв.) и карбоната калия (8,7 г, 63,1 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (350 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температрцры в смесь добавляли воду (300 мл). Осадок фильтровали и споласкивали EtOH для извлечения 1,4-бис-(бромметил)бензола; Фильтрат экстрагировали DCM (2×100 мл), экстракты промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (8,5 г, 48%).



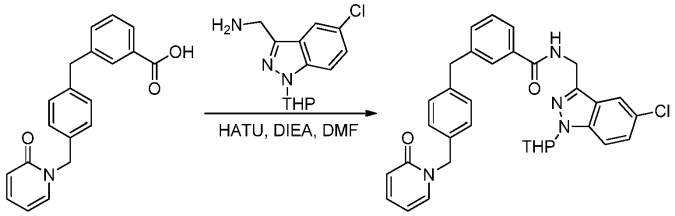
Смесь этил 3-бромбензоата (2,29 г, 10 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (3,05 г, 12 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (732 мг, 1 ммоль, 0,1 экв.), KOAc (2,94 г, 30 ммоль, 3 экв.) в DME (50 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 90°C в течение ночи и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EA = 50/1, об./об.) с получением этил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата в виде желтого масла (2,64 г, 95%).



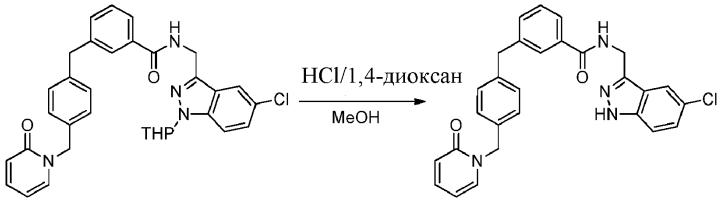
Смесь этил 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензоата (2,64 г, 9,57 ммоль, 1,16 экв.), 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (2,30 г, 8,27 ммоль, 1 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (1,16 г, 1 ммоль, 0,12 экв.), K_2CO_3 (4,14 г, 30 ммоль, 3,6 экв.) в DME/H_2O (60 мл/15 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 90°C в течение ночи и концентрировали. Полученный остаток экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EA=9/1-1/1, об./об.) с получением этил 3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензоата в виде бесцветного масла (3,10 г сырого, колич.).



В раствор этил 3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензоата (3,10 г, сырого, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) и THF (10 мл) добавляли 2н. водный раствор NaOH (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. В полученный остаток добавляли конц. HCl для доведения значения pH до 2. Осадок собирали и сушили с получением 3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (2,64 г, колич.).



Смесь 3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензойной кислоты (320 мг, 1 ммоль, 1 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (320 мг сырого, 1,2 ммоль, 1,2 экв.), HATU (570 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (1 мл) в DMF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь заливали в воду (20 мл). Осадок собирали и очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамида в виде желтого твердого вещества (288 мг, 50%).



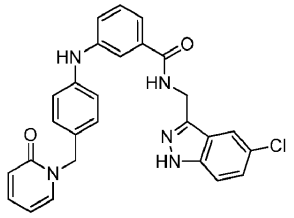
Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамида (100 мг, 0,176 ммоль, 1 экв.) в MeOH (3 мл) и смеси HCl/диоксан (5н., 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Полученный остаток суспендировали в растворе $NaHCO_3$. Осадок собирали и очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 10/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-

1(2H)-ил)метил)бензил)бензамида в виде желтого твердого вещества (60 мг, 70%).

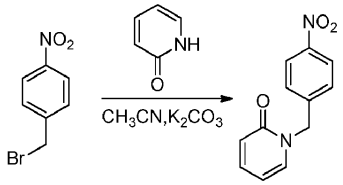
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 483,2, найдено: 483,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.06 (с, 1H), 9.09 (т, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.75-7.67 (м, 3H), 7.52 (д, 1H), 7.42-7.31 (м, 4H), 7.20 (с, 4H), 6.38 (д, 1H), 6.21 (тд, 1H), 5.03 (с, 2H), 4.76 (д, 2H), 3.94 (д, 2H).

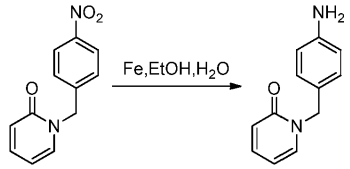
Пример 2. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензамида



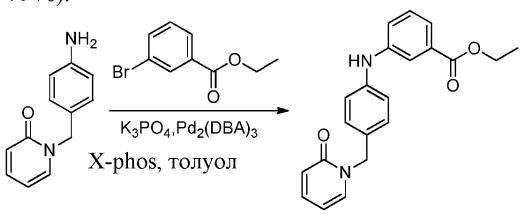
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)фенил)амино)бензамид



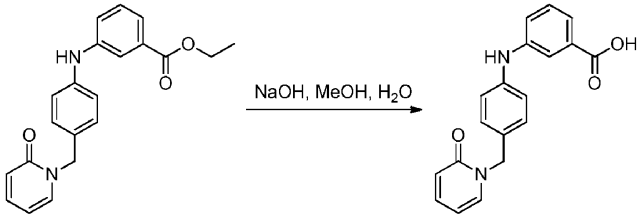
В раствор 1-(бромметил)-4-нитробензола (2,3 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (20 мл) добавляли K_2CO_3 (2,9 г, 21 ммоль, 2,0 экв.) и пиран-2(1H)-он (1,0 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении, смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (от PE/EA = 5/1 до DCM/MeOH = 200/1, об./об.) с получением 1-(4-нитробензил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого твердого вещества (1,9 г, 79%).



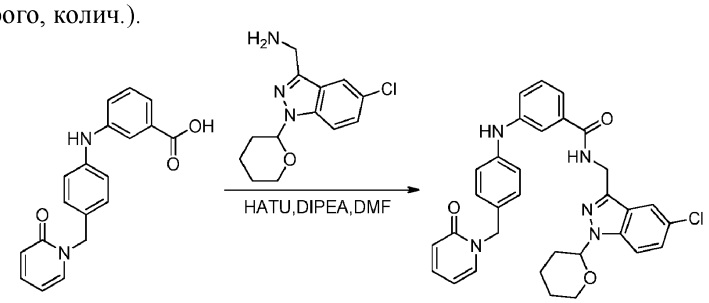
В раствор 1-(4-нитробензил)пиридин-2(1H)-она (1,9 г, 8,3 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) и H_2O (20 мл) добавляли Fe (1,9 г, 33 ммоль, 4,0 экв.). Смесь нагревали до 80°C, затем по каплям добавляли конц. HCl (0,1 мл, 0,8 ммоль, 0,1 экв.). Полученную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь доводили до pH 10 при помощи 15% KOH в EtOH и фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EtOH (2×20 мл). Объединенный фильтрат концентрировали для удаления EtOH, водный остаток экстрагировали EA (6×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH= от 200/1 до 100/1, об./об.) с получением 1-(4-аминобензил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого твердого вещества (1,3 г, 79%).



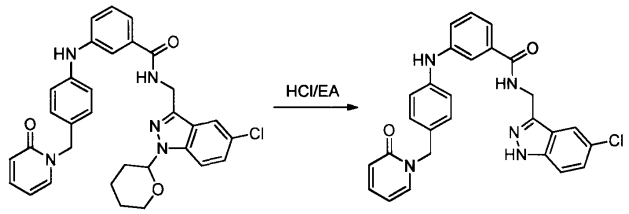
В раствор 1-(4-аминобензил)пиридин-2(1H)-она (500 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли этил 3-бромбензоат (630 мг, 2,7 ммоль, 1,1 экв.), K_3PO_4 (1,06 г, 5 ммоль, 2,0 экв.), $Pd_2(DBA)_3$ (36 мг, 0,0375 ммоль, 0,015 экв.) и X-phos (58 мг, 0,1 ммоль, 0,04 экв.) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 120°C в течение ночи в атмосфере N_2. После охлаждения до 25°C смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 200/1, об./об.) с получением этил 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензоата в виде белого твердого вещества (460 мг, 53%).



В раствор этил 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензоата (460 мг, 1,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4 мл) и H_2O (4 мл) добавляли NaOH (160 мг, 4 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (10 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 2~3. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (450 мг сырого, колич.).



В раствор 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензойной кислоты (200 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (242 мг, 1,88 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (285 мг, 0,75 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (166 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензамида в виде белого твердого вещества (100 мг, 28%).

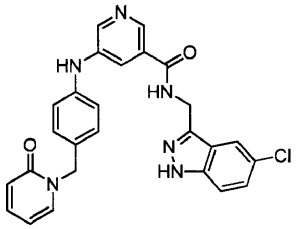


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензамида (100 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/EA (2 мл, 4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором NaHCCb (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензамида в виде белого твердого вещества (40 мг, 47%).

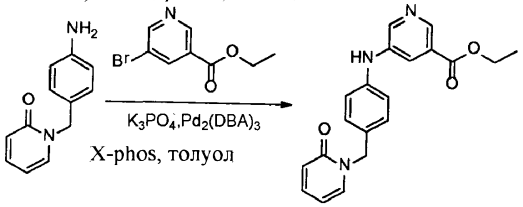
RMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484,2, найдено: 484,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.04 (уш.с, 1H), 9.00-9.05 (м, 1H), 8.36 (с, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.70-7.80 (м, 1H), 7.50-7.60 (м, 2H), 7.10-7.45 (м, 7H), 7.00-7.05 (м, 2H), 6.39 (д, 1H), 6.22 (т, 1H), 4.99 (с, 2H), 4.76 (д, 2H).

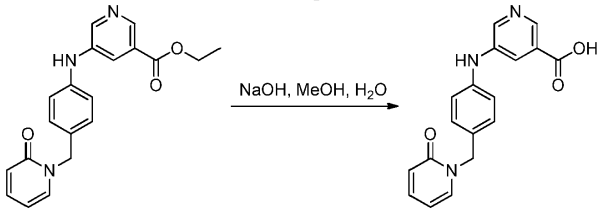
Пример 3. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотинамида



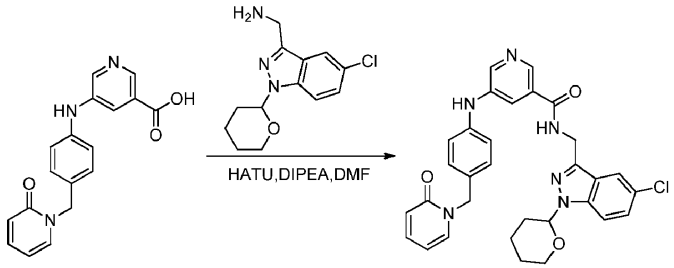
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)фенил)амино)никотинамид



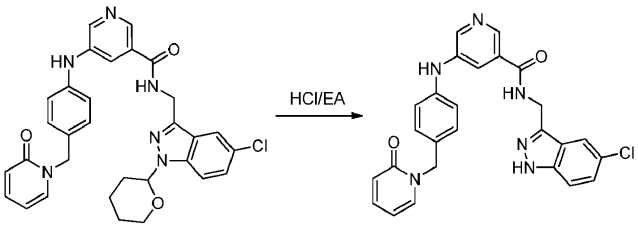
В раствор 1-(4-аминобензил)пиридин-2(1H)-она (500 мг, 2,5 ммоль, 1,0 экв.) в толуоле (15 мл) добавляли этил 5-бромникотинат (633 мг, 2,7 ммоль, 1,1 экв.), K_3PO_4 (1,06 г, 5 ммоль, 2,0 экв.), $Pd_2(DBA)_3$ (36 мг, 0,0375 ммоль, 0,015 экв.) и X-phos (58 мг, 0,1 ммоль, 0,04 экв.) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 120°C в течение ночи в атмосфере N_2. После охлаждения до 25°C смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 200/1, об./об.) с получением этил 5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотината в виде желтого твердого вещества (350 мг, 40%).



В раствор этил 5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотината (350 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (120 мг, 3 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (10 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 2~3. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением 5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (400 мг сырого, колич.).



В раствор 5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотиновой кислоты (400 мг сырого, 1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (387 мг, 3 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (456 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (266 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотинамида в виде белого твердого вещества (300 мг, 53%).

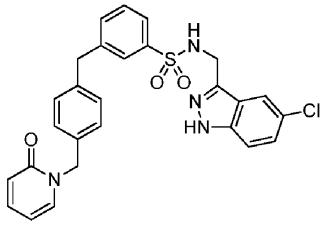


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотинамида (300 мг, 0,53 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/EA (2 мл, 4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток смешивали с водой (10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотинамида в виде белого твердого вещества (30 мг, 12%).

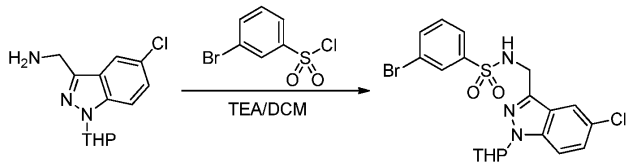
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 485,2, найдено: 485,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 9.20-9.27 (м, 1H), 8.58 (с, 1H), 8.45 (с, 1H), 8.39 (д, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.80-7.84 (м, 1H), 7.78 (д, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.40 (т, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.25 (д, 2H), 7.08 (д, 2H), 6.40 (д, 1H), 6.22 (т, 1H), 5.01 (с, 2H), 4.77 (д, 2H).

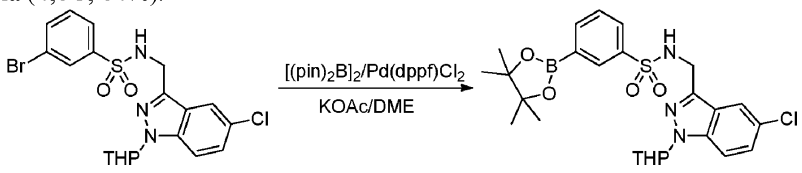
Пример 4. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензолсульфонамида



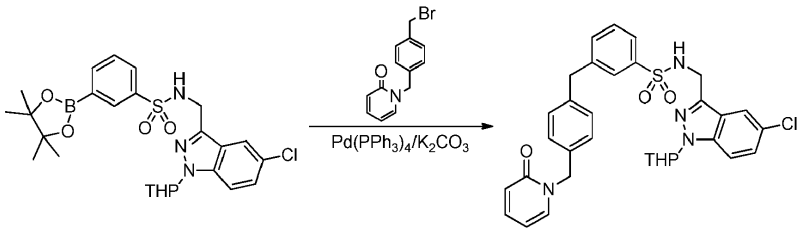
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)бензолсульфонамид



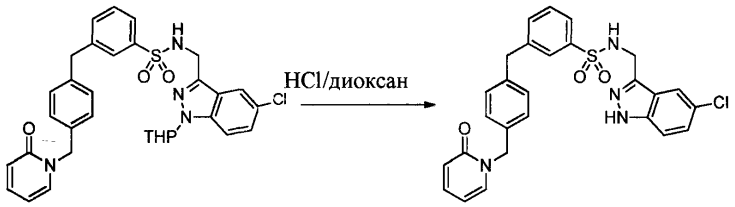
Смесь (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (2,8 г, 10,7 ммоль, 1,0 экв.), 3-бромбензол-1-сульфонилхлорида (3,0 г, 11,7 ммоль, 1,1 экв.) и триэтиламина (3,24 г, 32,1 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 2:1, об./об.) с получением 3-бром-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)бензолсульфонамида в виде желтого масла (4,8 г, 84%).



Смесь 3-бром-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-бензолсульфонамида (500 мг, 1,03 ммоль, 1,1 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (314 мг, 1,24 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (73 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.) и KOAc (304 мг, 3,1 ммоль, 3,0 экв.) в 1,2-диметоксиэтане (20 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Затем смесь концентрировали. Полученный остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 2/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида в виде желтого масла (500 мг, 97%).



Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензолсульфонамида (800 мг, 1,5 ммоль, 1,2 экв.), 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (350 мг, 1,26 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (95 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.) и K_3PO_4 (801 мг, 3,78 ммоль, 3,0 экв.) в DMF/H_2O (20 мл/2 мл) перемешивали при 110°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Затем смесь концентрировали. Полученный остаток разбавляли EtOAc (50 мл), промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензолсульфонамида в виде желтого твердого вещества (360 мг, 47%).

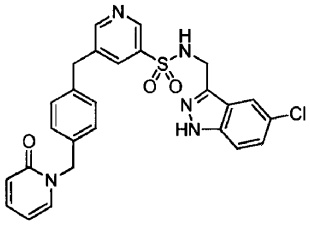


N-((5-Хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензолсульфонамид (360 мг, 0,6 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в смеси HCl/1,4-диоксан (2 M, 20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензолсульфонамида в виде желтого твердого вещества (27,8 мг, 9%).

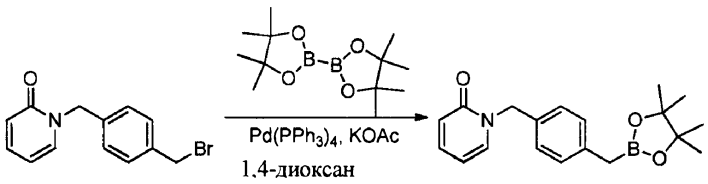
LCMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 519,1, найдено: 518,8.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 7.68-7.57 (м, 3H), 7.54-7.48 (м, 1H), 7.39 (д, 1H), 7.34-7.22 (м, 5H), 7.14 (д, 1H), 6.57 (д, 1H), 6.37 (дт, 1H), 5.16 (с, 2H), 4.40 (с, 2H), 3.91 (д, 1H).

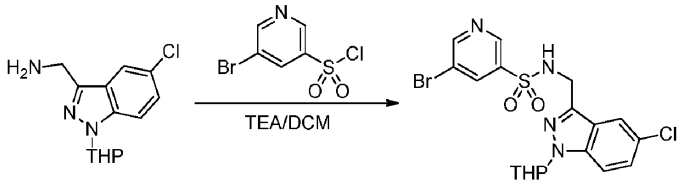
Пример 5. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-сульфонамида



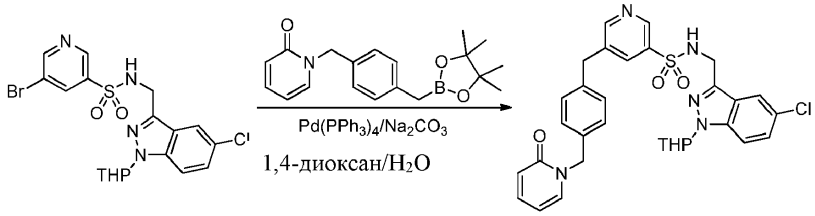
***N*-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)пиридин-3-сульфонамид**



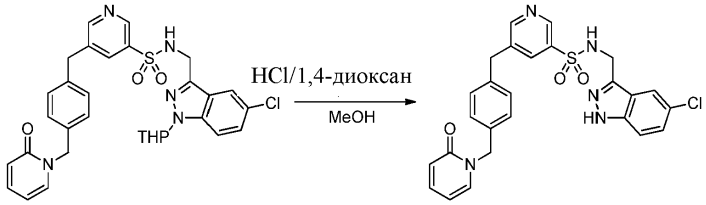
Ацетат калия (1,9 г, 19,4 ммоль, 3,0 экв.), бис-(пинаколато)дибор (1,98 г, 7,76 ммоль, 1,2 экв.) и тетракис-(трифенилфосфин)палладий (374 мг, 0,323 ммоль, 0,05 экв.) добавляли в раствор 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (1,8 г, 6,47 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (120 мл) и смесь нагревали при 80°C в течение 3 ч и оставляли охлаждаться. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 3/1, затем DCM/MeOH = 15/1, об./об.) с получением 1-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (1,0 г, 47%).



Смесь 5-бромпиридин-3-сульфонилхлорида (257 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (310 мг, 12 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (1 мл) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EA/DCM=1/2/1, об./об./об.) с получением 5-бром-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида в виде белого твердого вещества (451 мг, 92%).



Смесь 5-бром-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (99 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она (85 мг, 0,26 ммоль, 1,3 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (27 мг, 0,023 ммоль, 0,115 экв.), Na_2CO_3 (106 мг, 1 ммоль, 5 экв.) в смеси 1,4-диоксан/H_2O (5 мл/0,5 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 90°C в течение ночи и затем концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 12/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-сульфонамида в виде белого твердого вещества (92 мг, 74%).

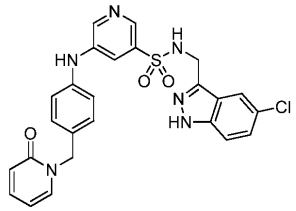


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-сульфонамида (92 мг, 0,15 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) и смеси HCl/диоксан (5н., 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Полученный остаток суспендировали в растворе $NaHCO_3$. Осадок собирали и очидали препаративной TLC (DCM/MeOH = 12/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-сульфонамида в виде белого порошка (50 мг, 63%).

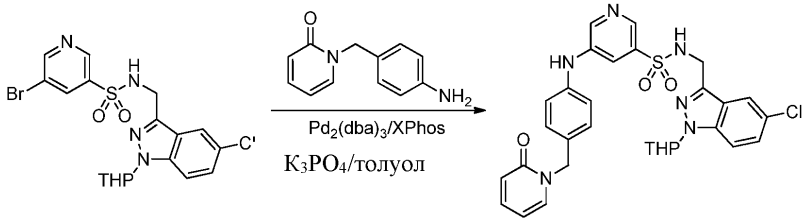
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 520,1, найдено: 520,1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD-d_6, 300 МГц) δ 8.56 (д, 1H), 8.34 (д, 1H), 7.70-7.65 (м, 3H), 7.56-7.50 (м, 1H), 7.38 (д, 1H), 7.31-7.25 (м, 3H), 7.14 (с, 1H), 7.12 (с, 1H), 6.57 (д, 1H), 6.39 (т, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.51 (с, 2H), 3.88 (с, 2H).

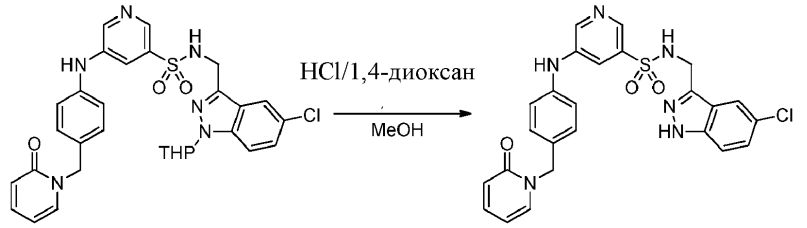
Пример 6. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамида



N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамид



Смесь 5-бром-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)пиридин-3-сульфонамида (243 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-аминобензил)пиридин-2(1H)-она (121 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (50 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.), K_3PO_4 (318 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.) в толуоле (5 мл) в атмосфере N_2 нагревали с обратным холодильником в течение ночи и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали. Полученный остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 12/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамида в виде светло-желтого твердого вещества (72 мг, 23%).

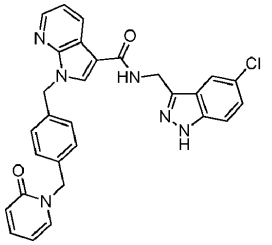


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамида (72 мг, 0,12 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) и смеси HCl/диоксан (5н., 1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Полученный остаток растирали с Et_2O (5 мл) и DCM (10 мл) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамида HCl соли в виде желтого порошка (60 мг, 90%).

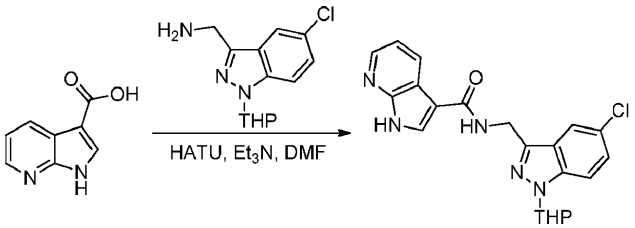
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 521,1, найдено: 520,8.

^{1}H ЯМР (CD_3OD-d_6, 300 МГц) δ 8.13 (д, 2H), 7.93 (дд, 1H), 7.84-7.83 (м, 1H), 7.74-7.69 (м, 2H), 7.45-7.41 (м, 3H), 7.33-7.30 (м, 1H), 7.17-7.14 (м, 2H), 6.75 (д, 1H), 6.64 (тд, 1H), 5.30 (с, 2H), 4.64 (с, 2H).

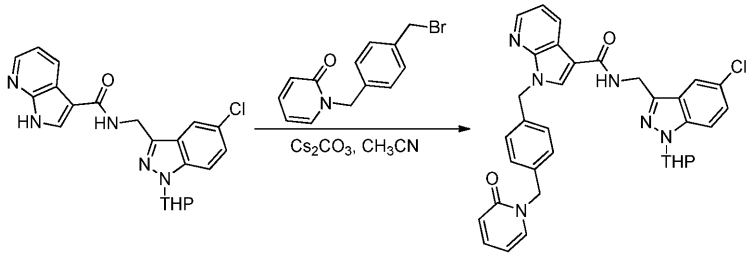
Пример 7. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида



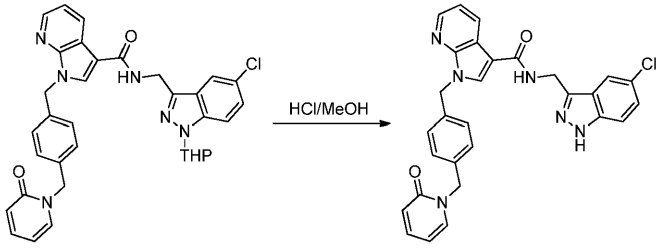
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид



В раствор 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоновой кислоты (162 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HATU (570 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (0,3 мл, 2,0 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (265 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем смешивали с водой и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (380 мг, 92%).



Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (380 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (258 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (1,05 г, 1,8 ммоль, 2,0 экв.) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь заливали в воду и экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией (обращенная фаза, 30-95% CH_3CN в воде) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (130 мг, 21%).

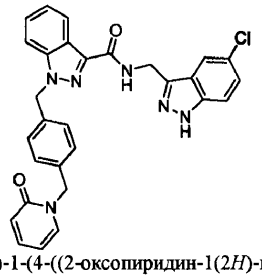


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида (130 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли концентрированную HCl (0,5 мл, 6 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток нейтрализовали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, осадок собирали путем фильтрации, затем очищали препаративной TLC (5% MeOH в DCM) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества.

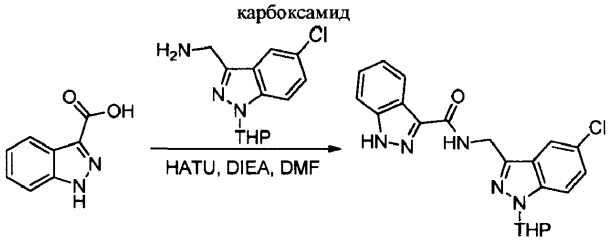
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 523,0, найдено: 522,8.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.03 (с, 1H), 8.69-8.65 (т, 1H), 8.52-8.50 (д, 1H), 8.33-8.31 (д, 1H), 8.24 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.73-7.70 (д, 1H), 7.537.50 (д, 1H), 7.31-7.21 (м, 7H), 6.38-6.35 (д, 1H), 6.20-6.18 (т, 1H), 5.46 (с, 2H), 5.02 (с, 2H), 4.77-4.75 (д, 2H).

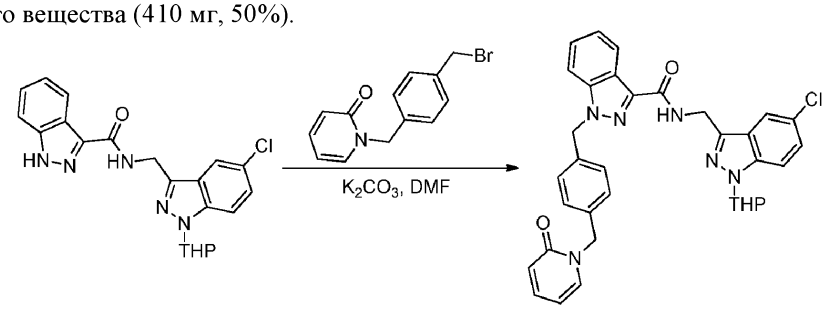
Пример 8. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индазол-3-карбоксамида



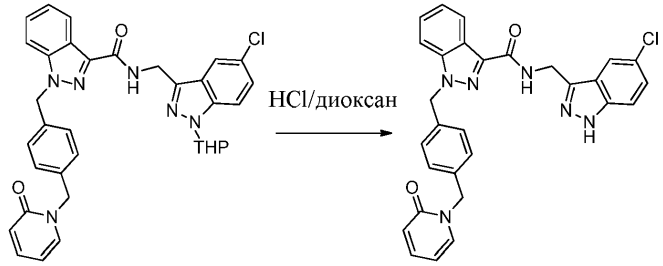
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)-1H-индазол-3-карбоксамид



В раствор 1H-индазол-3-карбоновой кислоты (324 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли HATU (1,14 г, 3,0 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (768 мг, 6,0 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (584 мг, 2,2 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь заливали в воду и экстрагировали EtOAc (2×50 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (410 мг, 50%).



Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамида (410 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (278 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (276 мг, 2,0 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 90°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь заливали в воду. Осадок собирали и сушили с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индазол-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (405 мг, 67%).

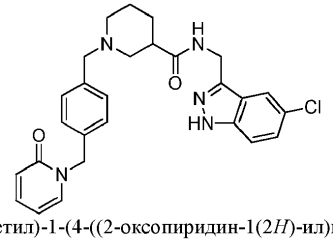


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индазол-3-карбоксамида (405 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) в смеси HCl/1,4-диоксан (~2 M, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и полученный остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индазол-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества.

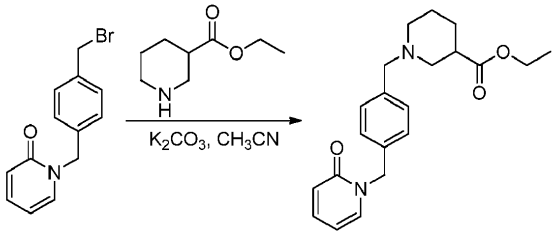
LCMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 523,1, найдено: 522,8.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8.26 (д, 1H), 7.96 (с, 1H), 7.61 (д, 1H), 7.56-7.46 (м, 3H), 7.40 (т, 1H), 7.35-7.25 (м, 2H), 7.22 (с, 4H), 6.54 (д, 1H), 6.35 (т, 1H), 5.67 (с, 2H), 5.13 (с, 2H), 4.96 (с, 2H).

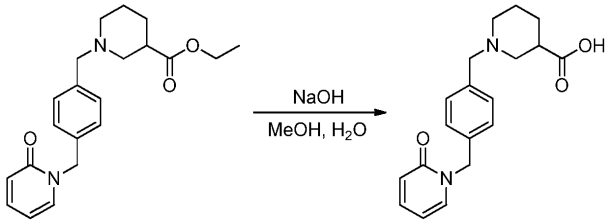
Пример 9. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамида



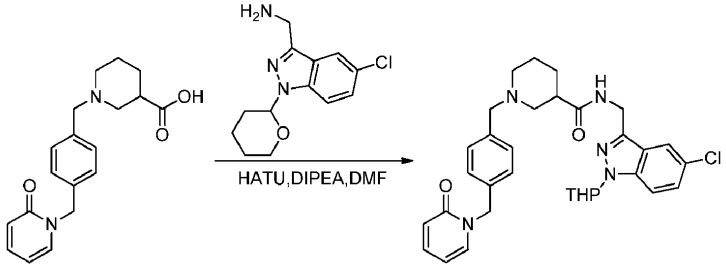
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамид



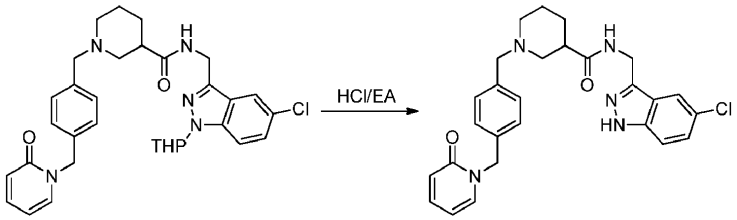
В раствор 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (100 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (149 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв.) и этил пиперидин-3-карбоксилат (113 мг, 0,72 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение ночи и затем концентрировали. Полученный остаток смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением этил 1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-пиперидин-3-карбоксилата в виде бесцветного масла (100 мг, 79%).



В раствор этил 1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксилата (100 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли NaOH (34 мг, 0,85 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (10 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 2~3. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (200 мг сырого, колич.).



В раствор 1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (200 мг сырого, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (108 мг, 0,84 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (128 мг, 0,34 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (82 мг, 0,31 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 43%).

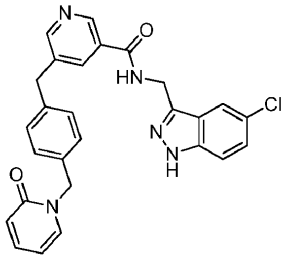


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамида (70 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мд) добавляли HCl/EA (2 мл, 4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-пиперидин-3-карбоксамида в виде грязно-белого твердого вещества (30 мг, 51%).

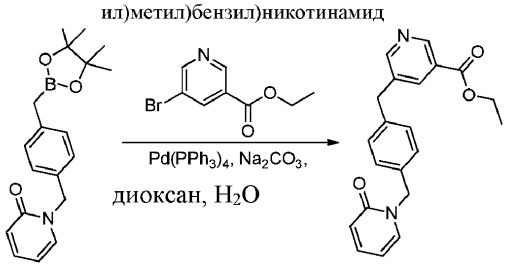
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 490,2, найдено: 489,9.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.07 (уш.с, 1H), 8.40-8.50 (м, 1H), 7.70-7.80 (м, 2H), 7.51 (д, 1H), 7.38-7.45 (м, 1H), 7.30-7.35 (м, 1H), 7.10-7.28 (м, 4H), 6.41 (д, 1H), 6.20-6.30 (м, 1H), 5.05 (с, 2H), 4.52 (д, 2H), 3.40-3.45 (м, 2H), 2.60-2.72 (м, 2H), 2.30-2.40 (м, 1H), 2.00-2.10 (м, 1H), 1.80-1.95 (м, 1H), 1.50-1.70 (м, 2H), 1.30-1.48 (м, 2H).

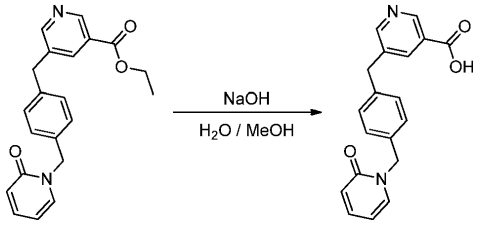
Пример 10. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



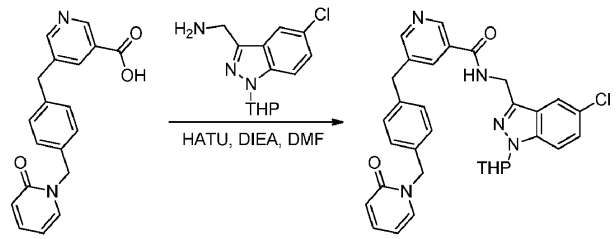
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)никотинамид



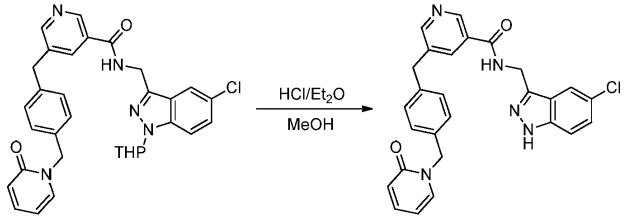
Смесь 1-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она (200 мг, 0,615 ммоль, 1,0 экв.), этил 5-бромникотината (170 мг, 0,738 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (71 мг, 0,061 ммоль, 0,1 экв.), Na_2CO_3 (196 мг, 1,84 ммоль, 3,0 экв.) в смеси диоксан/H_2O (20 мл/2 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 95°C в течение ночи и концентрировали. Остаток экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (MeCN/H_2O = 30-95%, об./об.) с получением этил 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината в виде бесцветного масла (71 мг, 33%).



В раствор этил 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината (71 мг, 0,204 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (82 мг, 2,04 ммоль, 10 экв.) в воде (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органические растворители выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до достижения pH 5, затем экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (63 мг, 96%).



Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (63 мг, 0,196 ммоль, 1 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (63 мг, 0,236 ммоль, 1,2 экв.), HATU (82 мг, 0,216 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (51 мг, 0,393 ммоль, 2 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь заливали в воду (20 мл) и насыщенный $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали EA (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого масла (72 мг, 64%).

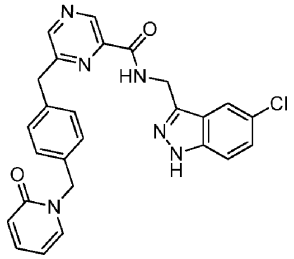


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (70 мг, 0,123 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) и HCl/Et_2O (3н., 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток собирали и сушили с получением соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (58 мг, 90%).

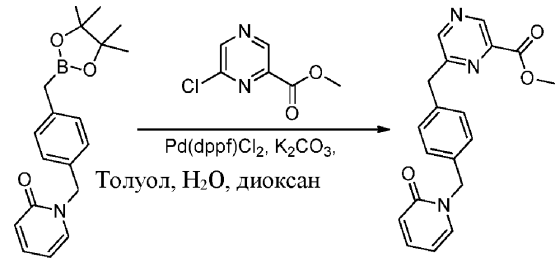
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484,2, найдено: 484,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.09 (с, 1H), 9.28 (т, 1H), 8.85 (д, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.89 (д, 1H), 7.73 (к, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.41-7.31 (м, 2H), 7.24-7.19 (м, 4H), 6.39 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 4.77 (д, 2H), 3.98 (с, 2H).

Пример 11. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиразин-2-карбоксамида



N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)пиразин-2-карбоксамид



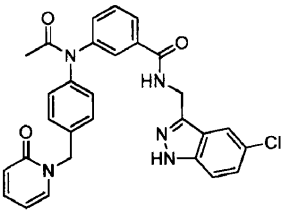
Смесь 1-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она (339 мг, 1,05 ммоль, 3,0 экв.), метил 6-хлорпиразин-2-карбоксилата (150 мг, 0,87 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (71 мг, 0,061 ммоль, 0,1 экв.), K_2CO_3 (240 мг, 1,74 ммоль, 2,0 экв.) в смеси толуол/диоксан/H_2O (10 мл/1 мл/1 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 100°C в течение 5 ч и затем концентрировали. Остаток экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC с получением метил 6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиразин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (100 мг, 34%).

N-((5-Хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиразин-2-карбоксамид (соль HCl, 17,8 мг) получали из метил 6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиразин-2-карбоксилата, как описано для N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида.

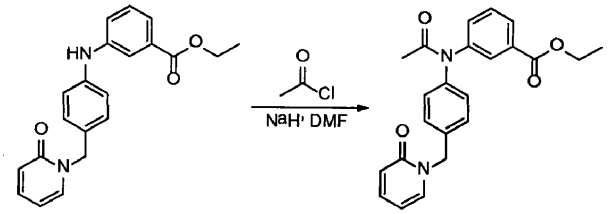
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484,94, найдено: 485,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.40 (т, 1H), 9.03 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 7.72 (дд, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.39 (т, 1H), 7.36-7.22 (м, 4H), 7.20 (д, 2H), 6.38 (д, 1H), 6.22-6.19 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 4.83 (д, 2H), 4.19 (с, 2H).

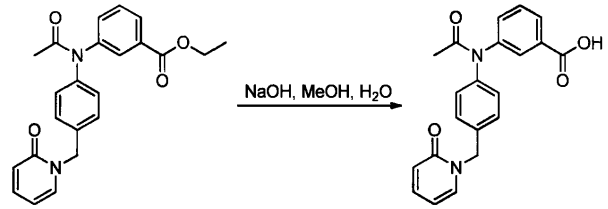
Пример 12. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензамида



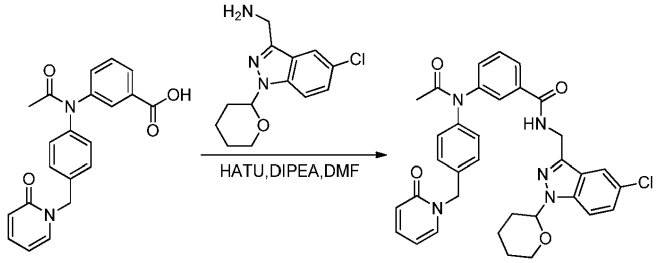
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-3-(*N*-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензамид



В раствор этил 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензоата (230 мг, 0,66 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли NaH (79 мг, 60% в масле, 1,98 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем в смесь добавляли ацетилхлорид (518 мг, 6,6 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь заливали в ледяную воду (10 мл), экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении с получением этил 3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)-ацетамидо)бензоата в виде желтого твердого вещества (150 мг сырого, 58%).

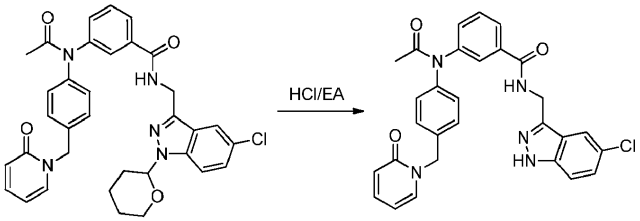


В раствор этил 3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензоата (150 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли NaOH (46 мг, 1,15 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (10 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 3~4. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)-ацетамидо)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества (300 мг сырого, колич.).



В раствор 3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензойной кислоты (300 мг, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (147 мг, 1,14 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (173 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (111 мг, 0,42 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым

раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензамида в виде белого твердого вещества (100 мг, 43%).

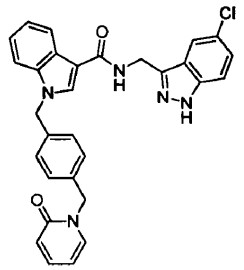


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензамида (100 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/EA (2 мл, 4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 83%).

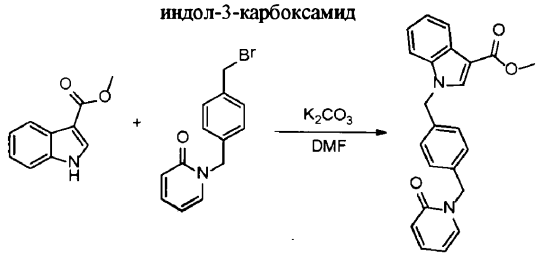
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 526,2, найдено: 526,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.06 (уш.с, 1H), 9.10-9.20 (м, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.75-7.85 (м, 3H), 7.20-7.60 (м, 9 H), 6.40 (д, 1H), 6.20-6.30 (м, 1H), 5.08 (с, 2H), 4.76 (д, 2H), 1.92 (с, 3H).

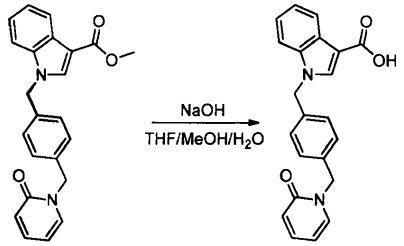
Пример 13. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоксамида



***N*-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)-1*H*-индол-3-карбоксамид**

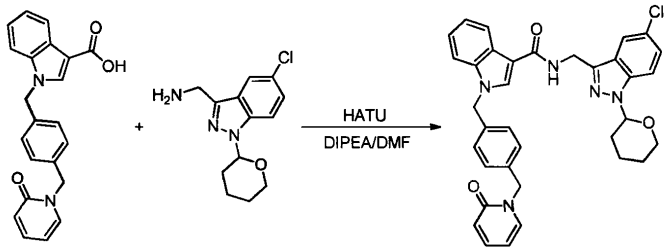


Смесь метил 1H-индол-3-карбоксилата (263,5 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (417,5 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (840 мг, 6 ммоль, 4 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 130°C в течение ночи. Смесь смешивали с водой и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (306 мг, 54,8%).

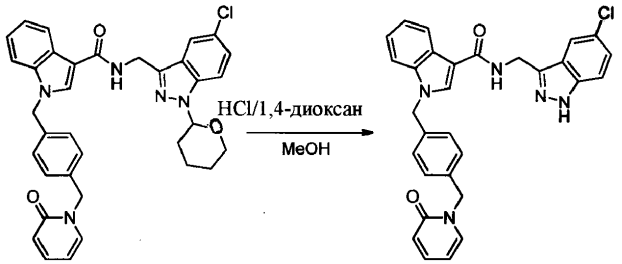


В раствор метил 1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоксилата (306 мг, 0,82 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл) добавляли водный раствор NaOH (4н., 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органические растворители выпаривали. Полученный остаток подкисляли до pH 5 с помощью HCl и экстрагировали DCM (5×20 мл). Объединенные

органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (290 мг, 98,6%).



Смесь 1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоновой кислоты (72 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (64 мг, 0,24 ммоль, 1,2 экв.), HATU (115 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (0,8 мл) в DMF (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь смешивали с водой и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 15/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (50 мг, 41%).

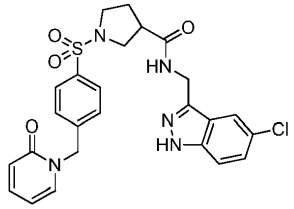


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоксамида (50 мг, 0,083 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) и смеси HCl/диоксан (5н., 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток суспендировали в растворе $NaHCO_3$ и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 15/1, об./об.) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоксамида в виде белого порошка (27 мг, 62,6%).

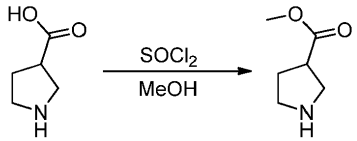
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 522,2, найдено: 521,9.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.20-8.18 (м, 1H), 7.95-7.94 (м, 2H), 7.65 (дд, 1H), 7.54-7.49 (м, 2H), 7.40-7.34 (м, 2H), 7.27-7.25 (м, 2H), 7.23-7.18 (м, 4H), 6.56 (д, 1H), 6.380 (т, 1H), 5.42 (с, 2H), 5.16 (с, 2H), 4.94 (с, 2H).

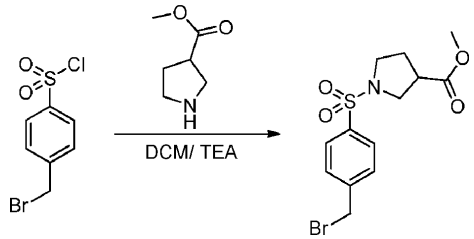
Пример 14. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксамида



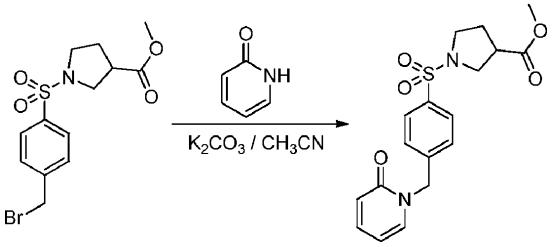
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-1-((4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксамида



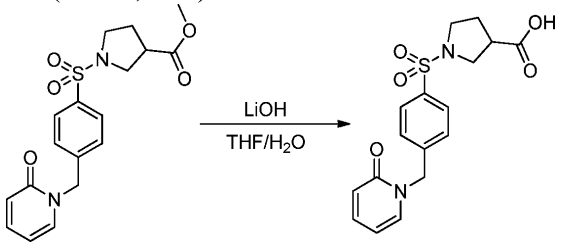
В раствор $SOCl_2$ (8,2 г, 70 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (80 мл) при 0°C добавляли пирролидин-3-карбоновую кислоту (4 г, 35 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение ночи и затем концентрировали с получением метил пирролидин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (4,4 г, колич.).



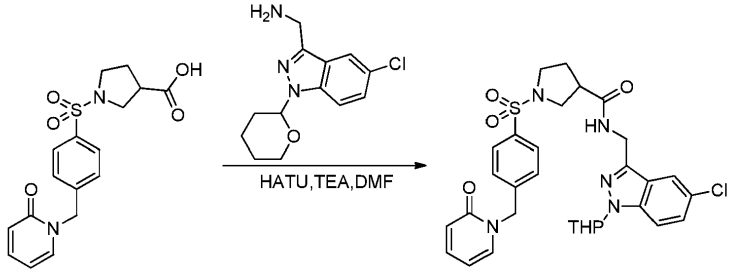
В раствор 4-(бромметил)бензол-1-сульфонилхлорида (1,15 г, 4,26 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (20 мл) добавляли TEA (1,17 г, 11,6 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C, затем добавляли метил пирролидин-3-карбоксилат (0,5 г, 3,88 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Смесь заливали в воду (20 мл) и экстрагировали EA (3×15 мл). Органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = от 8/1 до 4/1, об./об.) с получением метил 1-((4-(бромметил)фенил)-сульфонил)пирролидин-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (300 мг, 21%).



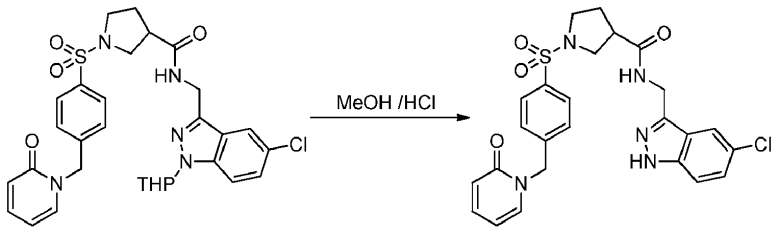
В раствор метил 1-((4-(бромметил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксилата (210 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (241 мг, 1,75 ммоль, 3,0 экв.) и пиридин-2(1H)-он (55 мг, 0,58 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь заливали в воду (20 мл) и экстрагировали EA (3×15 мл). Органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 100/2, об./об.) с получением метил 1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (160 мг, 73%).



В раствор метил 1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксилата (180 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в THF/H_2O (6 мл/2 мл) добавляли LiOH (200 мг, 4,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали с получением 1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (173 мг, колич.).



В раствор 1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (173 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли TEA (150 мг, 1,5 ммоль, 3,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (132 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (285 мг, 0,75 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь смешивали с водой и экстрагировали EA. Экстракт EA сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (60 мг, 20%).

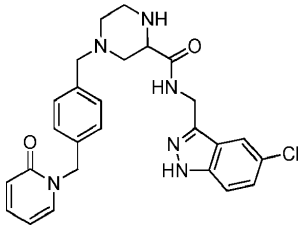


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксамида (60 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) добавляли HCl/MeOH (3 мл, 12 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (20 мг, 40%).

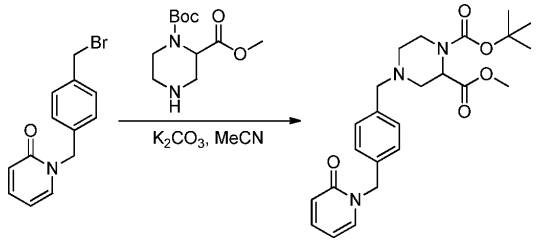
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 526,01, найдено: 526,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 8.50-8.51 (м, 1H), 7.81-7.84 (м, 2H), 7.73-7.76 (м, 2H), 7.54-7.46 (м, 4H), 7.34-7.37 (м, 1H), 6.56-6.60 (д, 1H), 6.39-6.44 (т, 1H), 5.29 (с, 2H), 4.62-4.85 (м, 2H), 3.50-3.56 (м, 1H), 3.31-3.33 (м, 3H), 2.84-2.89 (м, 1H), 1.92-1.96 (м, 2H).

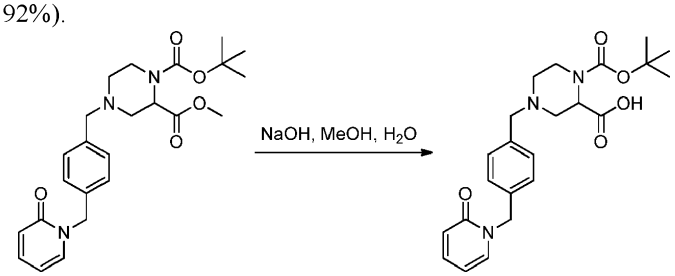
Пример 15. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-2-карбоксамида



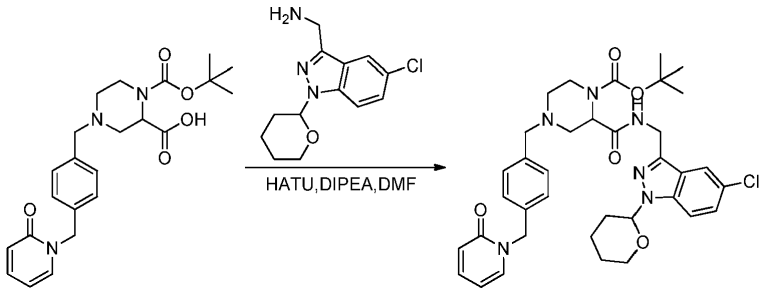
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)пиперазин-2-карбоксамида



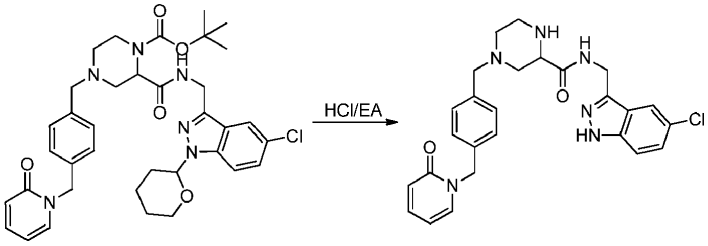
В раствор 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (600 мг, 2,15 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (5 мл) добавляли K_2CO_3 (0,89 г, 6,45 ммоль, 3,0 экв.) и 1-трет-бутил 2-метил пиперазин-1,2-дикарбоксилат (1,05 г, 4,32 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали при 80°C в течение ночи и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) или экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 1-трет-бутил 2-метил-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата в виде белого твердого вещества (870 мг, 92%).



В раствор 1-трет-бутил 2-метил-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-1,2-дикарбоксилата (150 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (41 мг, 1,02 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (10 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 5-6. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-2-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (300 мг сырого, колич.).



В раствор 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-2-карбоновой кислоты (300 мг сырого, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (132 мг, 1,02 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (155 мг, 0,41 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (99 мг, 0,37 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали флэш-хроматографией с получением трет-бутил 2-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-пиперазин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества (100 мг, 43%).

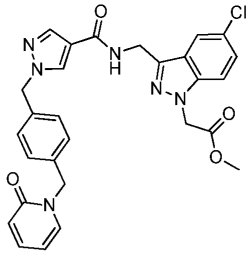


В раствор трет-бутил 2-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-1-карбоксилата (100 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/EA (2 мл, 4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл), нейтрализовали насыщеннм раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (20 мг, 27%).

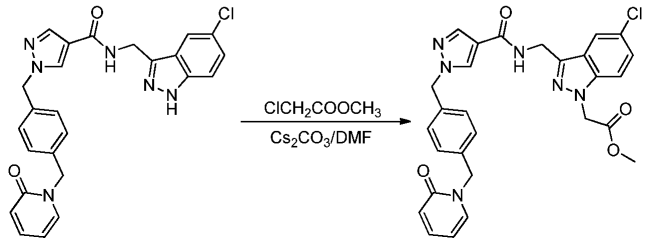
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 491,2, найдено: 491,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.02 (уш.с, 1H), 8.30-8.40 (м, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.77 (д, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.40-7.48 (м, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.10-7.30 (м, 4H), 6.41 (д, 1H), 6.23 (т, 1H), 5.06 (с, 2H), 4.50-4.60 (м, 2H), 3.30-3.45 (м, 4H), 3.20-3.25 (м, 1H), 2.70-2.85 (м, 1H), 2.55-2.68 (м, 2H), 1.90-2.00 (м, 2H).

Пример 16. Получение метил 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата



метил 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1*H*-индазол-1-ил)ацетата

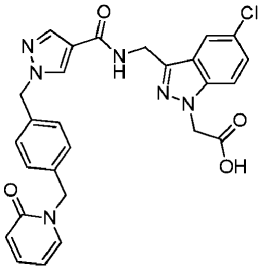


Смесь N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамида (94 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.), метил 2-хлорацетата (62 мг, 0,57 ммоль, 2,9 экв.) и Cs_2CO_3 (327 мг, 1 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь заливали в воду, осадок собирали с помощью пипетки и очищали препаративной TLC (DCM:MeOH = 20:1, об./об.) с получением метил 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата в виде белого порошка (56 мг, колич.).

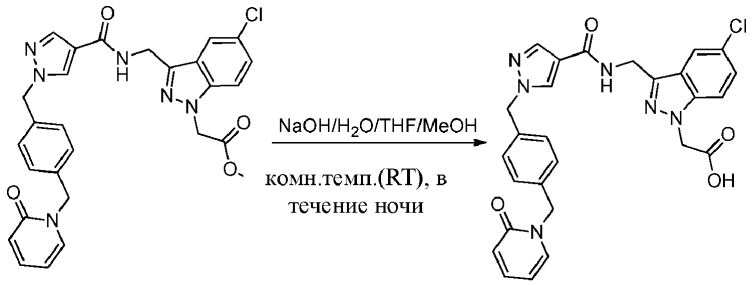
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 545,2, найдено: 545,2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.15 (с, 1H), 7.95 (с, 1H), 7.88 (д, 1H), 7.70 (дд, 1H), 7.56-7.54 (м, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.40 (дд, 1H), 7.32 (д, 2H), 7.27 (д, 2H), 6.58 (д, 1H), 6.40 (тд, 1H), 5.36 (с, 2H), 5.27 (с, 2H), 5.20 (с, 2H), 4.84 (с, 2H), 3.77 (с, 3H).

Пример 17. Получение 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты



2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1*H*-индазол-1-ил)уксусная кислота

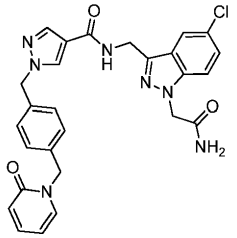


Смесь метил 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (230 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) и NaOH (34 мг, 0,85 ммоль, 2,0 экв.) в H_2O (1,5 мл), THF (1,5 мл) и MeOH (1,5 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Смесь нейтрализовали 1н. HCl и осадок собирали с помощью пипетки с получением 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества (160 мг, 72%).

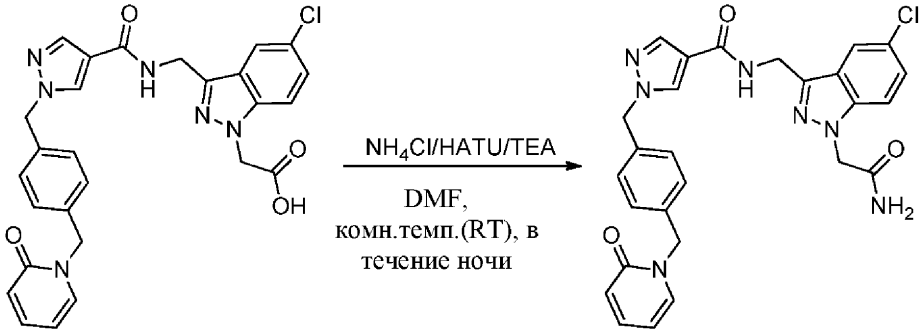
LCMS ($M-H^+$) m/z: вычислено: 529,14, найдено: 528,8.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.12 (уш.с, 1H), 8.75 (т, 1H), 8.27 (с, 1H), 7.90 (с, 2H), 7.73 (дд, 1H), 7.65 (д, 1H), 7.41-7.37 (м, 2H), 7.26-7.19 (м, 4H), 6.38 (д, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.29 (с, 2H), 5.23 (с, 2H), 5.05 (с, 2H), 4.66 (д, 2H).

Пример 18. Получение N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамида



N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)-1*H*-пиразол-4-карбоксамида

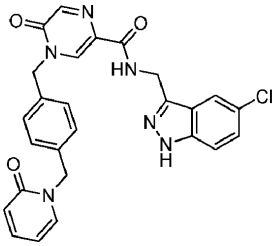


Смесь 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)-метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (80 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.), HATU (86 мг, 0,23 ммоль, 1,5 экв.), триэтиламина (75 мг, 0,75 ммоль, 5,0 экв.) и NH_4Cl (16 мг, 0,30 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Смесь заливали в воду и осадок собирали с помощью пипетки, и очищали препаративной HPLC с получением N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамида в виде белого порошка (5,4 мг, 7%).

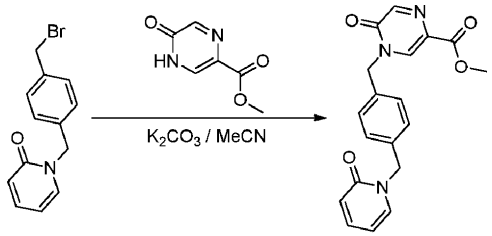
LCMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 530,17, найдено: 530,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 8.72 (т, 1H), 8.27 (с, 1H), 7.89 (с, 1H), 7.88 (д, 1H), 7.74 (дд, 1H), 7.61-7.58 (м, 2H), 7.43-7.35 (м, 2H), 7.29-7.19 (м, 4H), 6.38 (д, 2H), 6.21 (тд, 1H), 5.29 (с, 2H), 5.05 (с, 2H), 5.01 (с, 2H), 4.66 (д, 2H).

Пример 19. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамидо

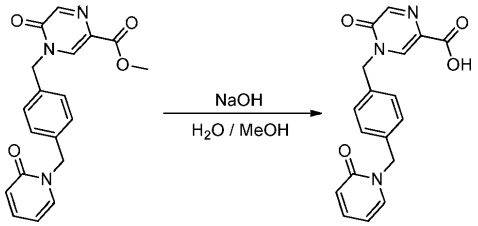


N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамидо

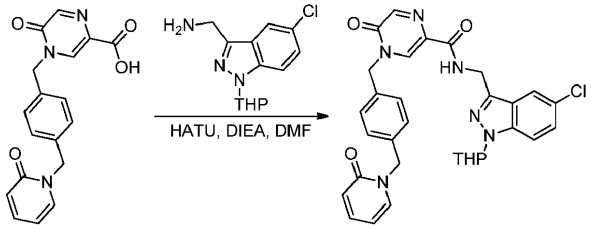


Смесь 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (200 мг, 0,719 ммоль, 1,0 экв.), метил 5-оксо-4,5-дигидропиразин-2-карбоксилата (133 мг, 0,863 ммоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (198 мг, 1,43 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (5 мл) перемешивали при 85°C в атмосфере N_2 в течение ночи и концентрировали, остаток смеши-

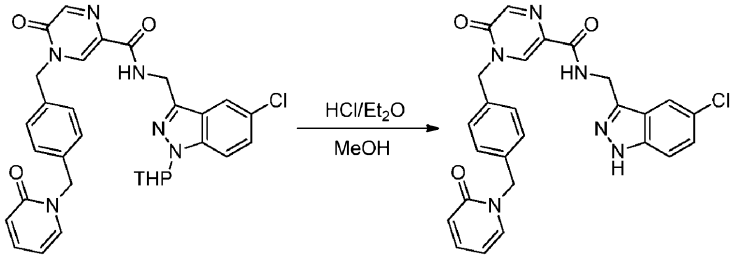
вали с водой (20 мл), экстрагировали EA (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = 30-95%, об./об.) с получением метил 5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (169 мг, 66%).



В раствор метил 5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксилата (160 мг, 0,455 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) по каплям добавляли раствор NaOH (182 мг, 4,55 ммоль, 10,0 экв.) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органические растворители выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до достижения pH 3; осадок собирали и сушили с получением 5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоновой кислоты (126 мг, 82%).



Смесь 5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоновой кислоты (120 мг, 0,356 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (94 мг, 0,356 ммоль, 1,0 экв.), HATU (149 мг, 0,391 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (92 мг, 0,712 ммоль, 2 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь заливали в водный насыщенный раствор $NaHCO_3$ (30 мл), экстрагировали EA (2×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме. Осадок очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (116 мг, 55%).

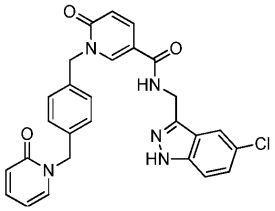


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамида (110 мг, 0,188 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) и HCl/Et_2O (3н., 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали и сушили с получением соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамида в виде белого твердого вещества (23 мг, 22%).

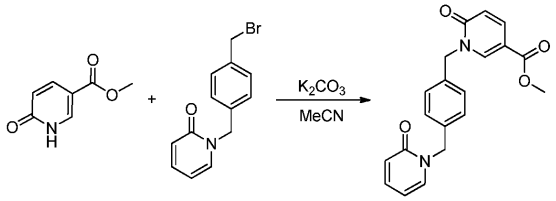
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501.2, найдено: 501.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.02 (с, 1H), 9.01-8.99 (м, 1H), 8.51 (с, 1H), 8.01-7.99 (м, 2H), 7.76-7.74 (м, 1H), 7.53-7.49 (м, 1H), 7.47-7.23 (м, 6 H), 6.38 (д, 1H), 6.31 (т, 1H), 5.14 (с, 2H), 5.05 (с, 2H), 4.73 (д, 2H).

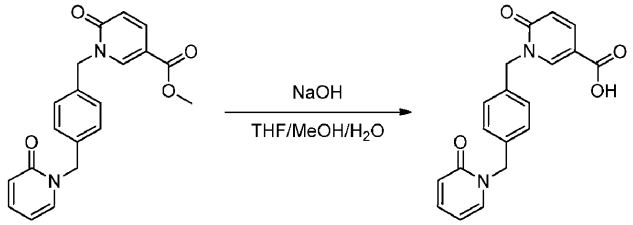
Пример 20. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



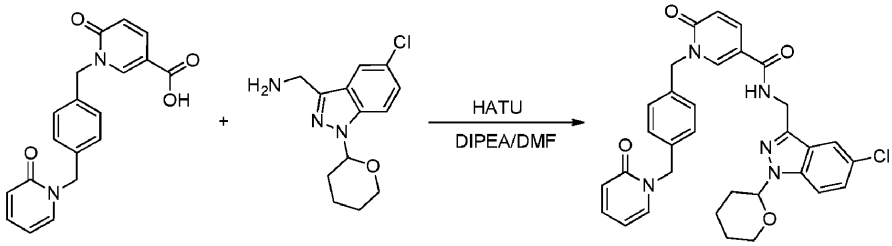
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



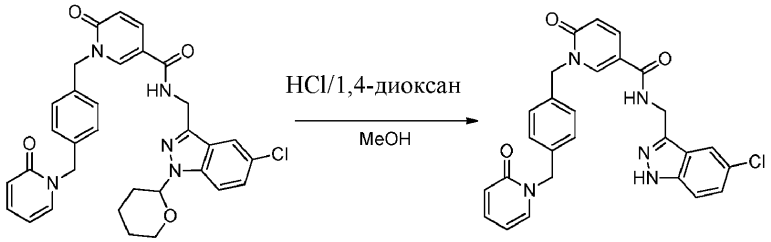
Смесь метил 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (115 мг, 0,75 ммоль, 1,05 экв.), 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (198 мг, 0,71 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (220 мг, 1,6 ммоль, 2,2 экв.) в MeCN (5 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата в виде белого твердого вещества (214 мг, 85,9%).



В раствор метил 6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (214 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и THF (10 мл) добавляли 2н. водный раствор NaOH (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органические растворители выпаривали. Остаток доводили до pH 2 с помощью HCl и фильтровали. Твердое вещество собирали с получением 6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (200 мг, 97,6%).



Смесь 6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (85 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (80 мг, 0,30 ммоль, 1,2 экв.), HATU (124 мг, 0,32 ммоль, 1,3 экв.) и DIPEA (1 мл) в DMF (4 мл) перемешивали при 55°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (115 мг, 78,2%).



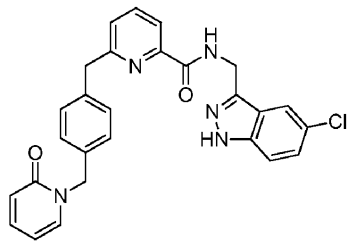
Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (115 мг, 0,197 ммоль, 1 экв.)

в MeOH (3 мл) и смеси HCl/диоксан (5н., 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем разбавляли DCM (10 мл). Смесь фильтровали и твердое вещество промывали DCM с получением соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (84 мг, 79,5%).

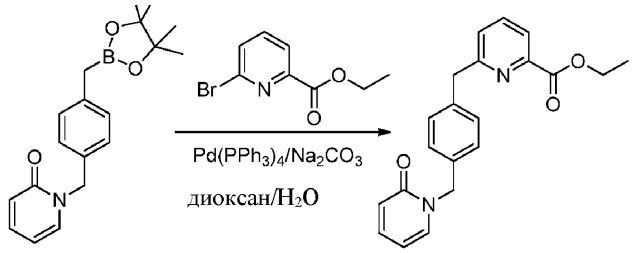
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 500,1, найдено: 500,2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8.42-8.40 (м, 1H), 8.00-7.94 (м, 2H), 7.87-7.86 (м, 1H), 7.84-7.78 (м, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.40-7.31 (м, 5H), 6.83 (д, 1H), 6.75 (тд, 1H), 6.57 (д, 1H), 5.33 (с, 2H), 5.22 (с, 2H), 4.87 (с, 2H).

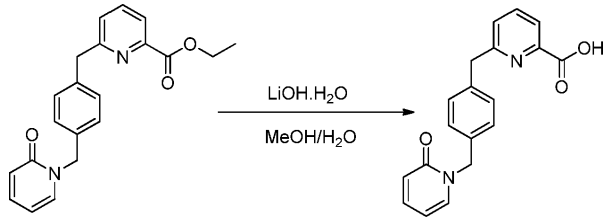
Пример 21. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамида



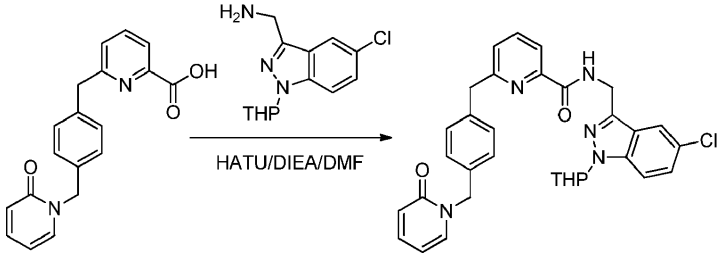
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)пиколинамид



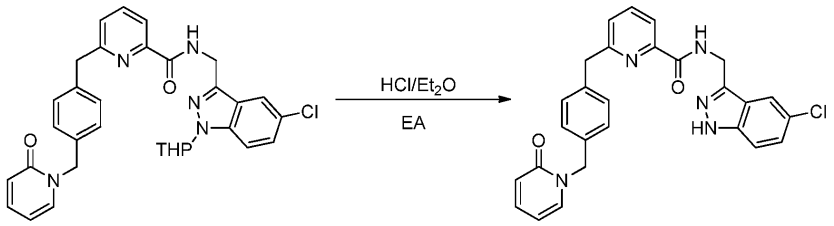
Смесь 1-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она (200 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.), этил 6-бромпиколината (170 мг, 0,73 ммоль, 1,2 экв.), Na_2CO_3 (196 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (71 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) в смеси диоксан/H_2O (20 мл/2 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1) с получением этил 6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколината в виде желтого масла (62 мг, 28%).



В раствор 6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколината (45 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (16 мг, 0,38 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Органические растворители выпаривали. Остаток подкисляли конц. HCl до pH 5 и экстрагировали EA (3×20 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколиновой кислоты в виде белого твердого вещества (32 мг, 77%).



Смесь 6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколиновой кислоты (32 мг, 0,10 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (31,8 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.), HATU (46 мг, 0,12 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (39 мг, 0,30 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамида в виде белого твердого вещества (21 мг, 37%).

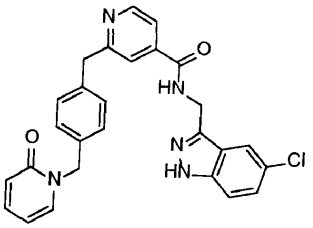


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамида (21 мг, 0,03 ммоль, 1,0 экв.) в EA (5 мл) и HCl/Et_2O (3н., 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем смесь выпаривали при пониженном давлении с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-пиколинамида в виде белого твердого вещества (11 мг, 57%).

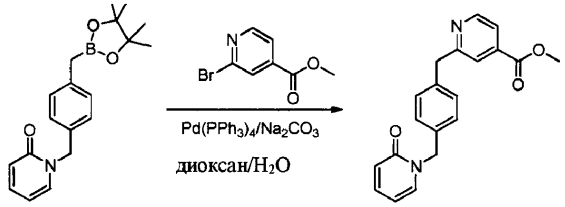
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484,1, найдено: 484,1.

^1H ЯМР ($MeOH-d_4$, 400 МГц) δ 7.84 (д, 1H), 7.77 (д, 1H), 7.72 (т, 1H), 7.51 (м, 1H), 7.41-7.37 (м, 2H), 7.26-7.22 (м, 2H), 7.16 (д, 2H), 7.09 (д, 2H), 6.44 (д, 1H), 6.24 (т, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.83 (с, 2H), 4.05 (с, 2H).

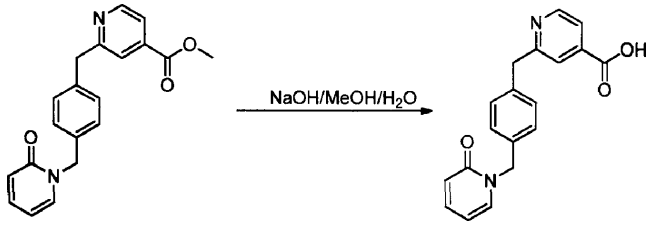
Пример 22. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



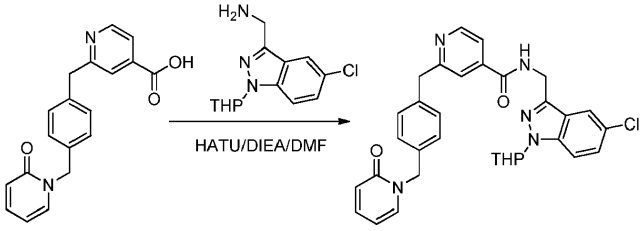
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)изоникотинамид



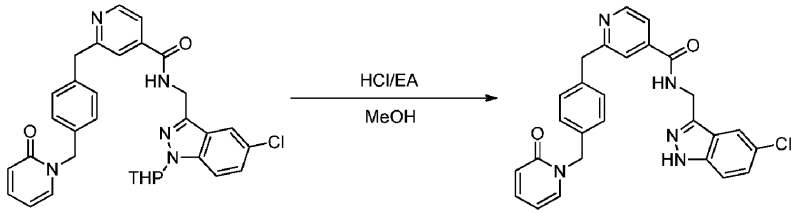
Смесь 1-(4-((4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она (200 мг, 0,61 ммоль, 1,0 экв.), метил 2-бромизоникотината (159 мг, 0,73 ммоль, 1,2 экв.), Na_2CO_3 (196 мг, 1,8 ммоль, 3,0 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (71 мг, 0,06 ммоль, 0,1 экв.) в смеси диоксан/H_2O (20 мл/2 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил 2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотината в виде желтого масла (72 мг, 35%).



В раствор метил 2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотината (70 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (6 мл) и H_2O (4 мл) добавляли NaOH (82 мг, 2,0 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. Органические растворители выпаривали. Остаток подкисляли конц. HCl до pH 5 и экстрагировали EA (3×20 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (64 мг, 95%).



Смесь 2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотиновой кислоты (64 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (63 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.), HATU (82 мг, 0,21 ммоль, 1,1 экв.) и DIEA (51 мг, 0,39 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь заливали в воду (25 мл), экстрагировали EA (2×40 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида в виде коричневого масла (70 мг, 61%).

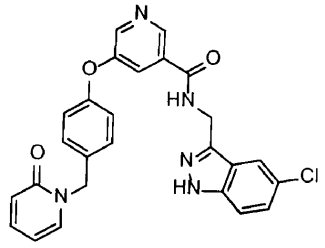


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида (70 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в EA (5 мл) и HCl/Et_2O (5н., 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 9/1) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида в виде белого твердого вещества (21 мг, 35%).

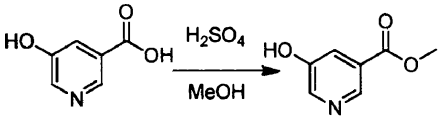
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484,1, найдено: 484,1.

^{1}H ЯМР ($MeOH-d_4$, 400 МГц) δ 8.43 (д, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.54-7.48 (м, 3H), 7.39-7.34 (м, 2H), 7.22 (д, 1H), 7.11 (м, 4H), 6.43 (д, 1H), 6.23 (т, 1H), 5.01 (с, 2H), 4.76 (с, 2H), 4.03 (с, 2H).

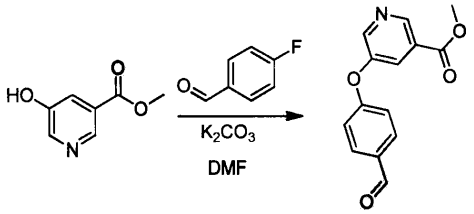
Пример 23. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)никотинамида



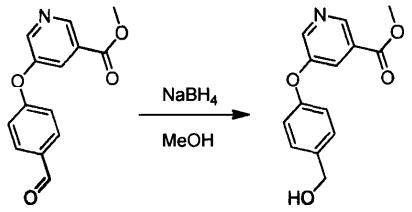
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)фенокси)никотинамида



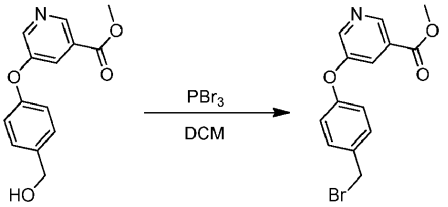
Смесь 5-гидроксиникотиновой кислоты (3 г, 21,6 ммоль), конц. H_2SO_4 (2,2 г, 21,6 ммоль) в MeOH (50 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали, заливали в воду (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением метил 5-гидроксиникотината в виде белого твердого вещества (2,3 г, 71%).



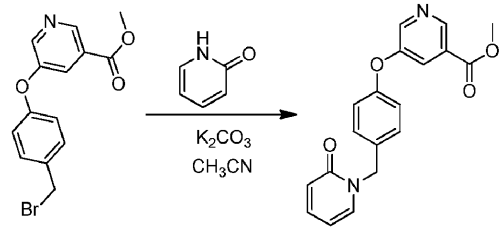
Смесь метил 5-гидроксиникотината (2 г, 0,01 ммоль), 4-фторбензальдегида (2,1 г, 0,13 ммоль) и K_2CO_3 (3,6 г, 0,02 моль) в DMF (50 мл) нагревали при 70°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (PE/EA = 6/1, об./об.) обеспечила получение метил 5-(4-формилфенокси)никотината в виде желтого твердого вещества (2,2 г, 65%).



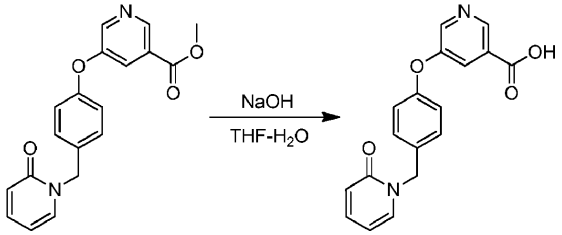
Смесь метил 5-(4-формилфенокси)никотината (1,5 г, 5,76 ммоль) и $NaBH_4$ (218 мг, 5,76 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl (10 мл). Смесь концентрировали, заливали в воду (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (PE/EA = 1/1, об./об.) обеспечила получение метил 5-(4-(гидроксиметил)фенокси)никотината в виде желтого твердого вещества (1,48 г, 64%).



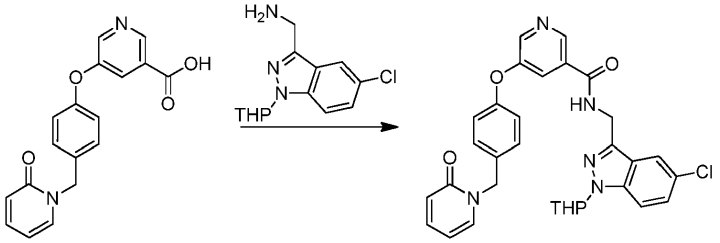
Раствор метил 5-(4-(гидроксиметил)фенокси)никотината (500 мг, 1,92 ммоль), PBr_3 (785 мг, 2,90 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением метил 5-(4-(бромметил)фенокси)никотината (500 мг, 70%).



Смесь метил 5-(4-(бромметил)фенокси)никотината (630 мг, 2,3 ммоль), пиридин-2(1H)-она (238 мг, 2,5 ммоль) и K_2CO_3 (952 мг, 7 ммоль) в CH_3CN (10 мл) нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (PE/EA = 1/1, об./об.) обеспечила получение метил 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)никотината (150 мг, 30%).

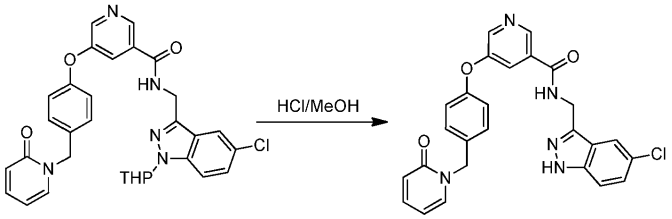


Смесь метил 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)никотината (90 мг, 0,34 ммоль) и NaOH (200 мг, 0,51 ммоль) в THF/H_2O (4 мл / 1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали с получением 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)никотиновой кислоты (50 мг, 80%), которую использовали напрямую без дополнительной очистки.



Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)никотиновой кислоты (40 мг, 0,12 ммоль), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (33 мг, 0,12 ммоль) и TEA (38 мг, 0,37 ммоль), HATU (71 мг, 0,18 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические

слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Очистка флэш-хроматографией (PE/EA = 1/1, об./об.) обеспечила получение N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)никотинамида в виде белого твердого вещества (50 мг, 73%).

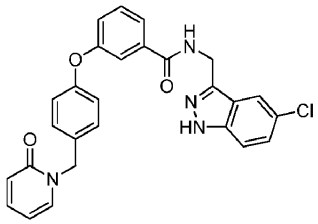


Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)никотинамида (50 мг, 0,09 ммоль) в HCl/MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)никотинамида в виде белого твердого вещества (13 мг, 31%).

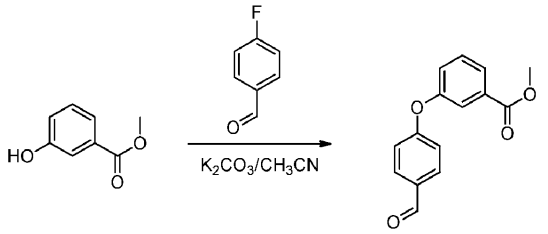
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 486, найдено: 486,1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.12 (с, 1H), 8.81 (с, 1H), 8.58 (с, 1H), 8.14-8.13 (д, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.91-7.89 (м, 1H), 7.57-7.53 (м, 3H), 7.42-7.39 (м, 1H), 7.31-7.29 (д, 2H), 6.92-6.90 (д, 1H), 6.85-6.82 (м, 1H), 5.42 (с, 2H), 4.96 (с, 2H).

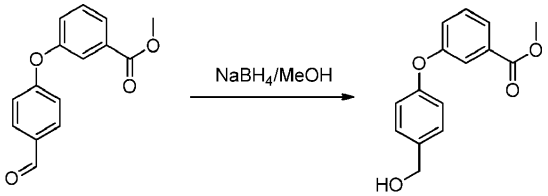
Пример 24. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензамида



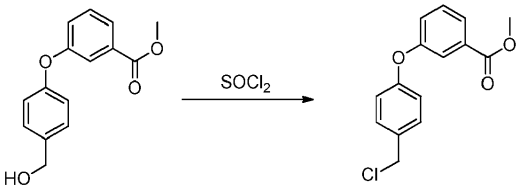
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)фенокси)бензамид



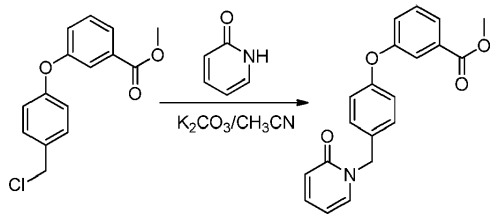
Смесь метил 3-гидроксибензоата (2 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.), 4-фторбензальдегида (1,6 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (3,6 г, 26,4 ммоль, 2,0 экв.) в CH_3CN (50 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением метил 3-(4-формилфенокси)бензоата в виде бесцветного масла (1,7 г, 50%).



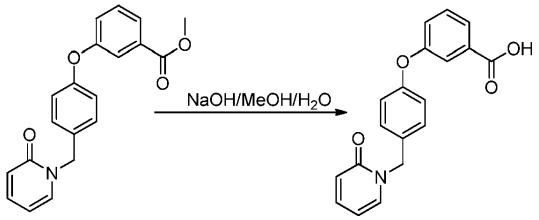
В раствор метил 3-(4-формилфенокси)бензоата (1,7 г, 6,64 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (20 мл) добавляли $NaBH_4$ (505 мг, 13,3 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Анализ LCMS показал завершение реакции. Затем смесь концентрировали, разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением метил 3-(4-(гидроксиметил)фенокси)бензоата в виде желтого масла (680 мг, 40%).



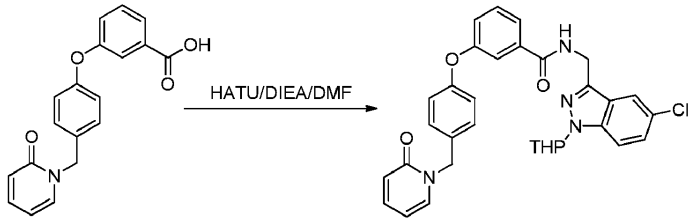
Смесь метил 3-(4-(гидроксиметил)фенокси)бензоата (680 мг, 2,6 ммоль, 1,0 экв.) в $SOCl_2$ (10 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали, остаток разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток сушили с получением метил 3-(4-(хлорметил)фенокси)бензоата в виде бесцветного масла (620 мг, 86%).



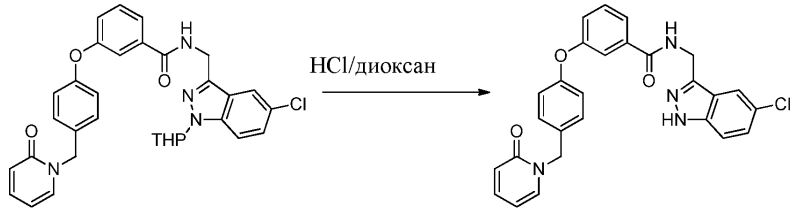
Смесь метил 3-(4-(хлорметил)фенокси)бензоата (300 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.), пиридин-2(1H)-она (124 мг, 1,30 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (447 мг, 3,24 ммоль, 3,0 экв.) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил 3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензоата в виде желтого масла (300 мг, 83%).



В раствор метил 3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензоата (300 мг, 0,9 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (107 мг, 2,7 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Органические растворители выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до pH 2. Осадок собирали и сушили с получением 3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (250 мг, 86%).



Смесь 3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензойной кислоты (250 мг, 0,78 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (248 мг, 0,93 ммоль, 1,2 экв.), HATU (593 мг, 1,56 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (302 мг, 2,34 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Смесь заливали в воду (50 мл). Осадок собирали и сушили с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензамида в виде коричневого твердого вещества (420 мг, 95%).

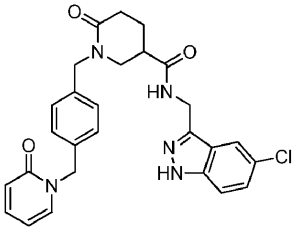


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензамида (420 мг, 0,74 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) и смеси HCl/диоксан (5н., 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток рекристаллизовали с помощью MeOH/EtOAc с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензамида в виде белого твердого вещества (20,6 мг, 6%).

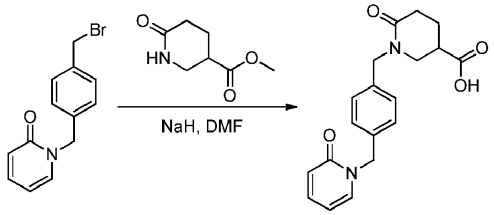
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 485,1, найдено: 485,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.06 (с, 1H), 9.17 (т, 1H), 7.89 (д, 1H), 7.82-7.80 (м, 1H), 7.66 (д, 1H), 7.50-7.30 (м, 7H), 7.17 (с, 1H), 7.01 (д, 2H), 6.41 (д, 1H), 6.24 (т, 1H), 5.07 (с, 2H), 4.75 (д, 2H).

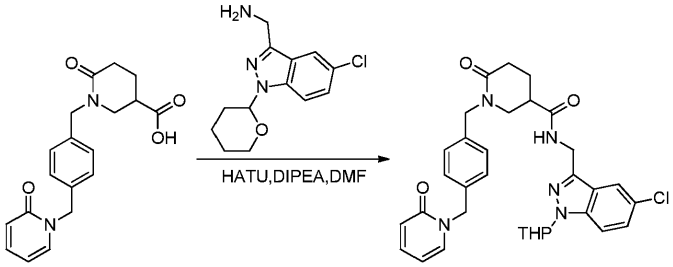
Пример 25. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамида



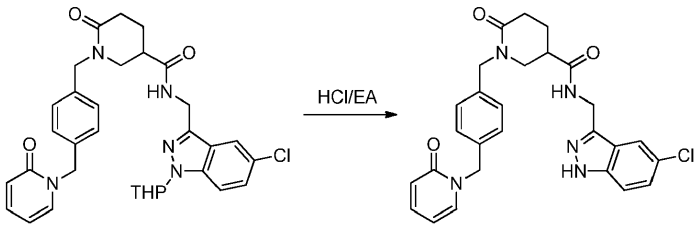
N-((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамид



В раствор метил 6-оксопиперидин-3-карбоксилата (113 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли NaH (86 мг, 2,16 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем в смесь добавляли 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-он (200 мг, 0,72 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь заливали в ледяную воду (5 мл), подкисляли 1н. HCl до pH 2-3 и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (80 мг, 33%).



В раствор 6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (93 мг, 0,72 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (109 мг, 0,29 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. В смесь добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (69 мг, 0,26 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь заливали в воду (10 мл), экстрагировали EA (3×10 мл); объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамида в виде желтого твердого вещества (120 мг, 85%).

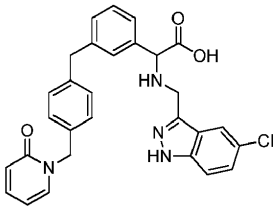


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамида (120 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/EA (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 69%).

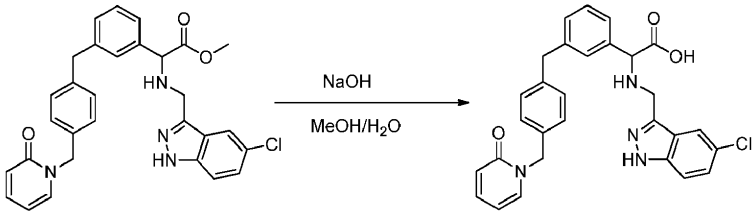
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 504,1, найдено: 504,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.04 (уш.с, 1H), 8.59 (т, 1H), 7.80-7.75 (м, 2H), 7.52 (д, 1H), 7.42 (тд, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.28-7.12 (м, 4H), 6.40 (д, 1H), 6.22 (т, 1H), 5.06 (с, 2H), 4.60-4.30 (м, 4H), 3.28-3.15 (м, 2H), 2.80-2.60 (м, 1H), 2.40-2.20 (м, 2H), 2.00-1.80 (м, 2H).

Пример 26. Получение 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)фенил)уксусной кислоты



2-(((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)фенил)уксусная кислота

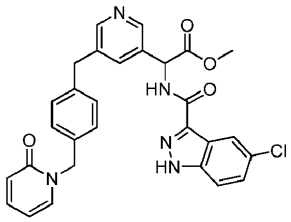


В раствор метил 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)фенил)ацетата (180 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (128 мг, 3,1 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч. Органические слои выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до pH 3. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили с получением 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)фенил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (62 мг, 38%).

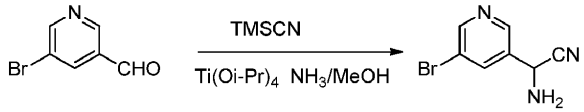
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 513.2, найдено: 513.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.13 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.53 (м, 1H), 7.41-7.32 (м, 2H), 7.24-7.10 (м, 8H), 7.08 (д, 1H), 6.38 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.23 (с, 1H), 4.04 (д, 2H), 3.87 (с, 2H).

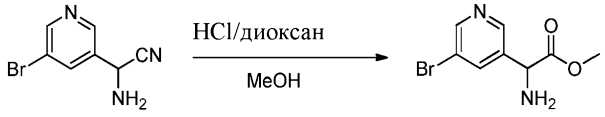
Пример 27. Получение метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата



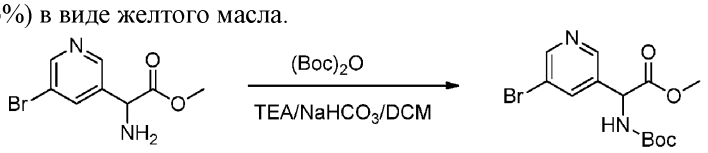
метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетат



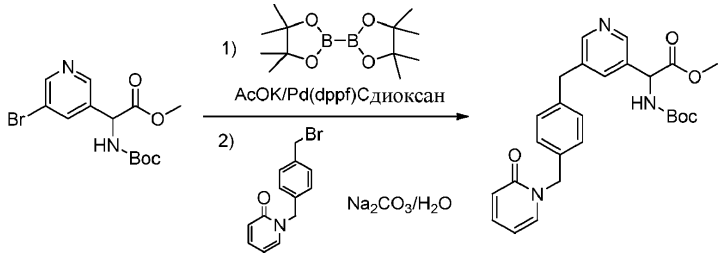
В перемешанный раствор 5-бромникотинальдегида (4,5 г, 24 ммоль, 1,0 экв.) в растворе аммиака (60 мл, 5 М раствор в метаноле) добавляли тетраизопропил ортотитанат (8,2 г, 29 ммоль, 1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем по каплям добавляли триметилсилилцианид (2,4 г, 24 ммоль, 1,0 экв.) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 22 ч. Реакционную смесь заливали в ледяную воду (300 мл). После перемешивания полученную смесь фильтровали через целит, промывая этилацетатом (3×80 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме и остаток поглощали в этилацетате и промывали последовательно дистиллированной водой и насыщенным солевым раствором. Органическую фазу затем сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением масла, которое затем очищали флэш-хроматографией с получением 2-амино-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетонитрила (1,3 г, 25%) в виде желтого твердого вещества.



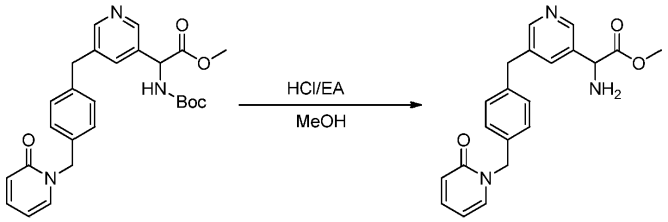
В раствор 2-амино-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетонитрила в 10 мл метанола добавляли по каплям HCl/диоксан (5н., 5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток заливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$ (60 мл), экстрагировали EA (3×50 мл) и объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением метил 2-амино-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетата (1,0 г, 66%) в виде желтого масла.



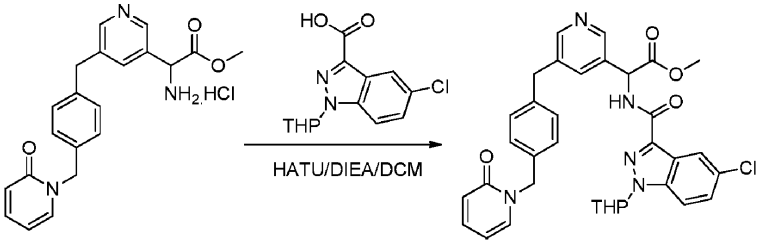
2-Амино-2-(5-бромпиридин-3-ил)ацетат (1,0 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) разбавляли дихлорметаном (60 мл) и медленно добавляли $NaHCO_3$ (685 мг, 8,1 ммоль, 2,0 экв.), триэтиламин (1,0 мл, 8,1 ммоль, 2,0 экв.), и ди-трет-бутил дикарбонат (1,0 г, 4,8 ммоль, 1,2 экв.) при комнатной температуре. Реакционный раствор перемешивали в течение 2 ч при этой же температуре и медленно добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония (100 мл). Водный слой дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой собирали, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = от 30/1 до 3/1) с получением метил 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)ацетата (759 мг, 54%).



В суспензию метил 2-(5-бромпиридин-3-ил)-2-((трет-бутоксикарбонил)амино)ацетата (710 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (523 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и AcOK (605 мг, 6,1 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (75 мг, 0,1 ммоль, 0,05 экв.). Смесь нагревали до 85°C в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-он (480 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и раствор Na_2CO_3 (654 мг, 6,1 ммоль, 3,0 экв.) в воде (6 мл) в последующим $Pd(dppf)Cl_2$ (75 мг, 0,1 ммоль, 0,05 экв.). Затем смесь нагревали до 95°C еще в течение 2 ч и оставляли для охлаждения. После удаления растворителя остаток заливали в воду (60 мл), экстрагировали EA (3×60 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла, которое затем очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 2/1, затем DCM/MeOH = 10/1) с получением метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата (443 мг, 46%) в виде белого твердого вещества.

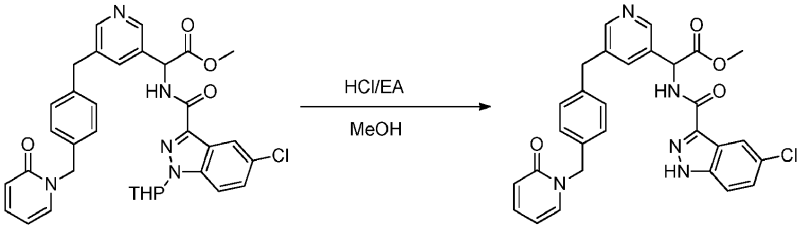


Раствор метил 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-пиридин-3-ил)ацетата (440 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и HCl/EA (3н., 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем смесь концентрировали с получением соли HCl метил 2-амино-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата в виде белого твердого вещества (397 мг, 95%).



Смесь 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (130 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.), соли HCl метил 2-амино-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата

(202 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.), HATU (176 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (1 мл) в DCM (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток затем очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = 25-95%) с получением метил 2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата в виде белого твердого вещества (150 мг, 51%).

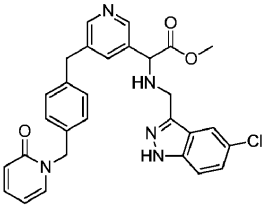


Раствор метил 2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата (50 мг, 0,079 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и HCl/EA (3н., 2 мл) перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 5/1) с получением метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата в виде белого твердого вещества (26 мг, 60%).

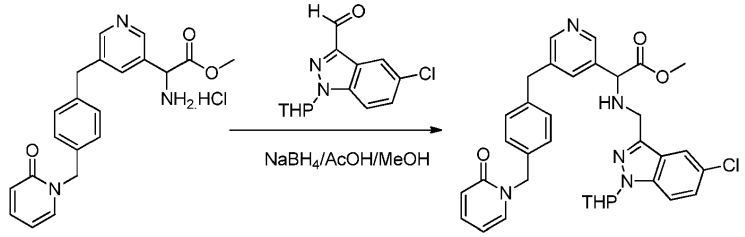
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 542,1, найдено: 542,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.93 (с, 1H), 9.26 (д, 1H), 8.52 (д, 1H), 8.42 (д, 1H), 8.09 (д, 1H), 7.76-7.68 (м, 3H), 7.46-7.37 (м, 2H), 7.23-7.18 (м, 4H), 6.38 (д, 1H), 6.21 (м, 1H), 5.80 (д, 2H), 5.02 (с, 2H), 3.94 (с, 2H), 3.65 (с, 2H).

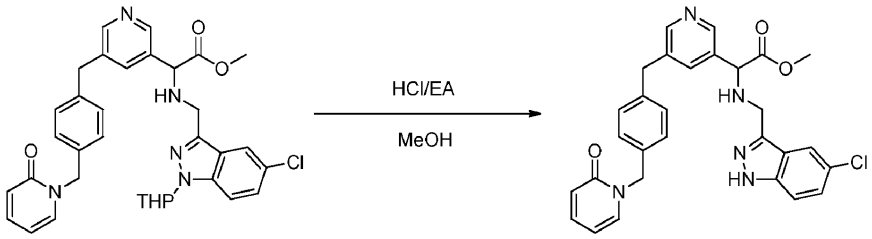
Пример 28. Получение метил 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата



метил 2-(((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетат



Смесь 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбальдегида (73 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.), соль HCl метил 2-амино-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетат (100 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) и AcOH (5 капель) в MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем порциями добавляли $NaBH_4$ (209 мг, 5,5 ммоль, 20 экв.). Смесь перемешивали при при комнатной температуре еще в течение 1 ч и затем гасили водой (2 мл). Затем смесь очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/3 до 10/1) с получением метил 2-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата (42 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.



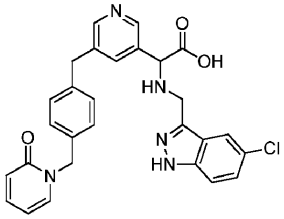
Раствор метил 2-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил) ацетата (40 мг, 0,065 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и HCl/EA (3н., 3 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток очи-

щали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/5 до 3/2) с получением метил 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата в виде белого твердого вещества (31 мг, 89%).

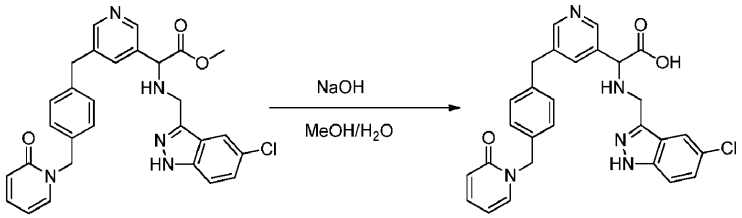
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 528,2, найдено: 528,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 12.98 (с, 1H), 8.36 (м, 2H), 7.89 (с, 1H), 7.75-7.72 (м, 1H), 7.61 (с, 1H), 7.52-7.49 (м, 1H), 7.42-7.30 (м, 2H), 7.20-7.16 (м, 4H), 6.40-6.37 (м, 1H), 6.22-6.18 (м, 1H), 5.04 (д, 2H), 4.49-4.45 (м, 1H), 3.99-3.91 (м, 4H), 3.56 (с, 3H), 3.28-3.23 (м, 1H).

Пример 29. Получение 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусной кислоты



2-(((5-хлор-1*H*-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2*H*)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусная кислота

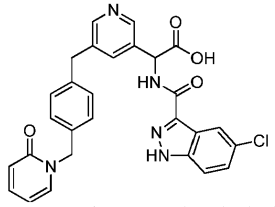


В раствор метил 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата (23 мг, 0,037 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и H_2O (2 мл) добавляли NaOH (15 мг, 0,38 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Органические растворители выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до pH 3 и затем выпаривали при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое затем очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/9 до 3/2) с получением 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (19 мг, 85%).

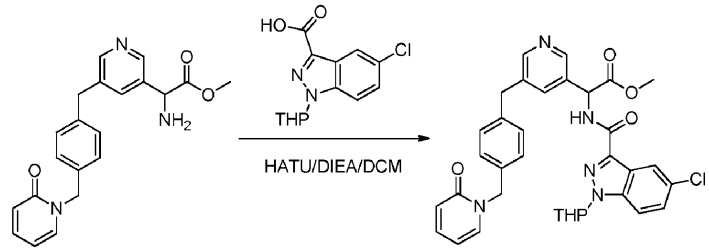
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 514,1, найдено: 514,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.12 (с, 1H), 8.35 (д, 2H), 7.93 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.63 (д, 1H), 7.53 (к, 1H), 7.42-7.32 (м, 2H), 7.19-7.16 (м, 4H), 6.39 (м, 1H), 6.20 (т, 1H), 4.35 (с, 1H), 4.10 (д, 2H), 3.88 (с, 2H).

Пример 30. Получение 2-(5-хлор-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусной кислоты

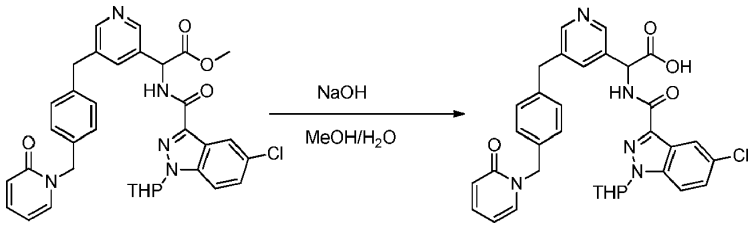


2-(5-хлор-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусная кислота

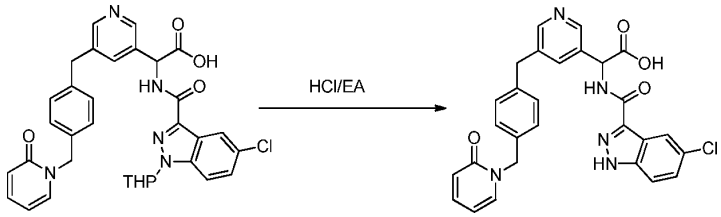


Смесь метил 2-амино-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата (202 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.), 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (130 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.), HATU (176 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (1 мл) в DCM (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и затем солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла, которое затем очищали флэш-

хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 19/1) с получением метил 2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата в виде белого твердого вещества (150 мг, 51%).



Раствор метил 2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетата (100 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и H_2O (5 мл) добавляли в NaOH (64 мг, 1,5 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Органические растворители выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до pH 3. Затем смесь выпаривали при пониженном давлении с получением твердого вещества, которое затем очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 19/1) с получением 2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (81 мг, 83%).

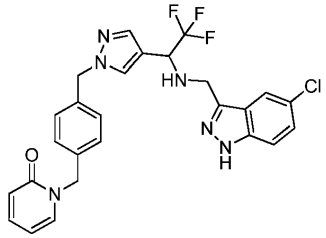


Раствор 2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусной кислоты (40 мг, 0,065 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/EA (3н., 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/9 до 3/2) с получением 2-(5-хлор-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (9 мг, 26%).

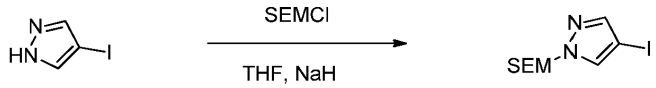
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 528,1, найдено: 528,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.13 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.53 (м, 1H), 7.41-7.32 (м, 2H), 7.24-7.10 (м, 8H), 7.08 (д, 1H), 6.38 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.23 (с, 1H), 4.04 (д, 2H), 3.87 (с, 2H).

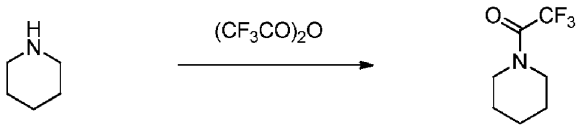
Пример 31. Получение 1-(4-((4-(1-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она



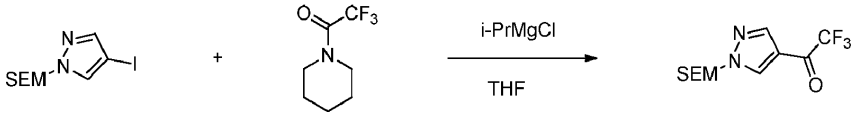
1-(4-((4-(1-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-он



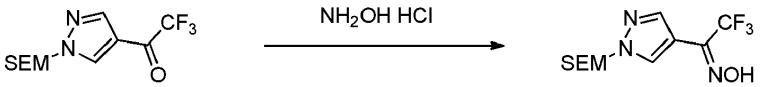
4-Йод-1H-пиразол (5,03 г, 25,92 ммоль, 1,0 экв.) растворяли в сухом THF (40 мл), порциями добавляли NaH (4,16 г, 60%, 4,0 экв.). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В эту смесь по каплям добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (6,47 г, 38,89 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем заливали в насыщенный водный раствор NH_4Cl. Смесь экстрагировали EA, промывали водой, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем с получением желаемого 4-йодо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (7,5 г, 89%).



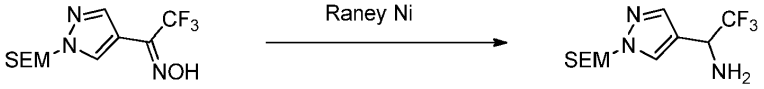
В раствор триэтиламина (14,6 мл, 105 ммоль, 1,0 экв.), пиперидина (12,6 г, 126 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (40 мл) добавляли трифторуксусный ангидрид (14,8 мл, 105 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C в течение 30 мин. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 1 ч, и затем гасили водой. Слой DCM промывали 1н. HCl, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и выпаривали до сухого состояния с получением 2,2,2-трифтор-1-(пиперидин-1-ил)этанона в виде желтого масла (13,2 г, 70%).



В раствор 4-иодо-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (4,0 г, 12,34 ммоль, 1,0 экв.) в сухом THF (100 мл) при 0°C быстро добавляли iPrMgBr (1,0 M, 18,5 мл, 18,5 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем охлаждали до -78°C. Быстро добавляли раствор 2,2,2-трифтор-1-(пиперидин-1-ил)этанона (4,46 г, 24,68 ммоль, 2,0 экв., растворяли в 20 мл THF). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, экстрагировали EA. Экстракты промывали водой, солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 10/1) с получением 2,2,2-трифтор-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)этанона в виде бесцветного масла (5,2 г, сырого).

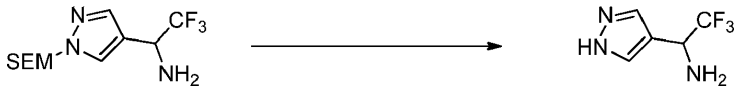


2,2,2-Трифтор-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)этанон (5,23 г, сырое вещество, полученное выше) растворяли в пиридине (45 мл) и EtOH (15 мл). В этот раствор добавляли $H_2NOH{\cdot}HCl$ (1,35 г, 19,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток растворяли в EA (100 мл), промывали 1н. HCl (2×100 мл), солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали флэш-хроматографией с получением 2,2,2-трифтор-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)этанона оксим в виде бесцветного масла (3,4 г, 89%).

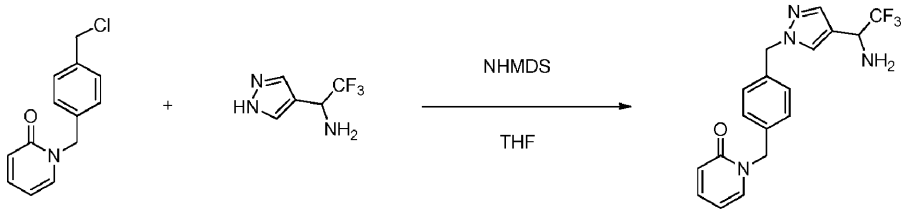


2,2,2-Трифтор-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)этанона оксим (3,4 г, 11,0 ммоль, 1,0 экв.) и никелевый катализатор Ренея смешивали в MeOH (30 мл) и гидрировали в течение ночи, фильтровали через цели, очищали флэш-хроматографией с получением 2,2,2-трифтор-1-(1-((2-

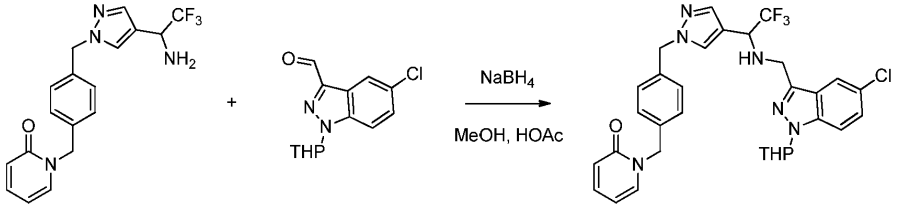
(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)этанамина (1,2 г, чистота 80%), который использовали без дополнительной очистки.



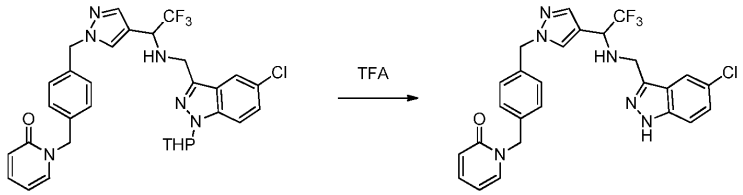
В раствор 2,2,2-трифтор-1-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)этанамина (1,2 г, 4,0 ммоль, 1,0 экв.) в метаноле (3 мл) обрабатывали TFA (1 мл) и перемешивали при 30°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали, подщелачивали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 2,2,2-трифтор-1-(1H-пиразол-4-ил)этанамина в виде белого твердого вещества (400 мг, 59%).



В раствор 2,2,2-трифтор-1-(1H-пиразол-4-ил)этанамина (200 мг, 1,2 ммоль, 1,0 экв.) в сухом THF (10 мл) добавляли NaHMDS (2,0 M, 0,575 мл, 1,15 ммоль, 0,95 экв.) при -10°C. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин и затем добавляли 1-(4-(хлорметил)бензил)пиридин-2(1H)-он (282 мг, 1,21 ммоль, 1,0 экв.). Холодную ванну удаляли и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение ночи, гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl, концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 1-(4-((4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (230 мг, 52%).



В смесь 1-(4-((4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она (110 мг, 0,317 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбальдегид (84 мг, 0,317 ммоль, 1,0 экв.) с последующими двумя каплями HOAc. Смесь перемешивали в течение 1 ч и порциями добавляли $NaBH_4$ (48 мг, 1,26 ммоль, 4,0 экв.) до завершения реакции. Смесь концентрировали и остаток растворяли в DCM, промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали флэш-хроматографией с получением 1-(4-((4-(1-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (110 мг, 56%).

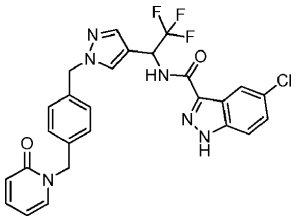


1-(4-((4-(1-(((5-Хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-он (110 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) перемешивали в TFA (1,5 мл) в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток нейтрализовали 1н. NaOH, концентрировали и растирали в 20% MeOH в DCM. Фильтрат концентрировали и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 1-(4-((4-(1-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (45 мг, 52%).

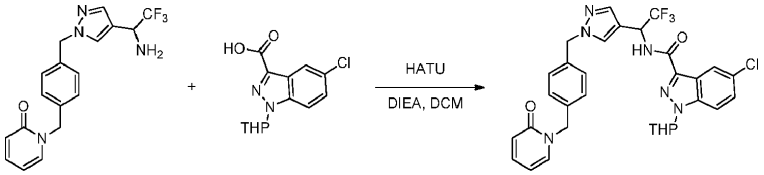
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 527,1, найдено: 527,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 12.96 (с, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.77 (д, 1H), 7.54-7.46 (м, 2H), 7.41 (дт, 1H), 7.32 (д, 1H), 7.25 (д, 2H), 7.16 (д, 2H), 6.40 (д, 1H), 6.22 (т, 1H), 5.28 (с, 2H), 5.06 (с, 2H), 4.39-4.28 (м, 1H), 4.08 (дд, 1H), 3.98 (дд, 1H), 3.18-3.08 (м, 1H).

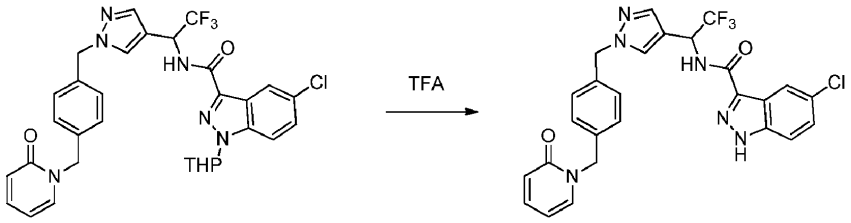
Пример 32. Получение 5-хлор-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-1H-индазол-3-карбоксамида



5-хлор-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-1H-индазол-3-карбоксамид



Смесь 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (124 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.), HATU (251 мг, 0,66 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (0,2 мл) в DCM (10 мл) перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли 1-(4-((4-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-он (160 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч, гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Органический слой промывали водой, солевым раствором и очищали флэш-хроматографией с получением 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-1H-индазол-3-кароксамида в виде белого твердого вещества (200 мг, 72%).

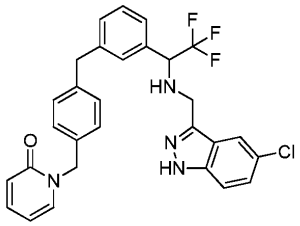


Смесь 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-1H-индазол-3-кароксамида (200 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) в трифторуксусной кислоте перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали и добавляли насыщенный водный раствор карбоната натрия и DCM. После экстрагирования органическую фазу концентрировали и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 5-хлор-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-1H-индазол-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (80 мг, 46%).

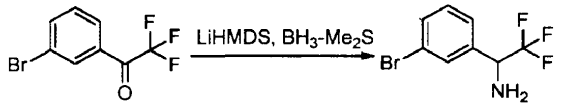
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 460,1, найдено: 460,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ (ppm) 13.96 (с, 1H), 9.43 (д, 1H), 8.10 (с, 2H), 7.75 (дд, 2H), 7.70 (д, 1H), 7.47 (дд, 1H), 7.40 (дт, 1H), 7.23 (м, 4H), 6.39 (д, 1H), 6.20 (дт, 1H), 6.06 (т, 1H), 5.30 (с, 2H), 5.05 (с, 2H).

Пример 33. Получение 1-(4-(3-(1-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-бензил)бензил)пиридин-2(1H)-она



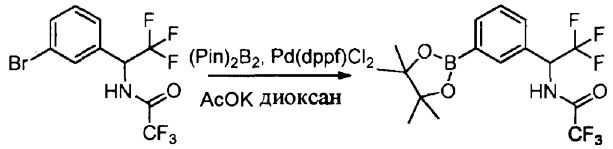
1-(4-(3-(1-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)бензил)бензил)пиридин-2(1H)-он



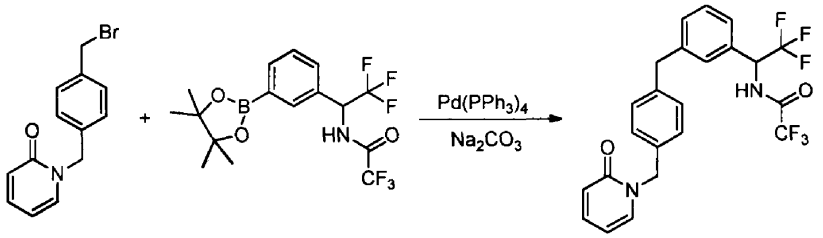
В раствор 1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифторэтанона (1,01 г, 4,0 ммоль, 1 экв.) в толуоле (20 мл) по каплям добавляли LiHMDS (1M в THF, 4,4 мл, 1,1 экв.) при комнатной температуре и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли $BH_3 \cdot Me_2S$ (2 M, 4 мл, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали и очищали флэш-хроматографией (PE/EA

= 10/1-5/1) с получением 1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифторэтанамина в виде белого твердого вещества (500 мг, 50%).

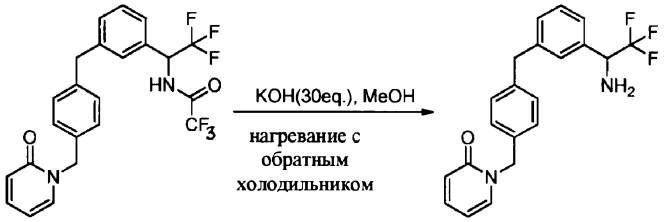
В раствор 1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифторэтанамина (506 мг, 2,0 ммоль, 1 экв.) и TEA (606 мг, 6,0 ммоль, 3 экв.) в DCM (10 мл) добавляли TFAA (462 мг, 2,2 ммоль) в 3 мл DCM при 0°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, разбавляли водой и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 20/1-10/1) с получением N-(1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2,2,2-трифторацетамида в виде бесцветного масла (600 мг, 86%).



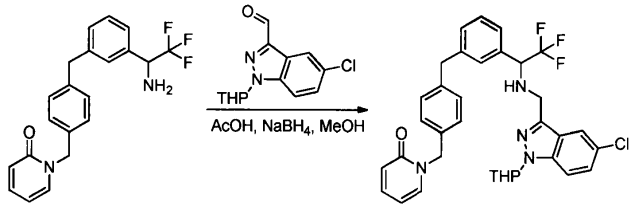
Смесь N-(1-(3-бромфенил)-2,2,2-трифторэтил)-2,2,2-трифторацетамида (140 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.), $(Pin)_2B_2$ (140 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (140 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) и AcOK (140 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (8 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь разбавляли водой, экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC с получением 2,2,2-трифтор-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил) ацетамида в виде белого твердого вещества (14 мг, 10%).



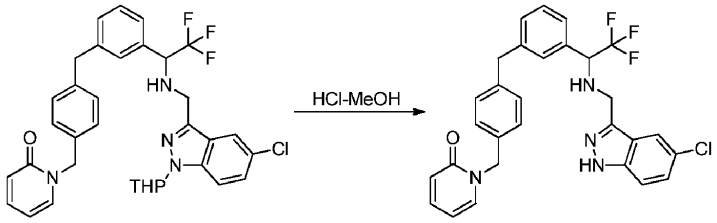
Смесь 2,2,2-трифтор-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)этил)ацетамида (200 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (140 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (58 мг, 0,050 ммоль, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (159 мг, 1,50 ммоль, 3,0 экв.) в смеси диоксан-H_2O (7 мл/1 мл) перемешивали при 80°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой, экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC с получением 2,2,2-трифтор-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)фенил)этил) ацетамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 30%).



В раствор 2,2,2-трифтор-N-(2,2,2-трифтор-1-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-фенил)этил) ацетамида (70 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH/H_2O (10 мл/ 2 мл) добавляли KOH (252 мг, 0,48 ммоль, 30 экв.). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь разбавляли содой, экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали, очищали препаративной TLC (PE/EA = 1/1) с получением 1-(4-(3-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)бензил)бензил)пиридин-2(1H)-она (40 мг, 72%).



В раствор 1-(4-(3-(1-амино-2,2,2-трифторэтил)бензил)бензил)пиридин-2(1H)-она (40 мг, 0,11 ммоль, 1 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-каральдегид (29 мг, 0.11 ммоль, 1.0 экв.), с последующим AcOH (13,2 мг, 0,22 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Тремя порциями добавляли $NaBH_4$ (100 экв.). Смесь нагревали при 50°C в течение ночи, затем разбавляли водой, экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали, очищали препаративной TLC (PE/EA = 1/1) с получением 1-(4-(3-(1-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)бензил)-бензил)пиридин-2(1H)-она в виде коричневого твердого вещества (30 мг, 44%).

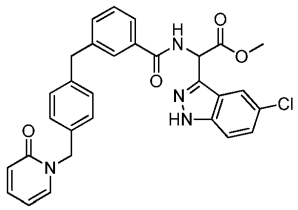


В перемешанную суспензию 1-(4-(3-(1-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)бензил)бензил)пиридин-2(1H)-она (20 мг, 0,032 ммоль, 1,0 экв.) в EA (3 мл) добавляли EA/HCl (4н., 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После концентрирования ее очищали препаративной HPLC с получением соли HCl 1-(4-(3-(1-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)бензил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (10.0 мг, 51%).

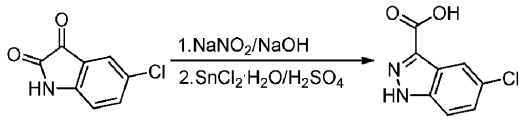
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 537,16, найдено: 537,2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 7.91 (д, 1H), 7.73 (т, 1H), 7.58 (м, 1H), 7.48-7.35 (м, 5H), 7.29-7.24 (дд, 4H), 6.77 (д, 1H), 6.66 (т, 1H), 5.50 (м, 1H), 5.26 (с, 2H), 4.50 (к, 2H) 3.99 (с, 2H).

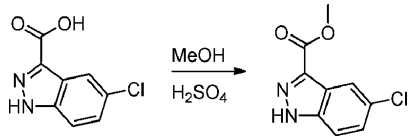
Пример 34. Получение 2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)бензамидо)ацетата



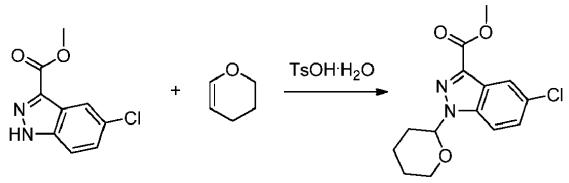
2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамидо)ацетат



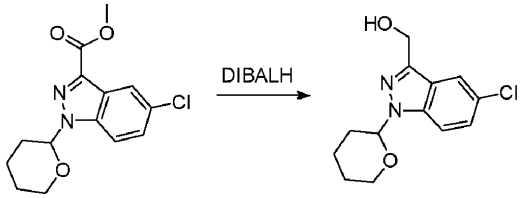
В раствор NaOH (440 мг, 11 ммоль, 1,1 экв.) в H_2O (10 мл) добавляли 5-хлориндолин-2,3-дион (1,81 г, 10 ммоль, 1,0 экв.). Темный раствор охлаждали до 0-5°C. Добавляли раствор $NaNO_2$ (828 мг, 12 ммоль, 1,2 экв.) в H_2O (3 мл). Смесь добавляли в раствор конц. H_2SO_4 (2,90 г, 30 ммоль, 3,0 экв.) в H_2O (30 мл) при 0-5°C. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение 30 мин. Добавляли раствор $SnCl_2 \cdot H_2O$ (5,64 г, 25 ммоль, 2,5 экв.) в конц. HCl (15 мл) и желтую взвесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Фильтровали и твердое вещество собирали с получением 5-хлор-1H-индазол-3-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (2 г сырого, колич.).



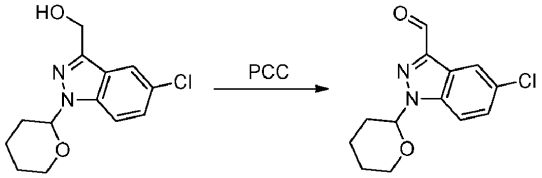
В раствор 5-хлор-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (2 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли конц. H_2SO_4 (3 капли). Смесь перемешивали при 75°C в течение ночи. Фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток разделяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и DCM (20 мл). Водный слой экстрагировали DCM (2×20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением метил 5-хлор-1H-индазол-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (1,28 г, 61%).



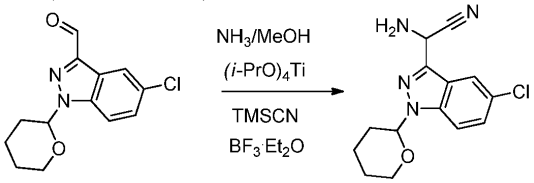
Смесь метил 5-хлор-1H-индазол-3-карбоксилата (1,28 г, 6,1 ммоль, 1,0 экв.), 3,4-дигидро-2H-пирана (1,7 мл, 18,7 ммоль, 3,0 экв.), $TsOH \cdot H_2O$ (120 мг, 0,63 ммоль, 0,1 экв.) в THF (100 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем с получением метил 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (1,27 г, 73,4%).



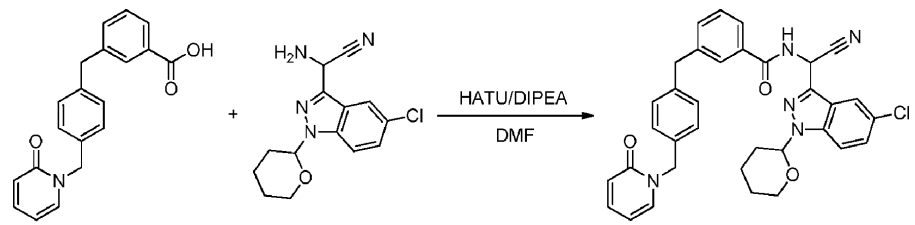
В раствор метил 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксилата (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) добавляли раствор DIBAL-H в гексане (1 моль/л, 1 мл, 3,0 экв.) при -70°C. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и нагревали до комнатной температуры 2×10 мл в течение 2 ч. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (10 мл) и экстрагировали DCM (2×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали с получением (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола в виде белого твердого вещества (91 мг, колич.).



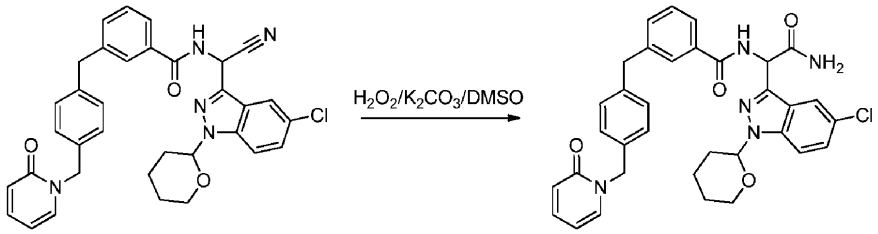
Смесь (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанола (2,0 г, 7,5 ммоль, 1,0 экв.), PCC (4,85 г, 22,5 ммоль, 3,0 экв.) и силикагеля (100-200 меш, 3 г) в DCM (60 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбальдегида в виде светлого твердого вещества (1,18 г, 59,4%).



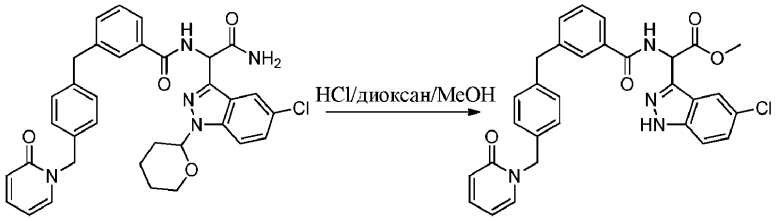
В раствор 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбальдегида (723 мг, 2,73 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (15 мл) добавляли $(i\text{-PrO})_4Ti$ (0,1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли $BF_3 \cdot Et_2O$ (3 капли) с последующим добавлением TMSCN (1,1 мл, 8,81 ммоль, 3,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили H_2O (50 мл). Экстрагировали DCM (3×50 мл) и объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем с получением 2-амино-2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)ацетонитрила в виде желтого твердого вещества (704 мг, 88,4%).



Смесь 2-амино-2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)ацетонитрила (83 мг, 0,285 ммоль, 1 экв.), (92 мг, 0,288 ммоль, 1,0 экв.), HATU (145 мг, 0,38 ммоль, 1,3 экв.) и DIPEA (0,8 мл) в DMF (3 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь очищали препаративной MPLC с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)(циано)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамида в виде белого твердого вещества (142 мг, 84%).



В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)(циано)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамида (142 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли K_2CO_3 (40 мг, 0,29 ммоль, 1,2 экв.) и H_2O_2 (30% водн., 0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очищали препаративной MPLC с получением N-(2-амино-1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-2-оксоэтил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)бензамида в виде белого твердого вещества (75 мг, 51,3%).

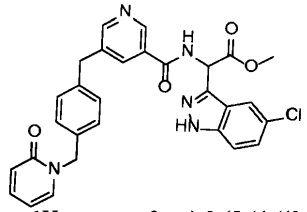


Раствор N-(2-амино-1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-2-оксоэтил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамида (75 мг, 0,123 ммоль, 1 экв.) в MeOH (2 мл) и смеси HCl/диоксан (5н., 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 15/1, об./об.) с получением метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамидо)ацетата в виде белого твердого вещества (15 мг, 22,6%).

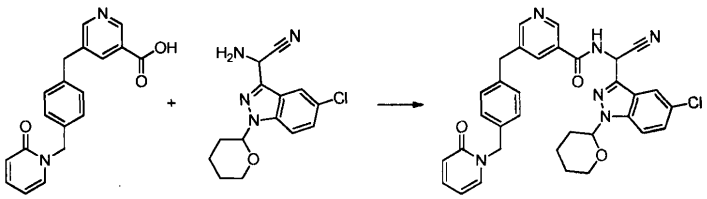
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 541,2, найдено: 541,1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 7.88 (с, 1H), 7.76 (с, 1H), 7.73-7.69 (м, 2H), 7.57 (д, 1H), 7.54-7.51 (м, 1H), 7.42-7.39 (м, 3H), 7.23 (дд, 4H), 6.58 (д, 1H), 6.40 (т, 1H), 6.20 (с, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.81 (с, 3H).

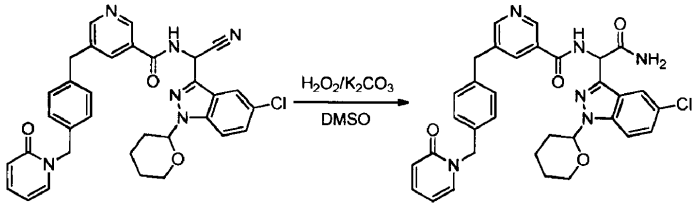
Пример 35. Получение метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)ацетата



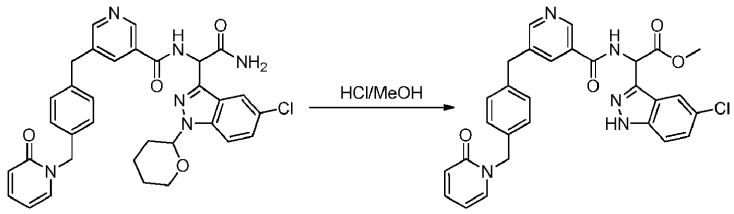
метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)ацетат



Смесь 2-амино-2-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил) ацетонитрила (290 мг, 1 ммоль, 1 экв.), 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (320 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.), HATU (500 мг, 1,3 ммоль, 1,3 экв.) и DIPEA (1 мл) в DMF (5 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь смешивали с водой (20 мл) и фильтровали. Твердое вещество собирали и очищали на колонке с силикагелем с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)(циано)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (529 мг, 89%).



В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)(циано)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (237 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (5 мл) добавляли K_2CO_3 (28 мг, 0,2 ммоль, 0,5 экв.) и H_2O_2 (30% водн., 0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и очищали препаративной MPLC с получением N-(2-амино-1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-2-оксоэтил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (150 мг, 61,4%).

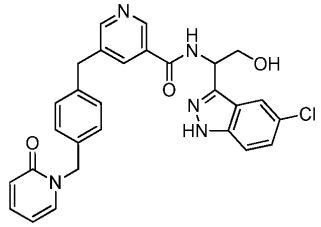


Раствор N-(2-амино-1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-2-оксоэтил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (110 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.) в HCl/MeOH (5н., 5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток очищали препаративной MPLC и затем очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)-ацетата в виде белого твердого вещества (60 мг, 61%).

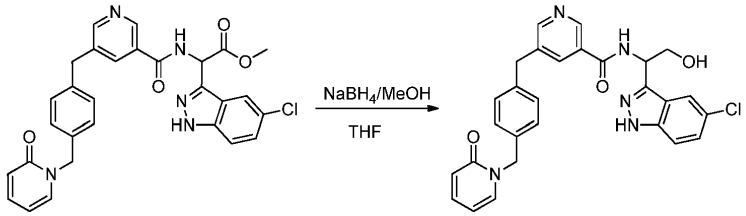
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 542,2, найдено: 542,2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8.85 (д, 1H), 8.57 (д, 1H), 8.12 (с, 1H), 7.85 (д, 1H), 7.68 (дд, 1H), 7.57-7.50 (м, 2H), 7.40 (дд, 1H), 7.25 (дд, 4H), 6.57 (д, 1H), 6.38 (тд, 1H), 6.20 (с, 1H), 5.17 (с, 2H), 4.07 (с, 2H), 3.80 (с, 3H).

Пример 36. Получение N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

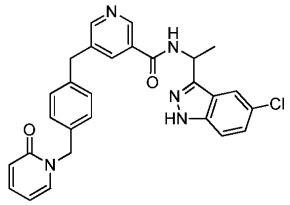


В раствор метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамидо)ацетата (82 мг, 0.15 ммоль, 1.0 экв.) и $NaBH_4$ (42 мг, 1,1 ммоль, 7 экв.) в THF (4 мл) добавляли MeOH (0,3 мл) по капле при температуре 55°C. Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч, охлаждали до комнатной температуры и гасили водой (7 капель). Фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (22 мг, 28,2%).

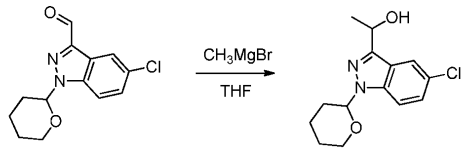
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 514,2, найдено: 514,1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.83 (д, 1H), 8.52 (с, 1H), 8.22 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.56 (дд, 1H), 7.43-7.37 (м, 2H), 7.23 (дд, 1H), 7.15 (дд, 4H), 6.44 (д, 1H), 6.26 (т, 1H), 5.60 (т, 1H), 5.05 (с, 2H), 4.02 (д, 2H), 4.01 (с, 2H).

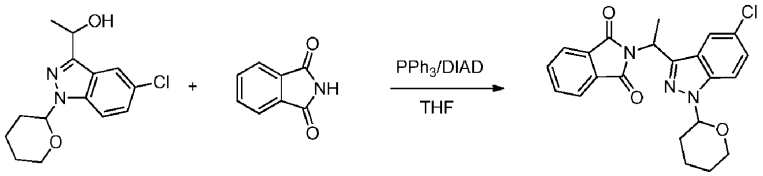
Пример 37. Получение N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



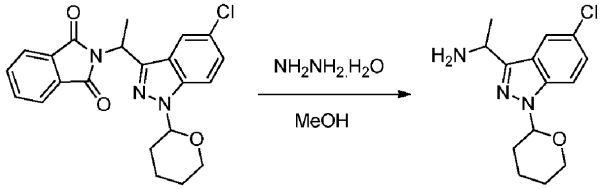
N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



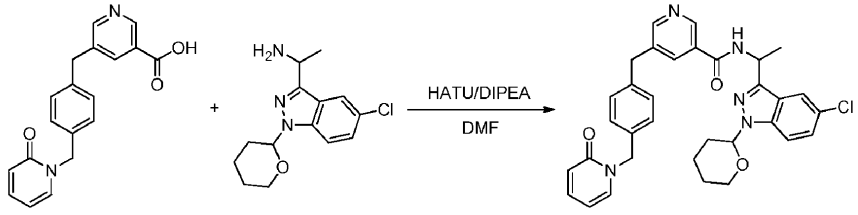
В раствор 5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-карбальдегида (260 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли раствор CH_3MgBr в THF (3 моль/л, 0,5 мл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили водой (10 мл) и экстрагировали EA (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением 1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этанола в виде белого твердого вещества (270 мг, 97,9%).



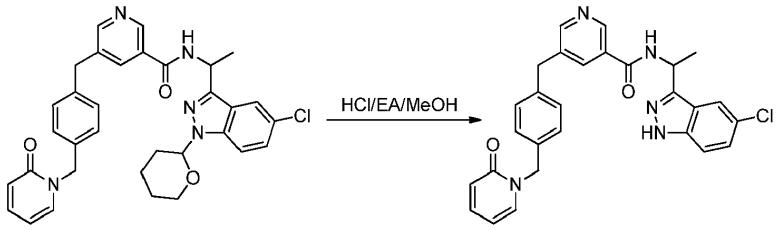
В раствор 1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этанола (280 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), изоиндолин-1,3-диона (156 мг, 1,06 ммоль, 1,06 экв.), PPh_3 (314 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) в THF (10 мл) добавляли DIAD (0,3 мл, 1,5 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разделяли между EA (20 мл) и водой (10 мл). Водный слой экстрагировали EA (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (PE/EA = 7/1, об./об.) с получением 2-(1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества (150 мг, 36,6%).



В раствор 2-(1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этил)изоиндолин-1,3-диона (70 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (0,10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества концентрировали и в остаток добавляли DCM (10 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали с получением 1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этанамина в виде белого твердого вещества (54 мг сырого, колич.).



Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (58 мг, 0,18 ммоль, 1 экв.), 1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этанамина (54 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.), HATU (69 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) и DIPEA (0,3 мл) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали препаративной MPLC с получением N-(1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (58 мг, 61%).

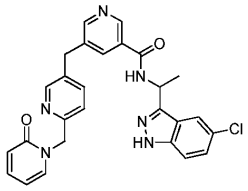


В раствор N-(1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (58 мг, 0,1 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/EA (5н., 3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества концентрировали и в остаток добавляли NH_3/MeOH (3н., 5 мл) и снова концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC (MeOH/DCM = 1/15, об./об.) с получением N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (35 мг, 71,4%).

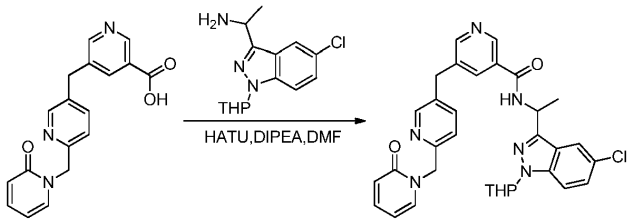
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 498,2, найдено: 498,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.09 (с, 1H), 9.14 (д, 1H), 8.86 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.40 (т, 1H), 7.32 (д, 1H), 7.25-7.18 (м, 4H), 6.38 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.62 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 3.99 (с, 2H), 1.65 (д, 3H).

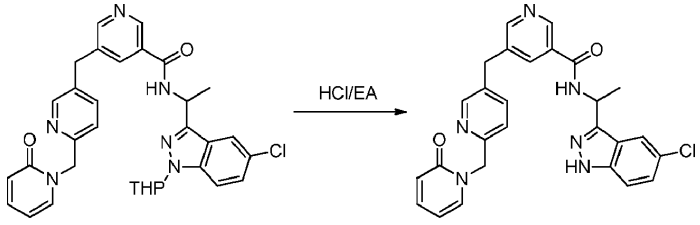
Пример 38. Получение N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)этил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида



N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)этил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид



В раствор 5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотиновой кислоты (500 мг сырое вещество, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (194 мг, 1,5 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (228 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли 1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этанамин (170 мг сырое вещество, 0,5 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-(1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (130 мг, 45%).



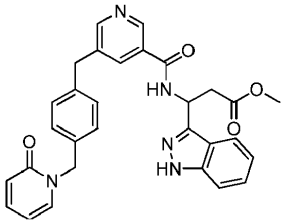
В раствор N-(1-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)этил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида (130 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли HCl/EA (5 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)этил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотиамида в виде белого твердо-

го вещества (70 мг, 64%).

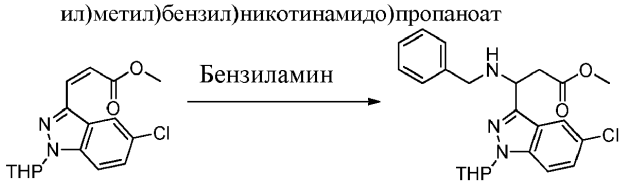
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 499,1, найдено: 499,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.03 (уш.с, 1H), 9.12 (д, 1H), 8.87 (д, 1H), 8.65 (д, 1H), 8.47 (д, 1H), 8.06 (т, 1H), 7.86 (д, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.64 (дд, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.48-7.40 (м, 1H), 7.33 (дд, 1H), 7.13 (д, 1H), 6.37 (д, 1H), 6.23 (тд, 1H), 5.63 (т, 1H), 5.12 (с, 2H), 4.03 (с, 2H), 1.66 (д, 3H).

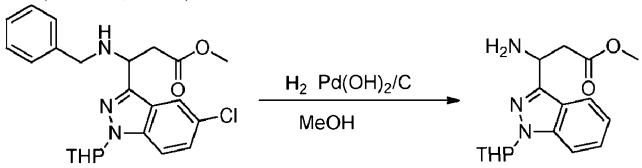
Пример 39. Получение метил 3-(1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноата



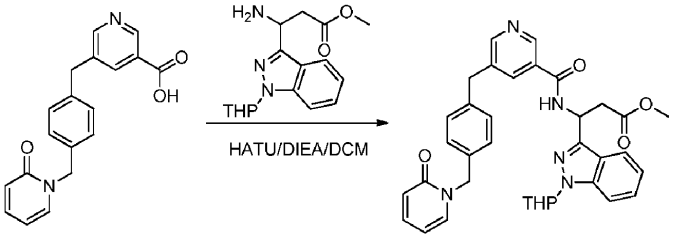
метил 3-(1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноат



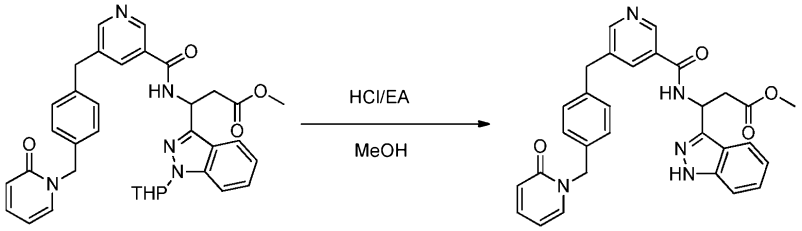
Метил 3-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)акрилат (200 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) и бензиламин (1 мл) комбинировали и затем нагревали до 70°C в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры остаток очищали флэш-хроматографией (MeCN/H_2O = от 1/2 до 19/1) с получением метил 3-(бензиламино)-3-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата в виде масла (188 мг, 70%).



Смесь метил 3-(бензиламино)-3-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата (140 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.), 20% $Pd(OH)_2$/C (50 мг) в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение 1,5 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением метил 3-амино-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (90 мг, 90%).



Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (95 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.), метил 3-амино-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата (90 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.), HATU (113 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (1 мл) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (25 мл), и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток дополнительно очищали флэш-хроматографией (MeCN/H_2O = от 1/4 до 4/1) с получением метил 3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (129 мг, 72%).

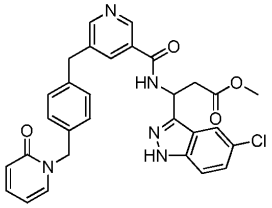


Раствор метил 3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)-3-(1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата (125 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и HCl/EA (3н., 5 мл) перемешивали при 50°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 19/1) с получением метил 3-(1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноата в виде белого твердого вещества (82 мг, 76%).

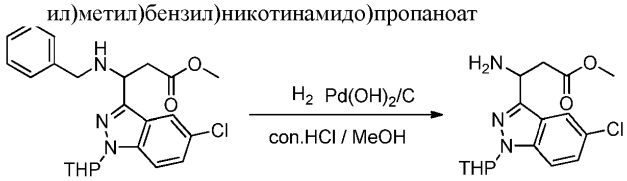
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 522,2, найдено: 522,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 12.90 (с, 1H), 9.217 (д, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.76-7.71 (м, 2H), 7.49 (д, 1H), 7.42-7.29 (м, 2H), 7.21 (м, 4H), 7.07-7.02 (м, 1H), 6.38 (д, 1H), 6.23-6.18 (м, 1H), 6.02-5.99 (м, 1H), 5.03 (с, 2H), 3.97 (с, 2H), 3.55 (с, 3H), 3.36-3.28 (м, 1H), 3.12-3.04 (м, 1H).

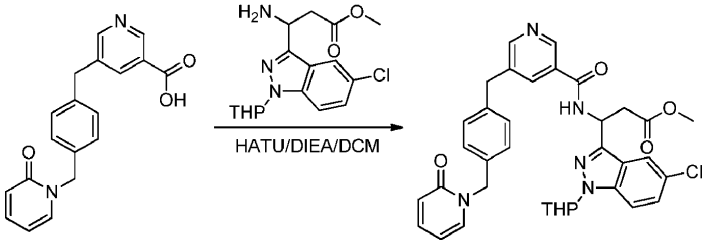
Пример 40. Получение метил 3-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноата



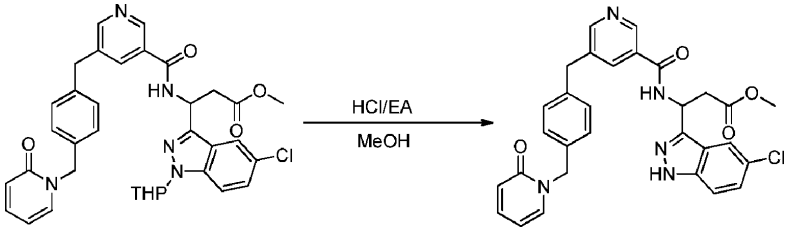
метил 3-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноат



Смесь метил 3-(бензиламино)-3-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата (140 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.), 20% $Pd(OH)_2/C$ (50 мг), конц. HCl (0,5 мл) в метаноле (25 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм, баллон) в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением метил 3-амино-3-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата в виде желтого масла (76 мг, 64%).



Смесь 5-(4-((2-окосопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (70 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), метил 3-амино-3-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)пропаноата (73 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), HATU (83 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (0,5 мл) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM (30 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (20 мл) и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток очищали очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 19/1) с получением метил 3-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноата в виде белого твердого вещества (25 мг, 17%).

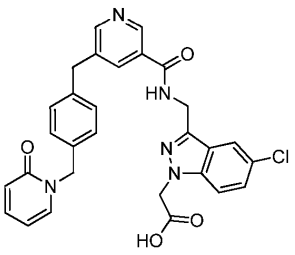


Раствор метил 3-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноата (25 мг, 0,039 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и HCl/MeOH (2 N, 3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/19 до 3/2) с получением метил 3-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноата в виде белого твердого вещества (16 мг, 73%).

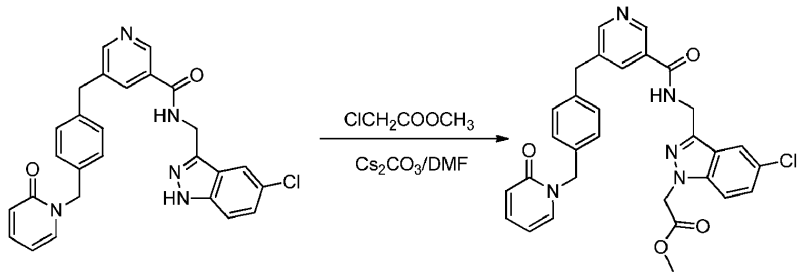
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 556,2, найдено: 556,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.11 (с, 1H), 9.18 (д, 1H), 8.81 (д, 1H), 8.62 (д, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.73 (дд, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.41-7.31 (м, 2H), 7.23-7.19 (м, 4H), 6.38 (д, 1H), 6.21-6.18 (м, 1H), 5.96-5.91 (м, 1H), 5.03 (с, 2H), 3.97 (с, 2H), 3.55 (с, 3H), 3.31-3.27 (м, 1H), 3.15-3.09 (м, 1H).

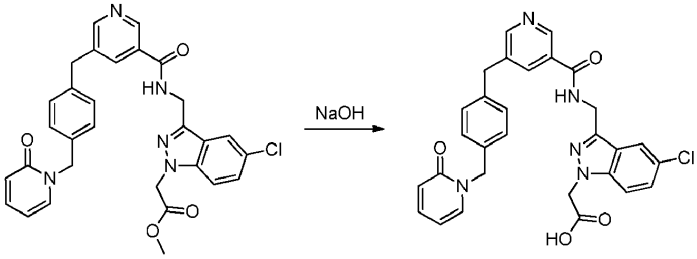
Пример 41. Получение 2-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)-метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты



2-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота



Смесь соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (260 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), метил 2-хлорацетата (543 мг, 2,5 ммоль, 5,0 экв.) и Cs_2CO_3 (1,0 г, 3 ммоль, 6 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь заливали в воду и осадок собирали с помощью пипетки с получением метил 2-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата в виде желтого твердого вещества (200 мг, 72,2%).

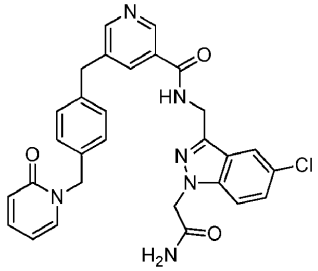


В раствор метил 2-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (200 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) в THF/MeOH (5 мл/10 мл) добавляли водный раствор NaOH (1н., 5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток подкисляли HCl до pH 3. Смесь концентрировали и остаток очищали препаративной MPLC с получением 2-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества (140 мг, 74,3%).

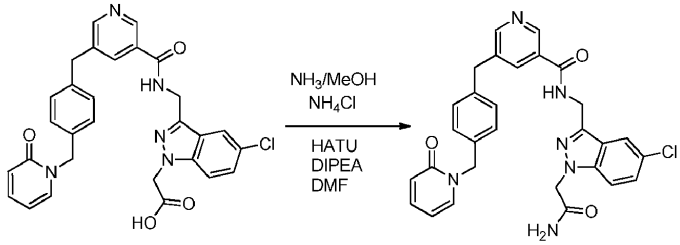
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 542,2, найдено: 542,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.14 (с, 1H), 9.34 (т, 1H), 8.86 (с, 1H), 8.62 (с, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.67 (д, 1H), 7.42-7.37 (м, 2H), 7.25-7.19 (м, 4H), 6.38 (д, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.24 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.76 (д, 2H), 3.99 (с, 2H).

Пример 42. Получение N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

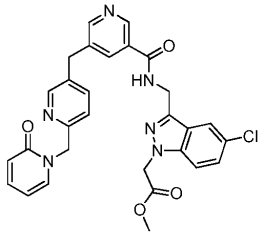


Смесь 2-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (110 мг, 0,20 ммоль, 1 экв.), NH_3/MeOH (3 моль/л, 0,5 мл), NH_4Cl (20 мг, 0,37 ммоль, 1,9 экв.), HATU (80 мг, 0,21 ммоль, 1,05 экв.), DIPEA (0,3 мл) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (41 мг, 37,3%).

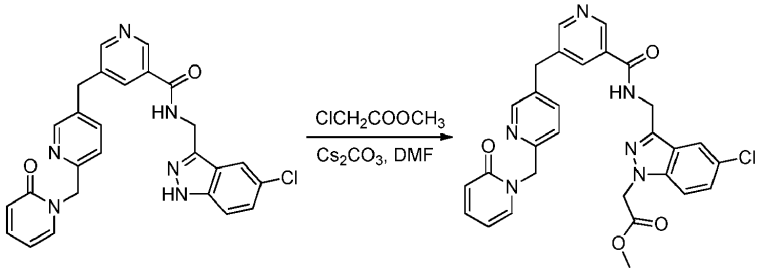
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 542,0, найдено: 542,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 9.33 (т, 1H), 8.86 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.45-7.37 (м, 3H), 7.31-7.19 (м, 6H), 6.39 (д, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.74 (с, 4H), 3.98 (с, 2H).

Пример 43. Получение метил 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата



метил 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетат



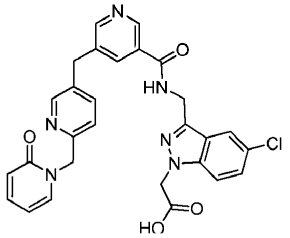
В раствор N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида (200 мг сырого, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли метил 2-хлорацетат (445 г, 4,1 ммоль, 10,0 экв.) и Cs_2CO_3 (668 мг, 2,05 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата в виде желтого твердого вещества (80 мг, 35%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 557,1, найдено: 557,1.

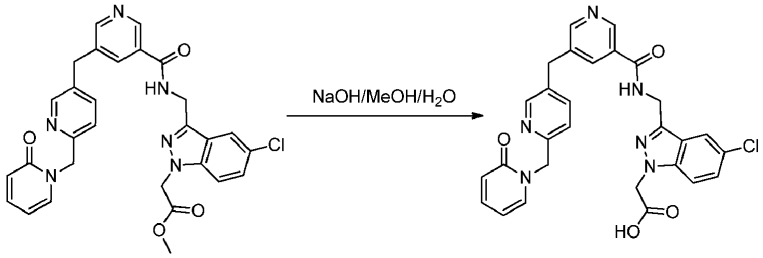
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.34 (т, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.66 (д, 1H), 8.47 (д, 1H), 8.08 (д, 1H), 7.94

(д, 1H), 7.74 (дд, 1H), 7.67 (д, 1H), 7.64 (дд, 1H), 7.48-7.40 (м, 2H), 7.13 (д, 1H), 6.37 (д, 1H), 6.23 (тд, 1H), 5.38 (с, 2H), 5.12 (с, 2H), 4.76 (д, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.76 (с, 3H).

Пример 44. Получение 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты



2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота

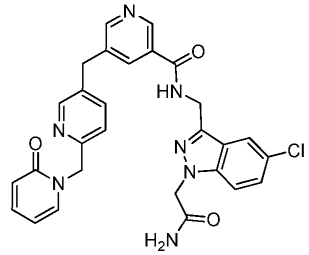


Раствор метил 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (80 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и THF (2 мл) обрабатывали водным раствором NaOH (56 мг, 1,4 ммоль, 10 экв.) в 2 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и остаток подкисляли 1н. HCl до достижения pH 3. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты в виде желтого твердого вещества (29 мг, 38%).

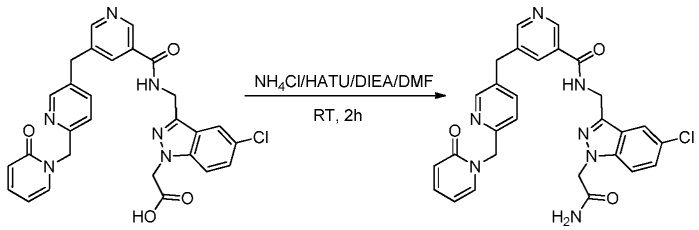
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 543,15, найдено: 543,1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.34 (т, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.65 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.64 (д, 2H), 7.45-7.39 (м, 2H), 7.13 (д, 1H), 6.37 (д, 1H), 6.23 (т, 1H), 5.18 (с, 2H), 5.12 (с, 2H), 4.76 (д, 2H), 4.03 (с, 2H).

Пример 45. Получение N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида



N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид



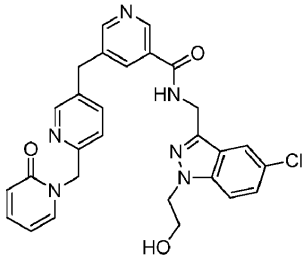
Смесь 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)-метил)-1H-индазол-1-ил)уксусной кислоты (22 мг, 0,04 ммоль, 1,0 экв.), NH_4Cl (3,3 мг, 0,06 ммоль, 1,5 экв.), HATU (30,4 мг, 0,08 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (15 мг, 0,12 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×20 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества

(7 мг, 32%).

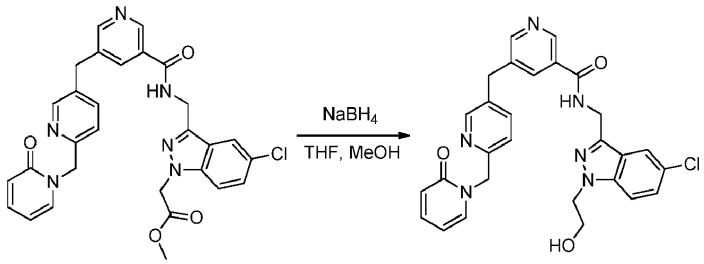
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 542,17, найдено: 542,2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.32 (т, 1H), 8.76 (с, 1H), 8.65 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.65-7.60 (м, 3H), 7.43-7.38 (м, 2H), 7.30 (с, 1H), 7.13 (д, 1H), 6.37 (д, 1H), 6.23 (т, 1H), 5.12 (с, 2H), 5.03 (с, 2H), 4.76 (д, 2H), 4.03 (с, 2H).

Пример 46. Получение N-((5-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида



N-((5-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид

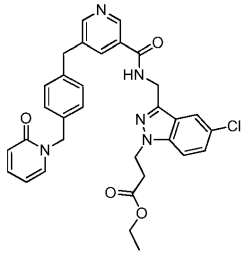


В раствор метил 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетата (80 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (33 мг, 0,86 ммоль, 6,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C. В смесь по каплям добавляли MeOH (2 мл) в течение 1 ч и затем нагревали при 60°C в течение 1 ч. В смесь добавляли воду (5 мл). Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 20 мг продукта, который затем очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-пиридин-3-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (7 мг, 9%).

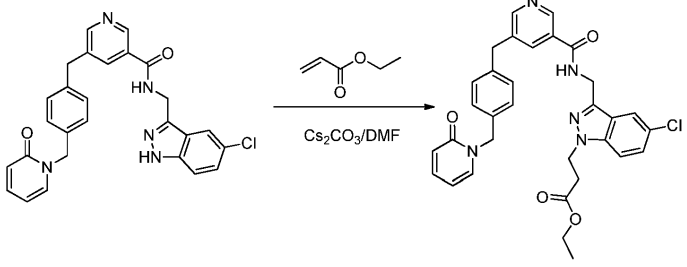
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 529,1, найдено: 529,2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.75 (д, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.33 (с, 1H), 7.98 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.64 (дд, 1H), 7.55 (дд, 1H), 7.50-7.40 (м, 2H), 7.25 (дд, 1H), 7.14 (д, 1H), 6.44 (д, 1H), 6.31 (т, 1H), 5.13 (с, 2H), 4.77 (с, 2H), 4.34 (т, 2H), 4.00 (с, 2H), 3.84 (т, 2H).

Пример 47. Получение этил 3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноата



этил 3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноат



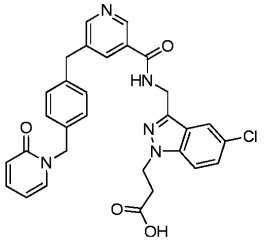
Смесь соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (260 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), этилакрилата (250 мг, 2,5 ммоль, 5 экв.) и Cs_2CO_3 (815 мг, 2,5 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (3 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь охлаж-

дали до комнатной температуры и заливали в воду (10 мл). Водный слой экстрагировали DCM (10 мл ×3). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали, и остаток очищали препаративной HPLC с получением этил 3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества (47 мг, 16,1%).

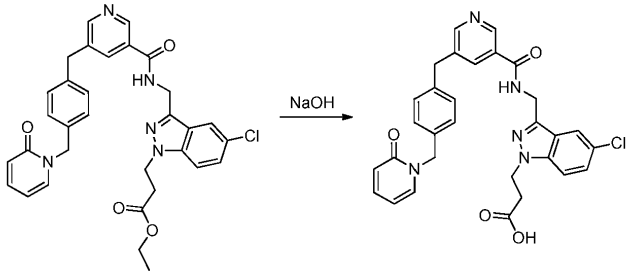
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 584,2, найдено: 584,1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.83 (д, 1H), 8.57 (д, 1H), 8.09 (т, 1H), 7.85 (д, 1H), 7.69 (дд, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.60 (с, 1H), 7.56-7.51 (м, 1H), 7.39 (дд, 1H), 7.26 (дд, 4H), 6.58 (д, 1H), 6.40 (тд, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.89 (с, 2H), 4.65 (т, 2H), 4.08 (с, 2H), 4.03 (к, 2H), 2.96 (т, 2H), 1.11 (т, 3H).

Пример 48. Получение 3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)-метил)-1H-индазол-1-ил)пропионовой кислоты



3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропионовая кислота

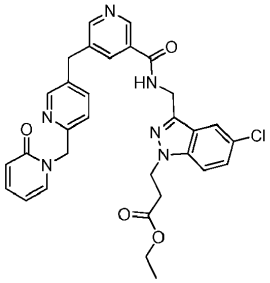


В раствор этил 3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноата (30 мг, 0,05 ммоль, 1 экв.) в THF/MeOH (1 мл/1 мл) добавляли водный раствор NaOH (1н., 1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток подкисляли HCl до pH 5. Фильтровали и твердое вещество собирали с получением 3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропионовой кислоты в виде белого твердого вещества (27 мг, 93,1%).

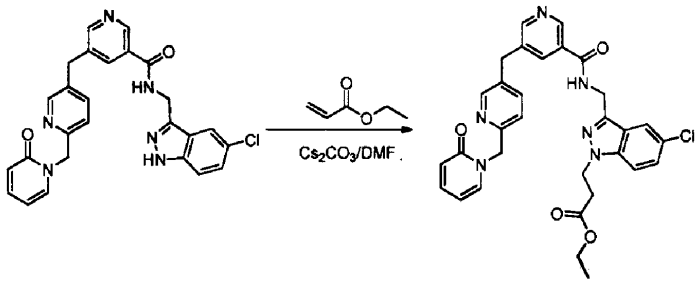
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 556.2, найдено: 556.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.39 (т, 1H), 8.92 (д, 1H), 8.69 (д, 1H), 8.20 (с, 1H), 7.89 (д, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.71 (д, 1H), 7.42-7.38 (м, 2H), 7.23 (дд, 4H), 6.58 (д, 1H), 6.38 (д, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.76 (д, 2H), 4.55 (т, 2H), 4.03 (с, 2H), 2.85 (т, 2H).

Пример 49. Получение этил 3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноата



этил 3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноат

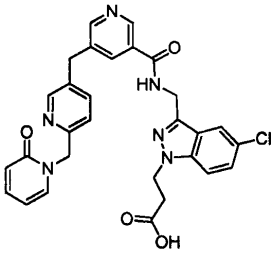


Смесь N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида (68 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.), этилакрилата (17 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) и Cs_2CO_3 (55 мг, 0,17 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при 80°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и очищали напрямую флэш-хроматографией с получением этил 3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноата в виде желтого твердого вещества (65 мг, 79%).

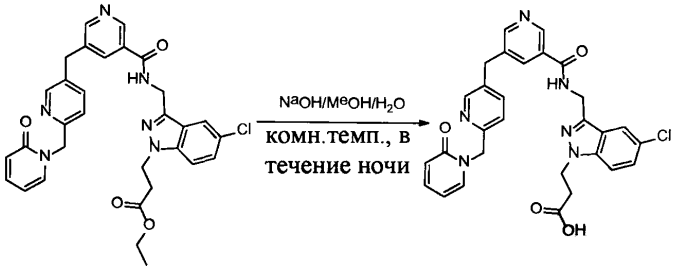
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 585.2, найдено: 585.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.86 (с, 1H), 8.60 (с, 1H), 8.44 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.84 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.64 (д, 1H), 7.59-7.53 (м, 2H), 7.36 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 6.55 (д, 1H), 6.42 (т, 1H), 5.23 (с, 2H), 4.87 (с, 2H), 4.63 (т, 2H), 4.09 (с, 2H), 4.02 (к, 2H), 2.94 (т, 2H), 1.11 (т, 3H).

Пример 50. Получение 3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропионовой кислоты



3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропионовая кислота

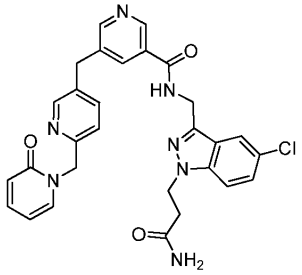


Раствор этил 3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноата (76 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) обрабатывали водным раствором NaOH (22 мг, 0,56 ммоль, 4,0 экв.) в 2 мл воды. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и остаток подкисляли 1н. HCl до достижения pH 3. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением 3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропионовой кислоты в виде белого твердого вещества (58 мг, 74%).

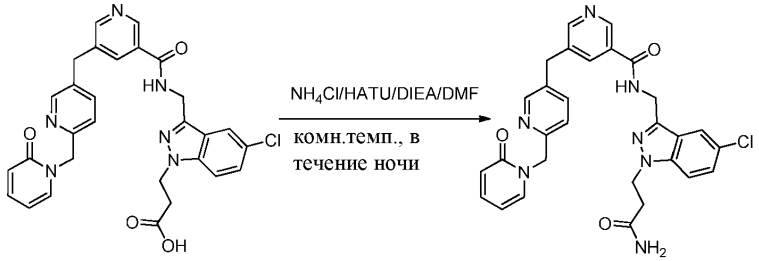
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 557.17, найдено: 557.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.85 (с, 1H), 8.60 (с, 1H), 8.44 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.65 (дд, 1H), 7.58 (д, 1H), 7.54 (тд, 1H), 7.35 (дд, 1H), 7.24 (д, 1H), 6.55 (д, 1H), 6.41 (тд, 1H), 5.24 (с, 2H), 4.87 (т, 2H), 4.61 (т, 2H), 4.11 (с, 2H), 2.87 (т, 2H).

Пример 51. Получение N-((1-(3-амино-3-оксопропил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида



N-((1-(3-амино-3-оксопропил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид

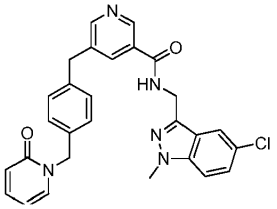


Смесь 3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)-метил)-1H-индазол-1-ил)пропионовой кислоты (140 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), NH_4Cl (20 мг, 0,38 ммоль, 1,5 экв.), HATU (190 мг, 0,5 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (96 мг, 0,75 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь заливали в воду (20 мл) и экстрагировали EtOAc (2×30 мл). Объединенный органический слой промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия. Смесь фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((1-(3-амино-3-оксопропил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (91,9 мг, 66%).

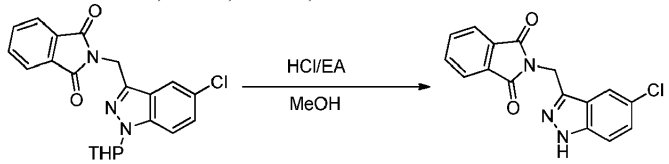
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 556.19, найдено: 556.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 9.30 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.65 (с, 1H), 8.47 (с, 1H), 8.07 (с, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.75-7.63 (м, 3H), 7.46-7.37 (м, 3H), 7.13 (д, 1H), 6.87 (с, 1H), 6.36 (д, 1H), 6.23 (т, 1H), 5.12 (с, 2H), 4.75 (д, 2H), 4.54 (т, 2H), 4.03 (с, 2H), 2.66 (т, 2H).

Пример 52. Получение N-((5-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида

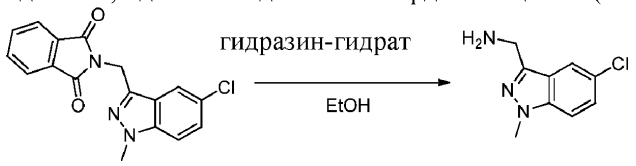


N-((5-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

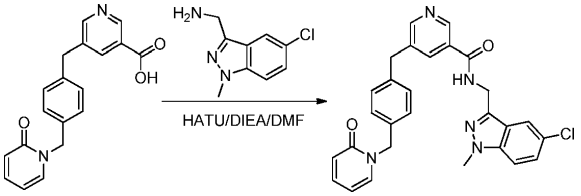


Раствор 2-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (650 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и HCl/EA (3н., 20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением 2-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества (500 мг, 87%).

В холодную суспензию 2-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (500 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (396 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли метилйодид (408 мг, 2,8 ммоль, 2,0 экв.). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем гасили смесью EA/H_2O (20 мл/20 мл). Осадок фильтровали и сушили с получением 2-((5-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде белого твердого вещества (295 мг, 63%).



2-((5-Хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-дион (290 мг, 0,89 ммоль, 1,0 экв.) в этаноле (20 мл) обрабатывали гидразин-гидратом (1 мл, 31,5 ммоль), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Осадок твердого вещества фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией (MeCN/H_2O = от 1/2 до 9/1) с получением (5-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метанамина (162 мг, 93%).

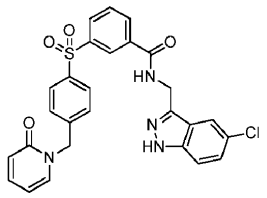


Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (150 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метанамина (160 мг, 0,81 ммоль, 1,7 экв.), HATU (213 мг, 0,56 ммоль, 1,2 экв.) и DIEA (1 мл) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали флэш-хроматографией (MeCN/H_2O = от 1/2 до 9/1) с получением N-((5-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (112 мг, 48%).

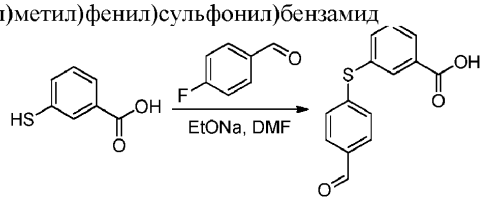
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 498.2, найдено: 498.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 9.28 (т, 1H), 8.85 (д, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.03 (т, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.74 (дд, 1H), 7.65 (д, 1H), 7.42-7.36 (м, 2H), 7.24-7.18 (м, 4H), 6.38 (д, 1H), 6.22-6.17 (м, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.74 (д, 2H), 4.00 (с, 3H), 3.98 (с, 2H).

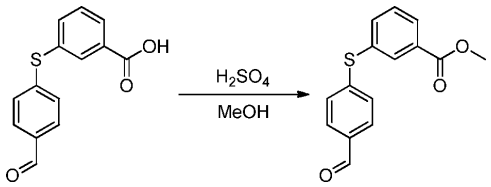
Пример 53. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)бензамида



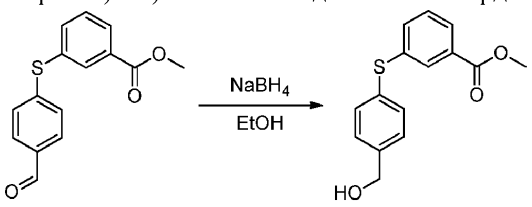
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)бензамид



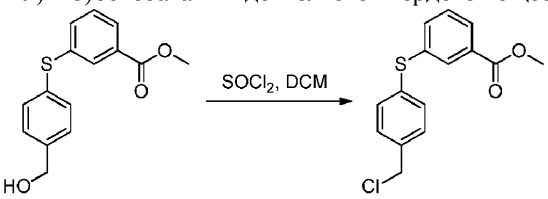
В раствор 3-меркаптобензойной кислоты (0,5 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли EtONa (2,1 г, 21% в EtONa, 6,5 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем в смесь добавляли 4-фторбензальдегид (0,4 г, 3,3 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь заливали в ледяную воду (10 мл), подкисляли 1н. HCl до pH 3-4. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 3-((4-формилфенил)тио)бензойной кислоты в виде желтого твердого вещества (1,1 г, чистота около 50%, 64%).



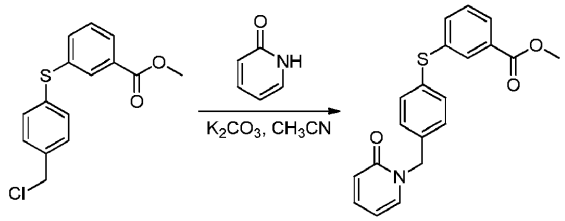
В раствор 3-((4-формилфенил)тио)бензойной кислоты (1,1 г, чистота около 50%, 2,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли H_2SO_4 (0,84 г, 8,6 ммоль, 4,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (10 мл) и нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ до pH 7-8. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-((4-формилфенил)тио)бензоата в виде желтого твердого вещества (400 мг, 68%).



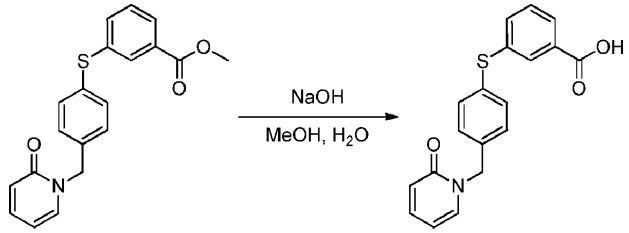
В раствор метил 3-((4-формилфенил)тио)бензоата (400 мг, 1,47 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (10 мл) добавляли $NaBH_4$ (67 мг, 1,76 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь смешивали с водой (5 мл). Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-((4-(гидроксиметил)фенил)тио)бензоата в виде желтого твердого вещества (200 мг, 49%).



В раствор метил 3-((4-(гидроксиметил)фенил)тио)бензоата (200 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли $SOCl_2$ (434 мг, 3,65 ммоль, 5,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением метил 3-((4-(хлорметил)фенил)тио)бензоата в виде желтого масла (200 мг сырого, 94%).

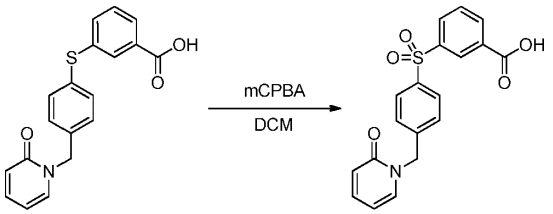


Смесь метил 3-((4-(хлорметил)фенил)тио)бензоата (200 мг сырого, 0,73 ммоль, 1,0 экв.), пиридин-2(1H)-она (104 мг, 1,1 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (302 мг, 2,19 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением метил 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)тио)бензоата в виде желтого твердого вещества (300 мг сырого, колич.).

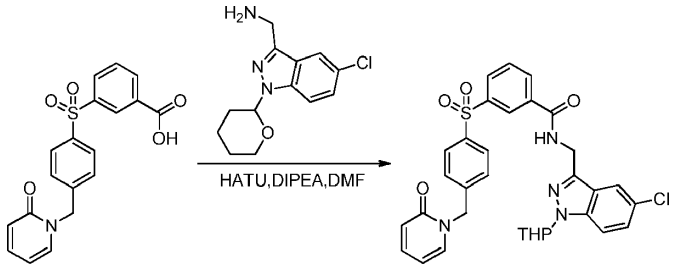


В раствор метил 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)тио)бензоата (300 мг сырого, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (88 мг, 2,19 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (10 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 3-4. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концен-

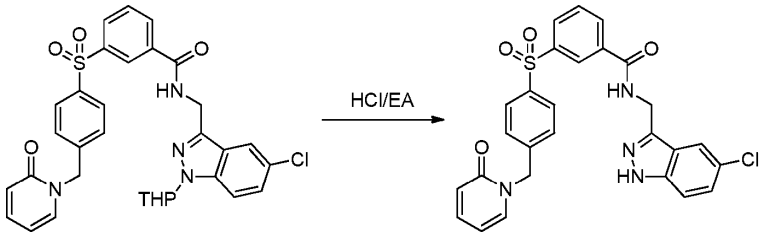
трировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)тио)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (120 мг, 49%).



В раствор 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)тио)бензойной кислоты (110 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли m-CPBA (662 мг, 3,3 ммоль, 10,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (70 мг, 57%).



В раствор 3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)бензойной кислоты (70 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (81 мг, 0,63 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (96 мг, 0,25 ммоль, 1,3 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (61 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)бензамида в виде желтого твердого вещества (100 мг, 85%).

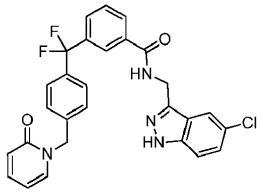


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)бензамида (100 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/MeOH (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Водный слой концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)бензамида в виде желтого твердого вещества (70 мг, 82%).

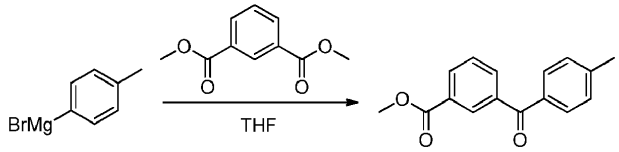
LRMS (M-H) m/z: вычислено: 531.1, найдено: 531.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.12 (уш.с, 1H), 9.44 (т, 1H), 8.43 (с, 1H), 8.16 (д, 1H), 8.08 (д, 1H), 7.98-7.94 (м, 2H), 7.90 (с, 1H), 7.78 (д, 1H), 7.71 (т, 1H), 7.55 (д, 1H), 7.48-7.40 (м, 3H), 7.33 (дд, 1H), 6.40 (д, 1H), 6.25 (т, 1H), 5.15 (с, 2H), 4.80 (д, 2H).

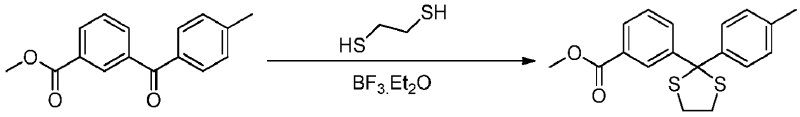
Пример 54. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида



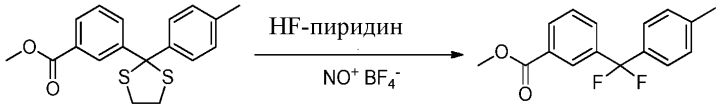
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамид



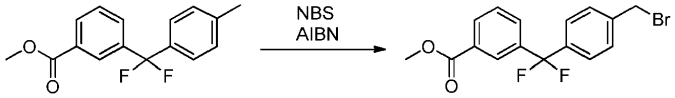
В раствор диметил изофталата (25 г, 129 ммоль, 4,3 экв.) в сухом THF (500 мл) по каплям добавляли п-толилмагния бромид (30 ммоль, 1 экв.) в атмосфере азота в в ванне с ледяной водой и смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь заливали в водный раствор NH_4Cl и экстрагировали EA. Органические слои концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-(4-метилбензоил)бензоата в виде белого твердого вещества (1,6 г, 21%).



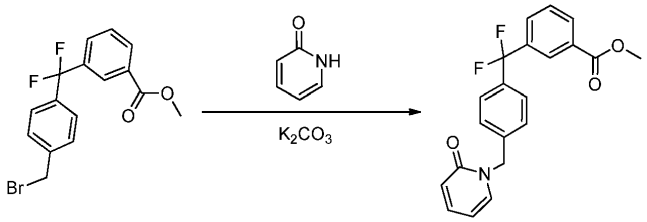
В раствор метил 3-(4-метилбензоил)бензоата (508 мг, 2 ммоль, 1 экв.) и $BF_3 \cdot Et_2O$ (1,42 г, 10 ммоль, 5 экв.) в сухом DCM (5 мл) добавляли этан-1,2-дитиол (954 мг, 8 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали в течение ночи и затем разделяли между DCM и водой. Органический слой концентрировали и очищали препаративной TLC (PE/EA = 5/1) с получением метил 3-(2-(п-толил)-1,3-дитиолан-2-ил)бензоата в виде белого твердого вещества (400 мг, 61%).



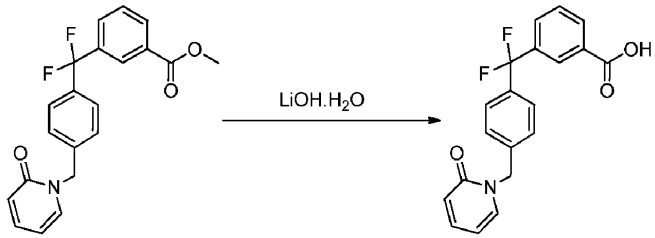
В раствор $NO^+BF_4^-$ (1 г, 8,5 ммоль, 5,7 экв.) и 70% HF-пиридина (4,4 г, 31 ммоль, 20 экв.) в сухом DCM (20 мл) при 0°C добавляли раствор метил 3-(2-(п-толил)-1,3-дитиолан-2-ил)бензоата (500 мг, 1,5 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем разбавляли DCM и пропускали через колонку, упакованную Al_2O_3/Mg_2SO_4 (20 г / 8 г). Собранный раствор DCM концентрировали, очищали препаративной TLC (PE/EA = 15:1) с получением метил 3-(дифтор(п-толил)метил)бензоата в виде белого масла (320 мг, 77%).



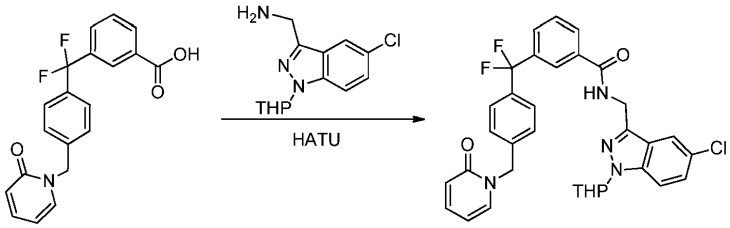
В раствор метил 3-(дифтор(п-толил)метил)бензоата (276 мг, 1 ммоль, 1 экв.) в CCl_4 (10 мл) добавляли NBS (213 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и AIBN (16,4 мг, 0,1 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч, затем концентрировали, заливали в воду и экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали, очищали препаративной TLC (PE/EA = 15:1) с получением метил 3-((4-(бромметил)фенил)дифторметил)бензоата в виде белого масла (300 мг, 84,5%).



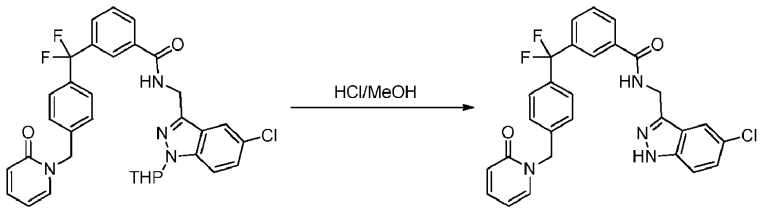
В раствор метил 3-((4-(бромметил)фенил)дифторметил)бензоата (200 мг, 0.56 ммоль, 1 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли пиридин-2(1H)-он (108 мг, 1,1 ммоль, 2 экв.) и K_2CO_3 (232 мг, 1,68 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 дней, затем концентрировали, заливали в воду и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали и очищали препаративной TLC (PE/EA = 1:1) с получением метил 3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензоата в виде белого масла (90 мг, 43%).



В раствор метил 3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензоата (90 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в THF/H_2O (15 мл/5 мл) добавляли LiOH·H_2O (101 мг, 2,4 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали с получением 3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензойной кислоты (сырое вещество) для следующей стадии.



В раствор 3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензойной кислоты (сырое вещество, -0,24 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) добавляли TEA (48,5 мг, 0,48 ммоль, 2 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (63,8 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) и HATU (182,4 мг, 0,48 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной TLC (EA/Et_3N= 50/1) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида в виде белого масла (90 мг, 62%).

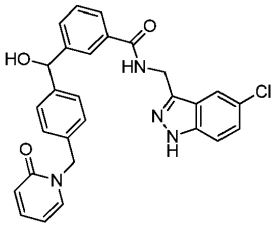


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида (90 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4 мл) добавляли HCl/MeOH (4 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и затем концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида в виде белого твердого вещества (60 мг, 77%).

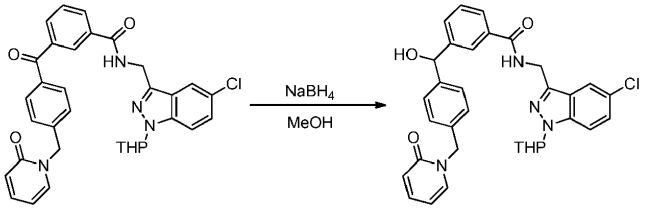
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 519.1, найдено: 518.8.

^{1}H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8.04 (с, 1H), 7.95 (д, 1H), 7.88 (д, 1H), 7.70 (дд, 2H), 7.61-7.46 (м, 5H), 7.37 (м, 3H), 6.59 (д, 1H), 6.42 (к, 1H), 5.24 (с, 2H), 4.92 (с, 2H).

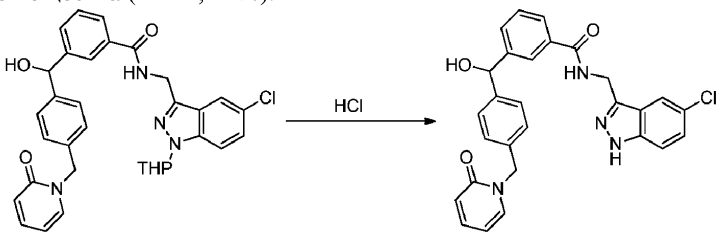
Пример 55. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(гидрокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(гидрокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамид



В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоил)бензамида (30 мг, 0,1 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3OH (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (76 мг, 0,2 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(гидрокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида в виде желтого твердого вещества (30 мг, 50%).

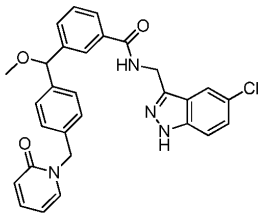


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(гидрокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида (30 мг, 0,051 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли MeOH/HCl (4н., 5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали, и очищали препаративной HPLC с получением соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(гидрокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида в виде белого твердого вещества (8,0 мг, 32%).

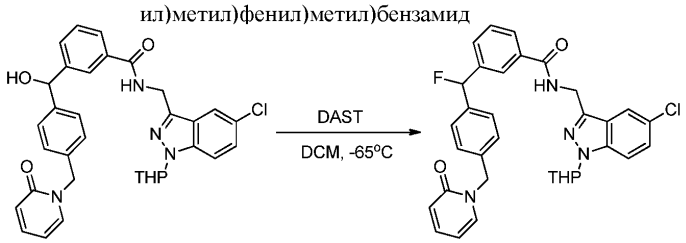
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 499.2, найдено: 499.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 7.90 (д, 2H), 7.75 (м, 2H), 7.60-7.48 (м, 3H), 7.40-7.29 (дд, 4H), 7.28 (д, 2H), 6.64 (д, 2H), 6.49 (т, 1H), 5.82 (с, 1H), 5.21 (с, 2H), 4.92 (с, 2H).

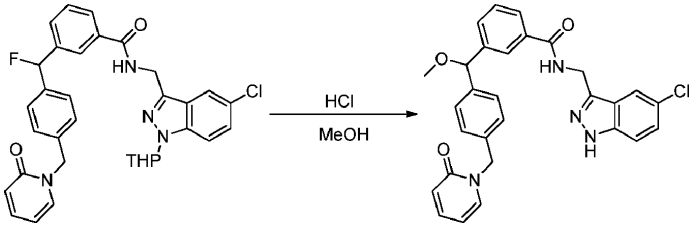
Пример 56. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(метокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(метокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамид



В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(гидрокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида (29 мг, 0,05 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM в атмосфере N_2 по каплям добавляли DAST (0,05 мл) при -65°C. Смесь перемешивали при -65°C в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl, разбавляли водой, экстрагировали DCM (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали, очищали препаративной TLC (DCM/MeOH = 30/1) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(фтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида в виде белого твердого вещества (20 мг, 69%).

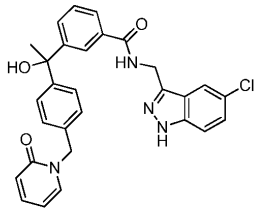


В перемешанную суспензию N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(фтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида (20 мг, 0,034 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли MeOH/HCl (4н., 1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Затем ее концентрировали и споласкивали MeCN с получением соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(метокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамида в виде белого твердого вещества (10 мг, 47%).

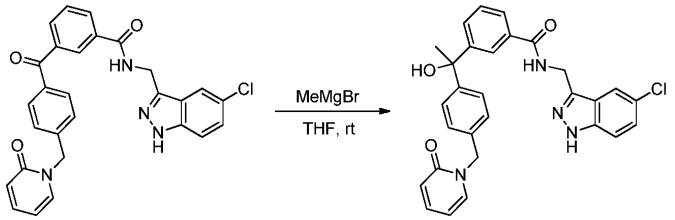
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 513.2, найдено: 513.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 7.76 (с, 2H), 7.56 (дд, 2H), 7.40-7.35 (м, 3H), 7.29-7.21 (м, 4H), 7.13 (м, 2H), 6.44 (д, 1H), 6.25 (т, 1H), 5.21 (с, 1H), 5.04 (с, 2H), 3.21 (с, 3H).

Пример 57. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(1-гидрокси-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)этил)бензамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(1-гидрокси-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)этил)бензамид

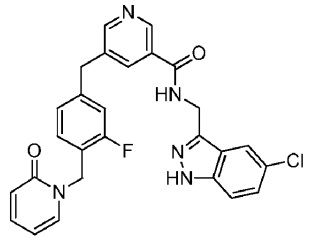


В раствор N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоил)-бензамида (30 мг, 0,060 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (3 мл) по каплям добавляли MeMgBr (3,0 M в THF, 0,12 мл) при 0°C в атмосфере N_2 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили водным раствором NH_4Cl, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические слои концентрировали с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(1-гидрокси-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)этил)бензамида в виде белого твердого вещества (9,5 мг, 30%).

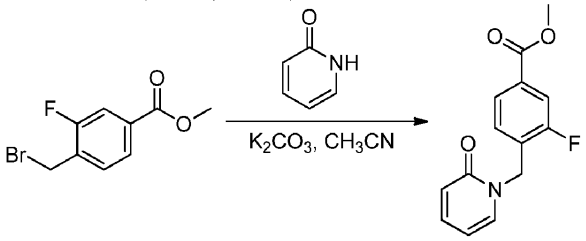
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 513.2, найдено: 513.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 7.90 (с, 1H), 7.89 (д, 1H), 7.69 (дд, 2H), 7.59-7.48 (м, 3H), 7.42-7.34 (м, 4H), 7.24 (д, 2H), 6.57 (д, 1H), 6.37 (т, 1H), 5.17 (с, 2H), 4.91 (с, 2H), 1.92 (с, 3H).

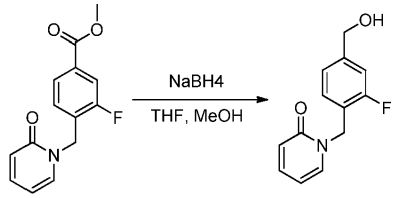
Пример 58. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



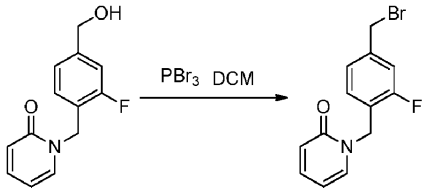
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1 (2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



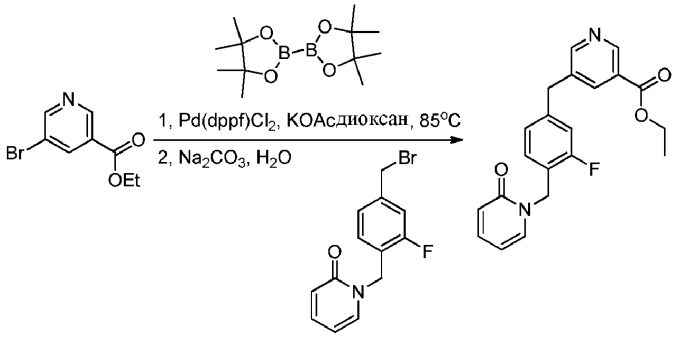
Смесь метил 4-(бромметил)-3-фторбензоата (500 мг, 2,02 ммоль, 1,0 экв.), пиридин-2(1H)-она (384 мг, 4,04 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (836 мг, 6,06 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (5 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата в виде желтого твердого вещества (430 мг, 82%).



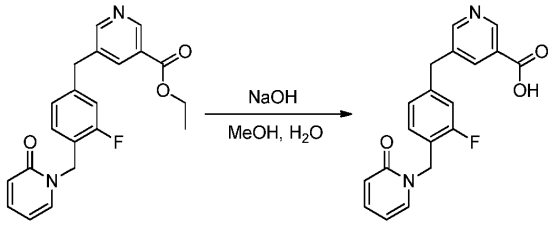
В раствор метил 3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (380 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли $NaBH_4$ (332 мг, 8,74 ммоль, 6,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C. В смесь по каплям добавляли MeOH (5 мл) в течение 1 ч. Смесь нагревали при 60°C в течение 5 ч. В смесь добавляли воду (10 мл). Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 1-(2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (350 мг сырое вещество, колич.).



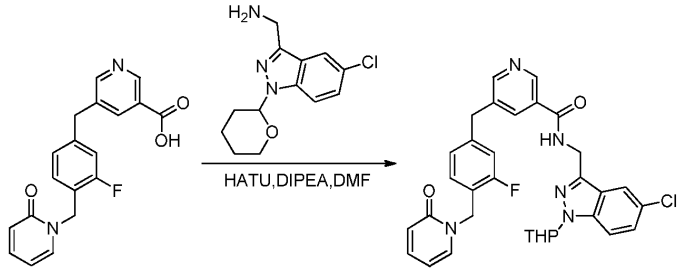
В раствор 1-(2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (350 мг сырого, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли PBr_3 (593 мг, 2,19 ммоль, 1,5 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь смешивали с насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 1-(4-(бромметил)-2-фторбензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (170 мг, 39%).



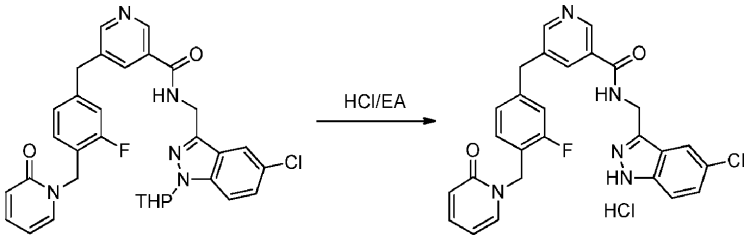
В раствор этил 5-бромникотината (336 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли AcOK (420 мг, 4,38 ммоль, 3,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (371 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (54 мг, 0,07 ммоль, 0,05 экв.). Смесь нагревали при 85°C в течение ночи в атмосфере N_2 и затем смесь охлаждали до комнатной температуры, в смесь добавляли 1-(4-(бромметил)-2-фторбензил)пиридин-2(1H)-он (432 мг, 1,46 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (54 мг, 0,07 ммоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (464 мг, 4,38 ммоль, 3,0 экв.) в воде (5 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением этил 5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината в виде белого твердого вещества (100 мг, 48%).



В раствор этил 5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината (100 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и H_2O (2 мл) добавляли NaOH (32 мг, 0,81 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (10 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 2-3. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (150 мг сырое вещество, колич.).



В раствор 5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (150 мг сырое вещество, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (104 мг, 0,81 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (123 мг, 0,32 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (79 мг, 0,3 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (120 мг, 76%).

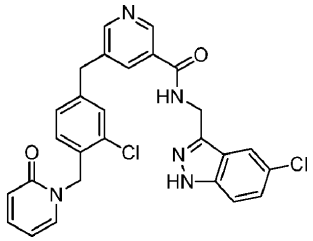


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (120 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/EA (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали Et_2O (10 мл). Фильтрационный осадок сушили при пониженном давлении с получением соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 65%).

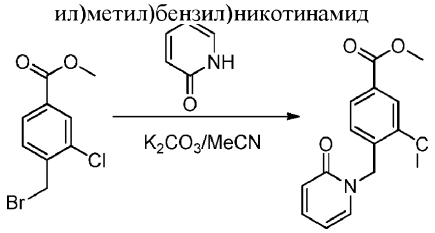
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 502.1, найдено: 502.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.16 (уш.с, 1H), 9.66 (т, 1H), 9.13 (с, 1H), 8.93 (с, 1H), 8.66 (с, 1H), 7.94 (д, 1H), 7.71 (дд, 1H), 7.54 (д, 1H), 7.50-7.40 (м, 1H), 7.34 (дд, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.14 (д, 1H), 7.08 (т, 1H), 6.39 (д, 1H), 6.24 (т, 1H), 5.07 (с, 2H), 4.81 (д, 2H), 4.16 (с, 2H).

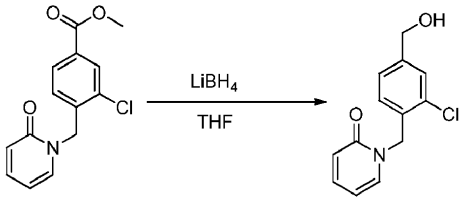
Пример 59. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



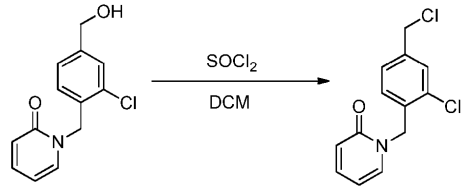
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1 (2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



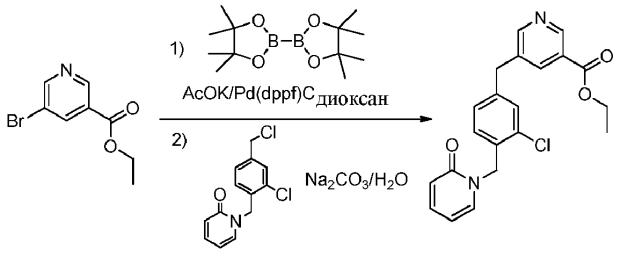
В суспензию метил 4-(бромметил)-3-хлорбензоата (500 мг, 1,8 ммоль, 1,0 экв.) и пиридин-2(1H)-она (360 мг, 3,8 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (523 мг, 3,8 ммоль, 2,0 экв.). Смесь нагревали до 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, которое очищали очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата в виде белого твердого вещества (413 мг, 78%).



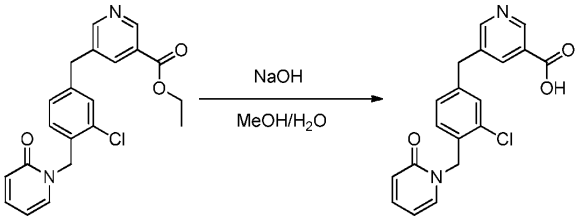
В раствор метил 3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (410 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) осторожно добавляли $LiBH_4$ (325 мг, 14 ммоль, 10,0 экв.). После добавления смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч и оставляли для охлаждения. Смесь гасили водой (20 мл), экстрагировали EA (3×20 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением 1-(2-хлор-4-(гидроксиметил)-бензил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого масла (352 мг, 95%).



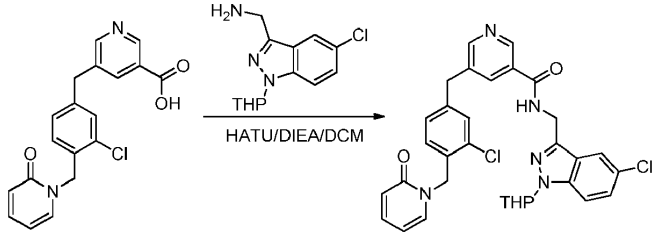
В раствор 1-(2-хлор-4-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (350 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) по каплям добавляли $SOCl_2$ (1 мл) в ванне с ледяной водой. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления растворителя остаток очищали флэш-хроматографией с получением 1-(2-хлор-4-(хлорметил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (360 мг, 96%).



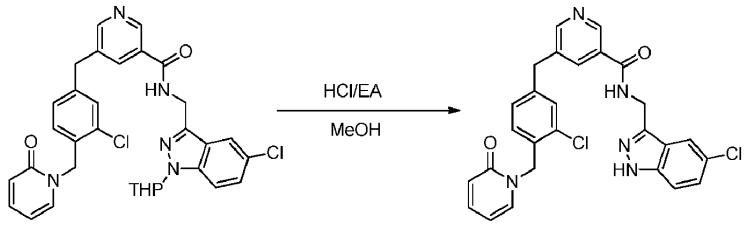
В суспензию этил 5-бромникотината (1.0 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,1 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.) и AcOK (1,280 г, 13 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (160 мг, 0,21 ммоль, 0,05 экв.). Смесь нагревали до 85°C в атмосфере N_2 в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1-(2-хлор-4-(хлорметил)бензил)пиридин-2(1H)-он (360 мг, 1,3 ммоль, 0,3 экв.) и раствор Na_2CO_3 (1,380 г, 13 ммоль, 3 экв.) в воде (8 мл) с последующим $Pd(dppf)Cl_2$ (160 мг, 0,21 ммоль, 0,05 экв.). Затем смесь нагревали до 95°C еще в течение 2 ч и оставляли для охлаждения. После удаления растворителя остаток гасили водой (30 мл), экстрагировали EA (3×30 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла, которое затем очищали хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя смесью DCM/MeOH (от 30/1 до 10/1) с получением этил 5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (399 мг, сырое вещество).



В раствор этил 5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината (399 мг, сырое вещество, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) и H_2O (10 мл) добавляли NaOH (400 мг, 10,0 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 ч. Органические растворители выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до pH 3. Осадок фильтровали и сушили с получением 5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (260 мг, 54% за две стадии).



Смесь 5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (260 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (195 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.), HATU (279 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (1 мл) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (25 мл), солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали в вакууме. Затем остаток дополнительно очищали флэш-хроматографией (MeCN/H_2O = 25-95%) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (316 мг, 71%).

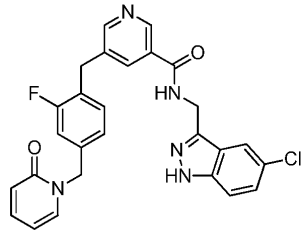


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (310 мг, 0,51 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и HCl/EA (3н., 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = 25-95%) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (76 мг, 26%).

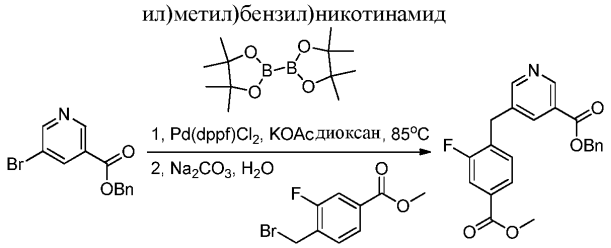
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 518.1, найдено: 518.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.07 (с, 1H), 9.28 (т, 1H), 8.87 (д, 1H), 8.64 (д, 1H), 8.06 (т, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.65 (м, 1H), 7.54-7.43 (м, 3H), 7.33 (м, 1H), 7.21 (м, 1H), 6.81 (д, 1H), 6.42 (д, 1H), 6.25 (м, 1H), 5.10 (с, 2H), 4.78 (д, 2H), 4.01 (с, 2H).

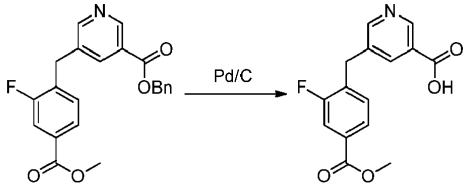
Пример 60. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



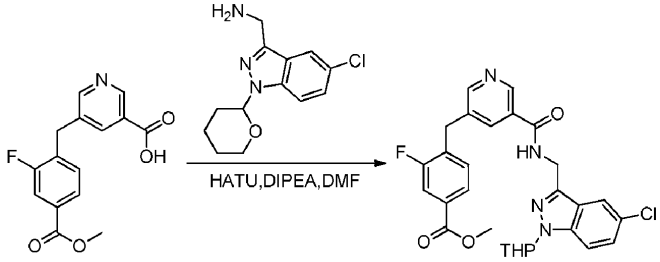
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-((2-оксопиридин-1 (2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор бензил 5-бромникотината (1,0 г, 3,42 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) добавляли AcOK (985 мг, 10,26 ммоль, 3,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (870 мг, 3,42 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (125 мг, 0,17 ммоль, 0,05 экв.). Смесь нагревали при 85°C в течение ночи в атмосфере N_2 и затем смесь охлаждали до комнатной температуры, в смесь добавляли метил 4-(бромметил)-3-фторбензоат (845 мг, 3,42 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (125 мг, 0,17 ммоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (1,09 г, 10,26 ммоль, 3,0 экв.) в воде (5 мл). Смесь нагревали до 95°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением бензил 5-(2-фтор-4-(метоксикарбонил)бензил)никотината в виде желтого масла (360 мг, 28%).

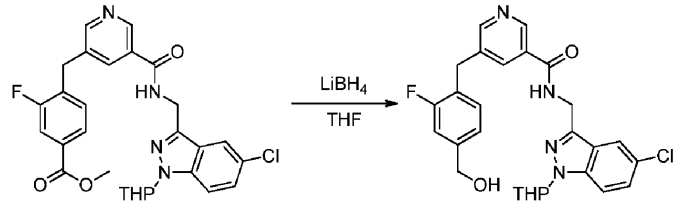


В раствор бензил 5-(2-фтор-4-(метоксикарбонил)бензил)никотината (360 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли Pd/C (36 мг, 10% Pd). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрационный осадок промывали DCM (10 мл) и MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 5-(2-фтор-4-(метоксикарбонил)бензил)никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (278 мг сырое вещество, колич.).

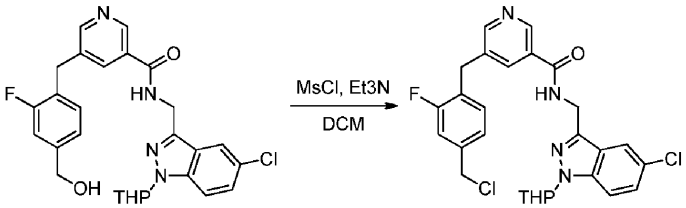


В раствор 5-(2-фтор-4-(метоксикарбонил)бензил)никотиновой кислоты (278 мг сырое вещество, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли DIPEA (368 мг, 2,85 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (433 мг,

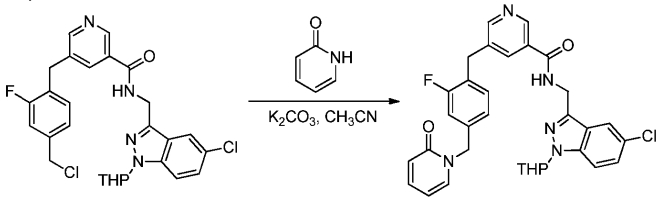
1,14 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (278 мг, 1,05 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 4-((5-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-3-фторбензоата в виде грязно-белого твердого вещества (360 мг, 71%).



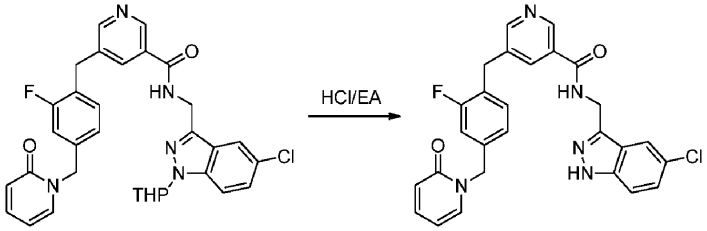
В раствор метил 4-((5-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)-пиридин-3-ил)метил)-3-фторбензоата (360 мг, 0,67 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли $LiBH_4$ (147 мг, 6,7 ммоль, 10,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение ночи. В смесь добавляли воду (5 мл). Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (160 мг, 47%).



В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)никотинамида (140 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли Et_3N (28 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) и MsCl (32 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Смесь смешивали с насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)-2-фторбензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (25 мг, 17%).



Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)-2-фторбензил)никотинамида (20 мг, 0,038 ммоль, 1.0 экв.), пиридин-2(1H)-она (18 мг, 0,19 ммоль, 5,0 экв.) и K_2CO_3 (16 мг, 0,11 ммоль, 3,0 экв.) в MeCN (2 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (13 мг, 46%).



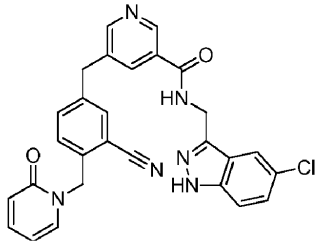
В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (13 мг, 0,022 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добав-

ляли HCl/EA (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. В остаток добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ (10 мл) и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (10 мл), фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (7 мг, 64%).

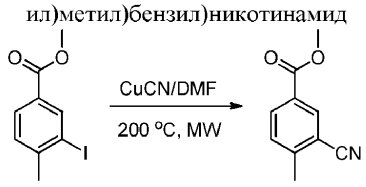
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 502.1, найдено: 502.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD-d_4, 400 МГц) δ 8.72 (д, 1H), 8.45 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.59 (дд, 1H), 7.46-7.40 (м, 1H), 7.38 (д, 1H), 7.24 (дд, 1H), 7.17 (т, 1H), 6.96 (т, 2H), 6.46 (д, 1H), 6.29 (тд, 1H), 5.05 (с, 2H), 4.79 (с, 2H), 3.97 (с, 2H).

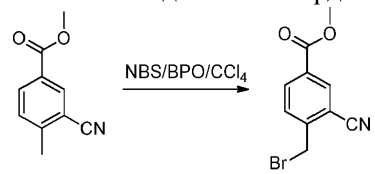
Пример 61. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



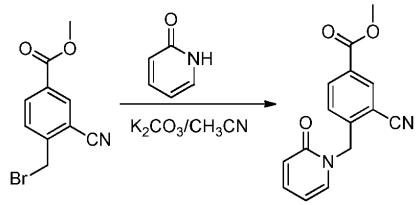
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



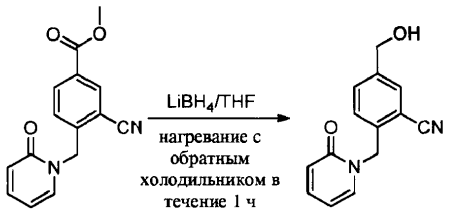
Смесь метил 3-иод-4-метилбензоата (2 г, 7,2 ммоль, 1,0 экв.) и CuCN (774 мг, 8,6 ммоль, 1,2 экв.) в NMP (20 мл) перемешивали при 200°C в течение 1 ч. Затем смесь заливали в воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением метил 3-циано-4-метилбензоата в виде белого твердого вещества (1,2 г, 95%).



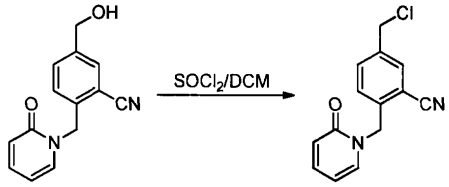
Смесь метил 3-циано-4-метилбензоата (1,7 г, 9,7 ммоль, 1,0 экв.), NBS (2,07 г, 11,6 ммоль, 1,2 экв.) и BPO (234 мг, 0,97 ммоль, 0,1 экв.) в CCl_4 (20 мл) перемешивали при 90°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 20/1) с получением метил 4-(бромметил)-3-цианобензоата в виде желтого твердого вещества (1,5 г, 61%).



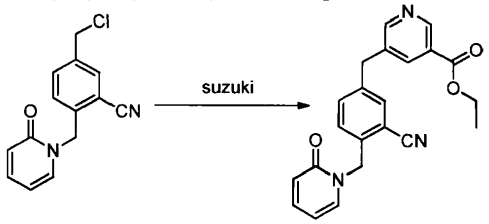
Смесь метил 4-(бромметил)-3-цианобензоата (1,5 г, 5,9 ммоль, 1,0 экв.), пиридин-2(1H)-она (842 мг, 8,9 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (1,63 г, 11,8 ммоль, 2,0 экв.) в CH_3CN (30 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил 3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата в виде желтого твердого вещества (1,2 г, 75%).



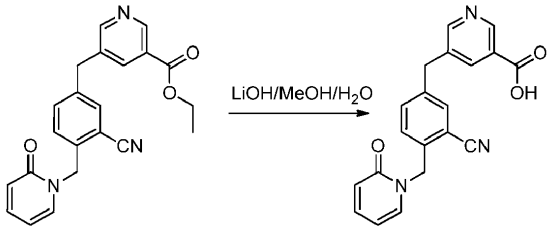
В раствор метил 3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (1 г, 3,7 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли $LiBH_4$ (810 мг, 37 ммоль, 10,0 экв). Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 1 ч. Анализ LCMS показал завершение реакции. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и по каплям добавляли в воду. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Смесь промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/2) с получением 5-(гидроксиметил)-2-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензонитрила в виде желтого масла (720 мг, 81%).



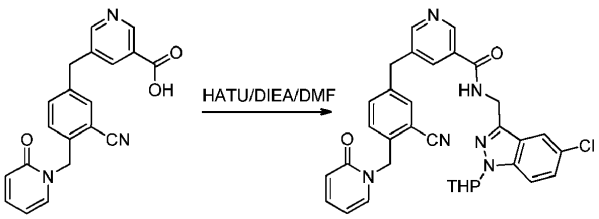
Смесь 5-(гидроксиметил)-2-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензонитрила (620 мг, 2,58 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) и $SOCl_2$ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением 5-(хлорметил)-2-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензонитрила в виде желтого масла (420 мг, 63%).



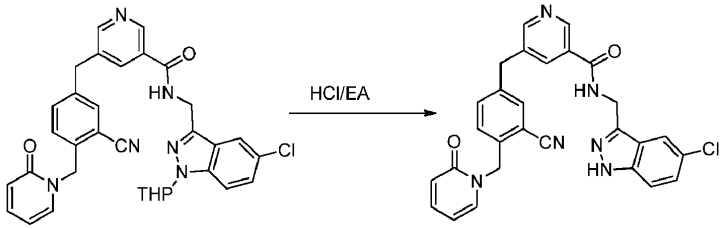
Смесь этил 5-бромникотината (374 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (406 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (58 мг, 0,05 экв.) и KOAc (470 мг, 4,8 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (15 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 85°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали, добавляли 5-(хлорметил)-2-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензонитрил (420 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (58 мг, 0,05 экв.) и водный раствор Na_2CO_3 (509 мг, 4,8 ммоль, 3,0 экв.) в 8 мл воды. Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 95°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали и концентрировали, остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали на колонке с силикагелем (DCM/EtOAc = 1/1) с получением этил 5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (410 мг, 69%).



Раствор этил 5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината (410 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) обрабатывали водным раствором LiOH (92 мг, 2,2 ммоль, 2,0 экв.) в 5 мл воды. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали и остаток подкисляли 1н. HCl до pH 3. Смесь концентрировали с получением 5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (520 мг, колич.). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



Смесь (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (292 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.), 5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (380 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.), HATU (627 мг, 1,65 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (426 мг, 3,3 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в воду (50 мл). Образовавшееся твердое вещество фильтровали и сушили с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде коричневого твердого вещества (550 мг, 84%). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

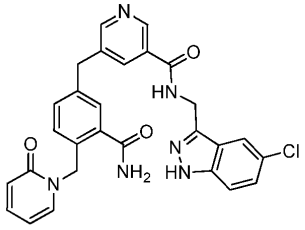


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (550 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.) в 1н. HCl/EtOAc перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и остаток промывали MeOH с получением соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (382 мг, 81%).

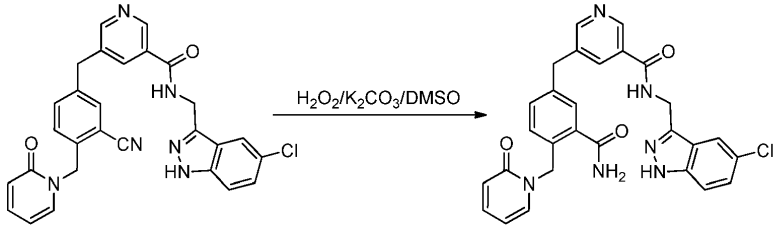
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 509.1, найдено: 509.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.20 (д, 1H), 8.95 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.85 (дд, 1H), 7.79 (д, 1H), 7.67-7.61 (м, 2H), 7.52 (д, 2H), 7.39 (дд, 1H), 7.28 (д, 1H), 6.62 (д, 1H), 6.54 (т, 1H), 5.41 (с, 2H), 4.97 (с, 2H), 4.36 (с, 2H).

Пример 62. Получение 5-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида



5-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор- 1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид

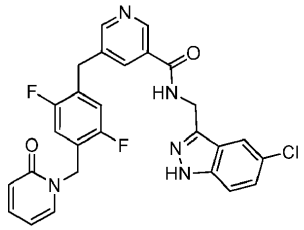


Смесь N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида (150 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (41 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) по каплям добавляли H_2O_2 (3 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь заливали в воду (10 мл). Образовавшееся твердое вещество фильтровали и очищали флэш-хроматографией с получением 5-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (20 мг, 13%).

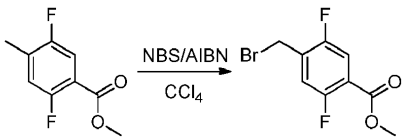
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 527.2, найдено: 527.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.08 (с, 1H), 9.27 (т, 1H), 8.86 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.07-8.06 (м, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.72 (дд, 1H), 7.54-7.51 (м, 2H), 7.46-7.41 (м, 2H), 7.35-7.26 (м, 2H), 6.88 (д, 1H), 6.39 (д, 1H), 6.22 (т, 1H), 5.21 (с, 2H), 4.78 (д, 2H), 4.01 (с, 2H).

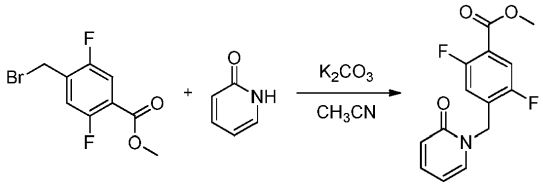
Пример 63. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



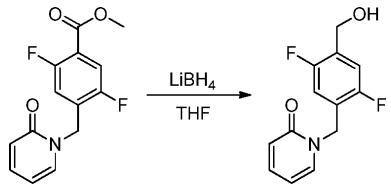
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дифтор-4-((2- оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



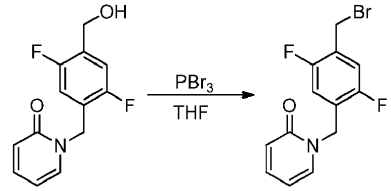
В раствор метил 2,5-дифтор-4-метилбензоата (500 мг, 2,69 ммоль, 1,0 экв.) в CCl_4 (6 мл) добавляли NBS (527 мг, 2,96 ммоль, 1,1 экв.), AIBN (13 мг, 0,08 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в течение ночи. Затем смесь выпаривали до сухого состояния и остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc= 100/1) с получением метил 4-(бромметил)-2,5-дифторбензоата в виде белого твердого вещества (190 мг, 27%).



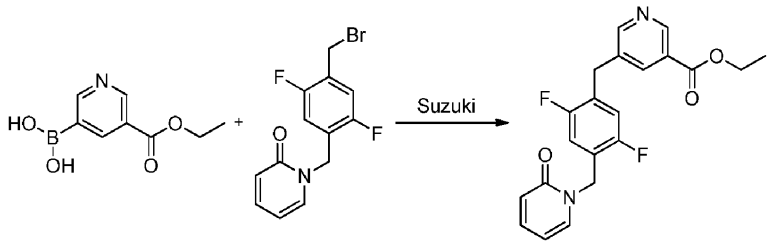
В раствор метил 4-(бромметил)-2,5-дифторбензоата (500 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), пиридин-2(1H)-она (232 мг, 2,44 ммоль) в CH_3CN (10 мл) добавляли K_2CO_3 (841 мг, 6,1 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Смесь выпаривали до сухого состояния, остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил 2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата в виде белого твердого вещества (528 мг, 78%).



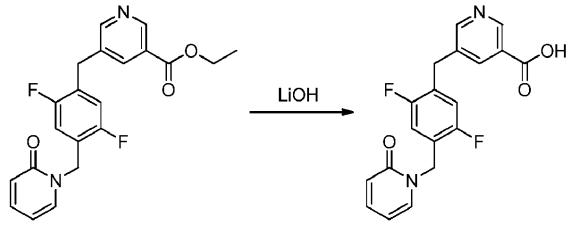
В раствор метил 2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (400 мг, 1,43 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли $LiBH_4$ (157 мг, 7,17 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли 20 мл H_2O и смесь экстрагировали EA (3×30 мл). Органические экстракты концентрировали с получением 1-(2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого твердого вещества (300 мг, 83%).



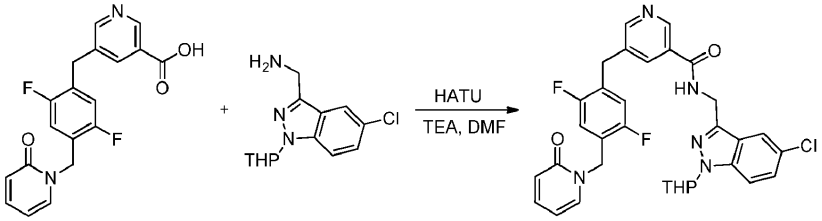
В раствор 1-(2,5-дифтор-4-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (300 мг, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) добавляли PBr_3 (355 мг, 1,31 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. В смесь добавляли 10 мл H_2O и смесь экстрагировали EA (3×15 мл). Органические экстракты концентрировали с получением 1-(4-(бромметил)-2,5-дифторбензил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого твердого вещества (350 мг, 94%).



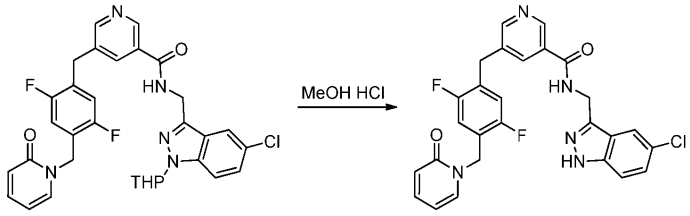
Смесь (5-(этоксикарбонил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (195 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), 1-(4-(бромметил)-2,5-дифторбензил)пиридин-2(1H)-она (314 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(Ph_3P)_4$ (115 мг, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (318 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (10 мл) и H_2O (1,0 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/4) с получением этил 5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (120 мг, 31%).



В раствор этил 5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината (120 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (131 мг, 3,1 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали до сухого состояния с получением 5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (111 мг, колич.), которое непосредственно использовали на следующей стадии.



Смесь 5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (111 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (83 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), HATU (177 мг, 0,47 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (94 мг, 0,93 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого масла (85 мг, 45%).

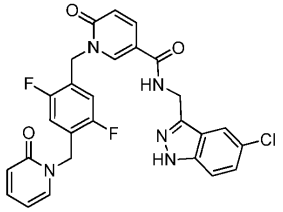


Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (85 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (25% масса/масса, 6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (25 мг, 35%).

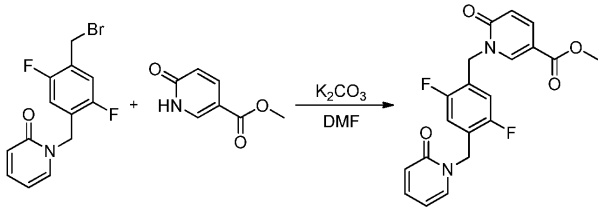
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 520.13, найдено: 520.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.20 (с, 1H), 8.95 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.85 (д, 1H), 7.67 (т, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.38 (д, 1H), 7.28 (т, 1H), 7.11 (т, 1H), 6.64 (д, 1H), 6.54 (т, 1H), 5.25 (с, 2H), 4.96 (с, 2H), 4.32 (с, 2H).

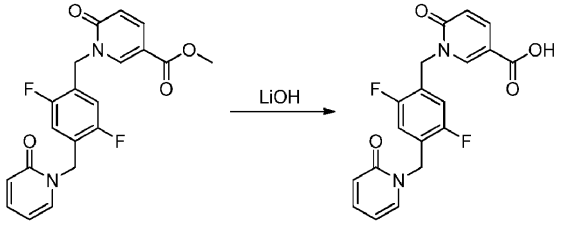
Пример 64. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-охо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



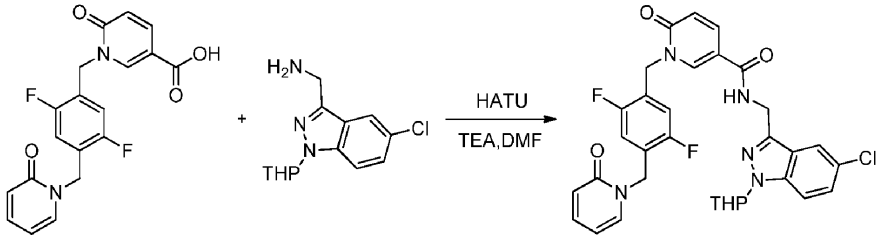
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дифтор-4-((2- оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-охо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



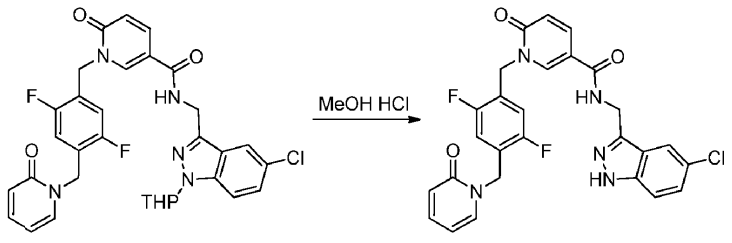
В раствор 1-(4-(бромметил)-2,5-дифторбензил)пиридин-2(1H)-она (200 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.), метил 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (97 мг, 0,63 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (264 мг, 1,91 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали до сухого состояния, остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1) с получением метил 1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата в виде желтого масла (170 мг, 62%).



В раствор метил 1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (170 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) и H_2O (2 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (184 мг, 4,4 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь выпаривали до сухого состояния с получением 1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (164 мг, колич.), которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



Смесь 1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (164 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (129 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), HATU (251 мг, 0,66 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (133 мг, 1,32 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде бесцветного масла (70 мг, 26%).

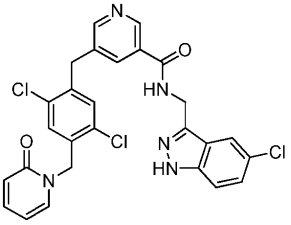


Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (70 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (25% масса/масса, 6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (15 мг, 25%).

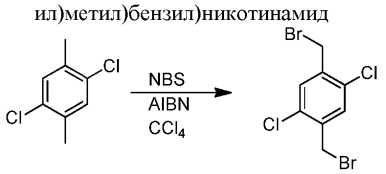
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 536.12, найдено: 536.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.31 (с, 1H), 7.84-7.86 (м, 2H), 7.78 (с, 1H), 7.67 (т, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.28 (м, 1H), 7.00 (т, 2H), 6.67 (д, 1H), 6.61 (т, 1H), 6.42 (д, 1H), 5.20 (с, 2H), 5.09 (с, 2H), 4.77 (с, 2H).

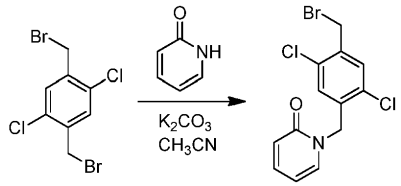
Пример 65. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



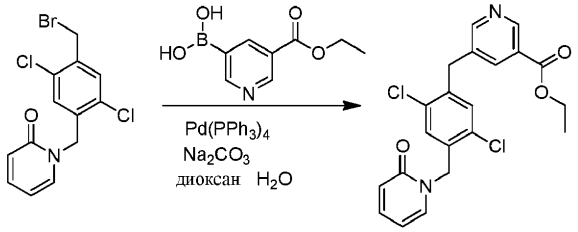
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дихлор-4-((2- оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



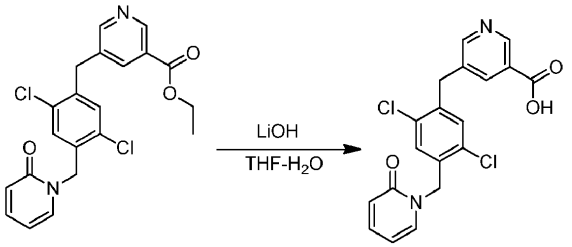
Смесь 1,4-дихлор-2,5-диметилбензола (5 г, 0,03 моль, 1,0 экв.), NBS (10,5 г, 0,06 моль) и AIBN (50 мг, 0,3 ммоль) в CCl_4 (200 мл) нагревали при 85°C в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Растворители выпаривали, разбавляли водой (200 мл) и экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (PE) с получением 1,4-бис-(бромметил)-2,5-дихлорбензола в виде белого твердого вещества (850 мг, 10%).



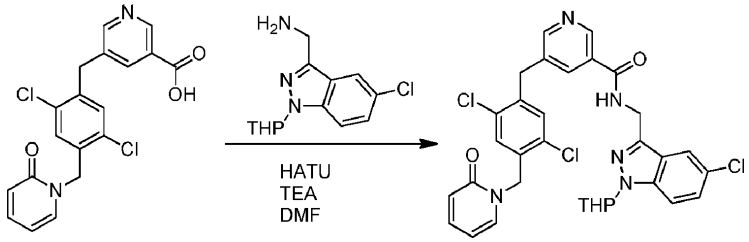
Смесь 1,4-бис-(бромметил)-2,5-дихлорбензола (300 мг, 0,91 ммоль), пиридин-2(1H)-она (86 мг, 0,91 ммоль) и K_2CO_3 (152 мг, 1,0 ммоль) в CH_3CN (5 мл) нагревали при 80°C в течение 4 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 1-(4-(бромметил)-2,5-дихлорбензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (100 мг, 30%).



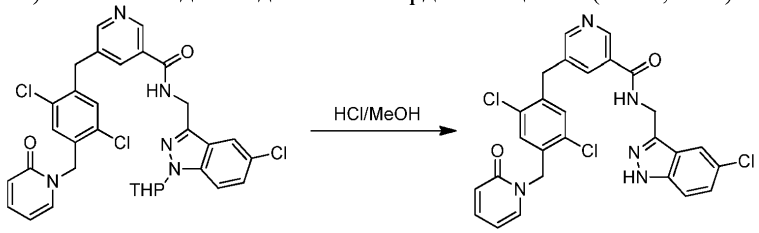
Смесь 1-(4-(бромметил)-2,5-дихлорбензил)пиридин-2(1H)-она (100 мг, 0,29 ммоль), (5-(этоксикарбонил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (65 мг, 0,30 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (35 мг, 0,03 ммоль) и Na_2CO_3 (92 мг, 0,87 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (1 мл) нагревали при 85°C в течение ночи. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением этил 5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината в виде бесцветного масла (50 мг, 27%).



Раствор этил 5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината (50 мг, 0,123 ммоль) и LiOH (50 мг, 1,2 ммоль) в THF (5 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали с получением 5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (40 мг, 90%), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



Смесь 5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (180 мг, 0,47 ммоль), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (130 мг, 0,47 ммоль), HATU (265 мг, 0,71 ммоль) и TEA (0,2 мл, 1,4 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (50 мг, 46%).

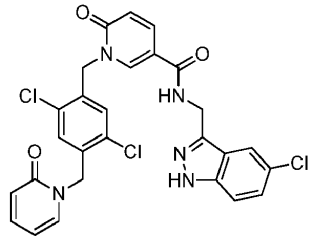


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (50 мг, 0,06 ммоль) в HCl/MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной-HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (30 мг, 80%).

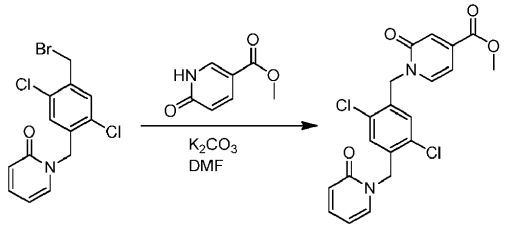
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 552, найдено: 552.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.22 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.89 (с, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.93-7.91 (д, 1H), 7.80-7.76 (м, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.55-7.53 (д, 1H), 7.42-7.39 (м, 1H), 7.20 (с, 1H), 6.79-6.77 (д, 1H), 6.70-6.66 (м, 1H), 5.37 (с, 2H), 4.98 (с, 2H), 4.43 (с, 2H).

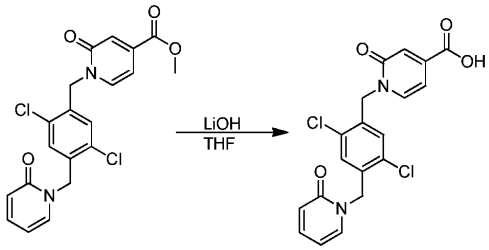
Пример 66. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



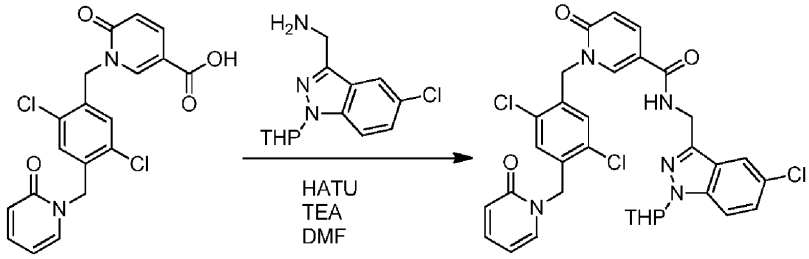
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



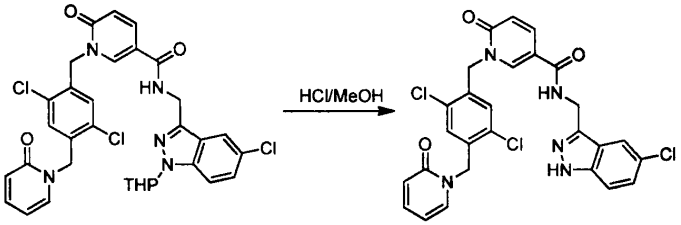
Смесь 1-(4-(бромметил)-2,5-дихлорбензил)пиридин-2(1H)-она (150 мг, 0,43 ммоль), K_2CO_3 (180 мг, 1,30 ммоль) и метил 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (73 мг, 0,48 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилата в виде бесцветного масла (170 мг, 90%).



Раствор метил 1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоксилата (180 мг, 0,43 ммоль) и LiOH (180 мг, 4,3 ммоль) в THF (10 мл) и H_2O (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали с получением 1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновой кислоты в виде желтого твердого вещества (150 мг, 86%), которое использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



Смесь 1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-2-оксо-1,2-дигидропиридин-4-карбоновой кислоты (180 мг, 0,43 ммоль), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (130 мг, 0,47 ммоль), HATU (250 мг, 0,71 ммоль) и TEA (130 мг, 1,40 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (60 мг, 40%).

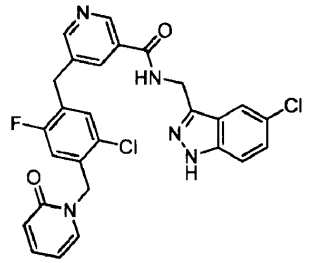


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (60 мг, 0,09 ммоль) в HCl/MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной-HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (30 мг, 60%).

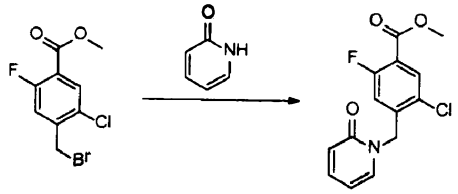
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 568, найдено: 568.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.20 (с, 1H), 7.85-7.82 (д, 1H), 7.69(с, 1H), 7.54-7.52 (д, 1H), 7.44-7.43 (м, 1H), 7.33-7.31 (д, 1H), 7.20-7.18 (д, 1H), 7.01 (с, 1H), 6.97 (с, 1H), 6.47-6.44 (м, 2H), 6.31-6.29 (м, 1H), 5.11-5.09 (д, 4H), 4.77 (с, 2H).

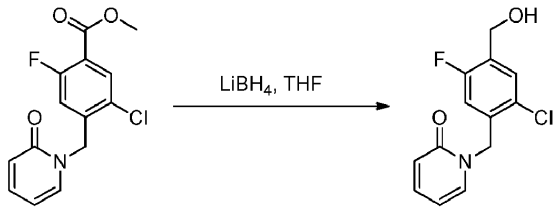
Пример 67. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



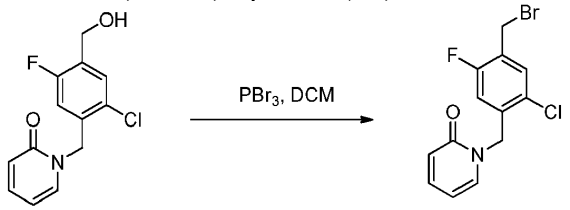
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор метил 4-(бромметил)-5-хлор-2-фторбензоата (400 мг, 1,42 ммоль, 1,2 экв.) в CH_3CN добавляли пиридин-2(1H)-он (162 мг, 1,70 ммоль, 1,2 экв.), K_2CO_3 (393 мг, 2,84 ммоль) и смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением метил 5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата в виде белого твердого вещества (380 мг, 96%).

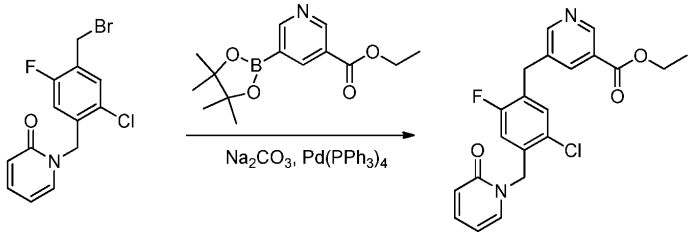


В раствор метил 5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (400 мг, 1,43 ммоль, 1 экв.) в THF добавляли $LiBH_4$ (624 мг, 28,6 ммоль, 20 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали флэш-хроматографией с получением 1-(2-хлор-5-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого масла (350 мг, 97%).

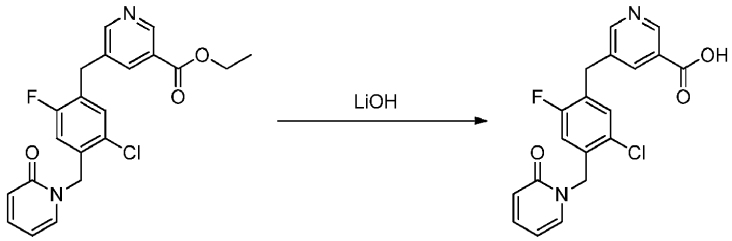


В раствор 1-(2-хлор-5-фтор-4-(гидроксиметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (300 мг, 1,12 ммоль, 1 экв.) в DCM добавляли PBr_3 и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакци-

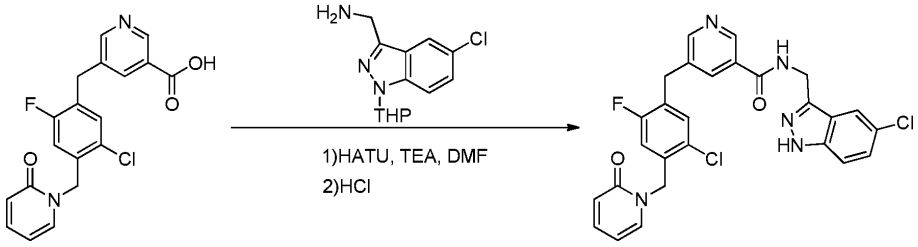
онную смесь заливали в ледяную воду и экстрагировали DCM; органическую фазу промывали $NaHCO_3$ (водн.), концентрировали и очищали препаративной TLC с получением 1-(4-(бромметил)-2-хлор-5-фторбензил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (170 мг, 45%).



В раствор 1-(4-(бромметил)-2-хлор-5-фторбензил)пиридин-2(1H)-она (170 мг, 0,513 ммоль) в смеси диоксан/H_2O добавляли этил 5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)никотинат (142 мг, 0,513 ммоль, 1 экв.), Na_2CO_3 (163 мг, 1,539 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной TLC с получением этил 5-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината в виде желтого масла (100 мг, 49%).



В раствор этил 5-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в THF/H_2O добавляли LiOH (60 мг, 2,50 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

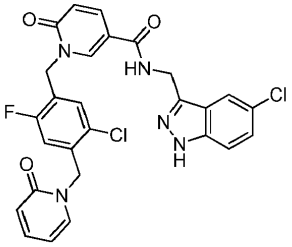


В раствор 5-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль, 1 экв.) в DMF добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (100 мг, 0,38 ммоль, 1,4 экв.), TEA (82 мг, 0,81 ммоль, 3 экв.), HATU (144 мг, 0,38 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали и очищали препаративной TLC с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (100 мг). Его (100 мг, 0,16 ммоль) растворяли в MeOH (HCl) и перемешивали в течение 2 ч, концентрировали и очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (20 мг, 23%).

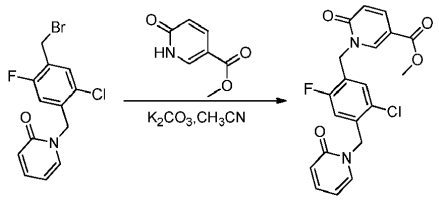
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 536.1, найдено: 536.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.84 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.66-7.32 (м, 5H), 6.78 (д, 1H), 6.58 (д, 1H), 5.22 (sc, 2H), 4.07 (с, 2H), 3.33 (с, 2H).

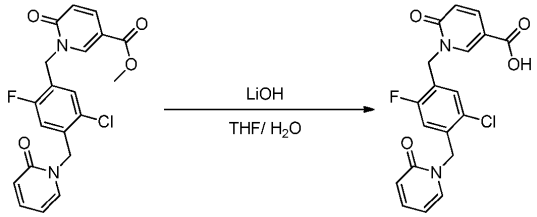
Пример 68. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



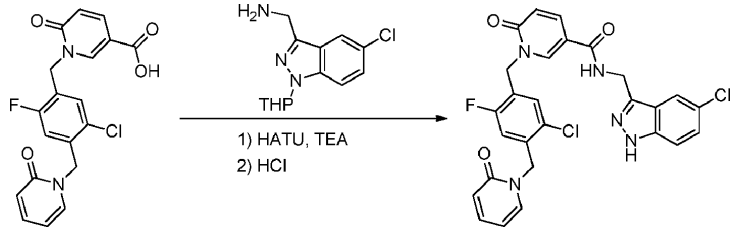
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



В раствор 1-(4-(бромметил)-2-хлор-5-фторбензил)пиридин-2(1H)-она (300 мг, 0,907 ммоль, 1 экв.) в DMF добавляли метил 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат (208 мг, 1,36 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем заливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические слои концентрировали, очищали препаративной-TLC (DCM/MeOH = 10/1) с получением метил 1-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (100 мг, 27%).



В раствор метил 1-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (100 мг, 0,248 ммоль, 1 экв.) в THF/H_2O добавляли LiOH (60 мг, 2,48 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

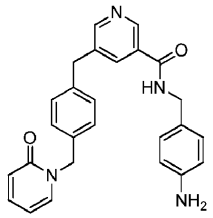


В раствор 1-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,257 ммоль, 1 экв.) в DMF добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (103 мг, 0,257 ммоль, 1 экв.), TEA (52 мг, 0,514 ммоль, 2 экв.), HATU (147 мг, 0,386 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, заливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические вещества концентрировали, очищали препаративной TLC с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (100 мг, 61%). Его растворяли в MeOH (HCl); смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали и очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (10 мг, 12%).

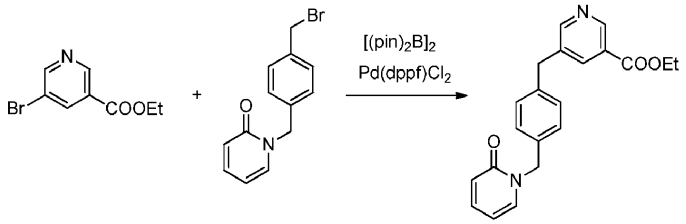
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 552.1, найдено: 552.1.

^{1}H ЯМР (d_6-DMSO, 400 МГц) δ 13.17-13.06 (м, 1H), 8.96-8.92 (м, 1H), 8.50 (с, 1H), 7.96-7.89 (м, 2H), 7.75-7.71 (м, 1H), 7.54-7.48 (м, 2H), 7.38-7.32 (м, 2H), 6.68 (д, 1H), 6.46-6.27 (м, 3H), 5.17-4.74 (м, 6H).

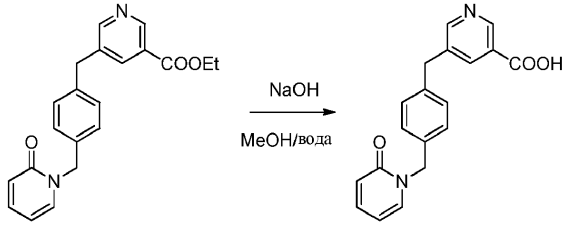
Пример 69. Получение N-(4-аминобензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида



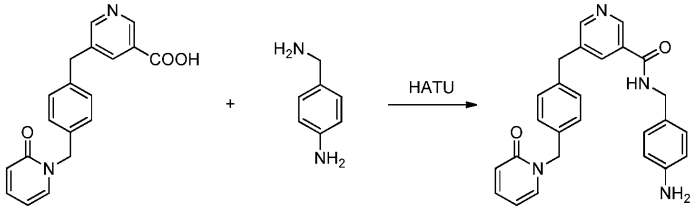
N-(4-аминобензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



Смесь метил этил 5-бромникотината (5,0 г, 21,73 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (5,5 г, 21,73 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (790 мг, 1,08 ммоль, 5%) и KOAc (6,4 г, 65,21 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (180 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 85°C в течение 3 ч, охлаждали, добавляли 1-(4-(бромметил)бензил)пиридин-2(1H)-он (6,0 г, 21,73 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (790 мг, 1,08 ммоль, 5%) и водный раствор Na_2CO_3 (6,9 г, 65,21 ммоль, 3,0 экв.) в 30 мл воды. Смесь дегазировали и перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Охлаждали и фильтровали через целит, концентрировали, остаток растворяли в DCM (150 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали хроматографией на колонке с силикагелем (5% MeOH в DCM), затем очищали флэш-хроматографией с получением этил 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (4,17 г, 55,1%).



В перемешанный раствор метил этил 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотината (2,5 г, 7,18 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли водный раствор NaOH (570 мг, 14,36 ммоль, 2,0 экв.) в воде (10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, концентрировали. Остаток подкисляли 2н. HCl до pH 1, концентрировали в вакууме, остаток растворяли в 10% MeOH в DCM, фильтровали, фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества (1,9 г, 85%).

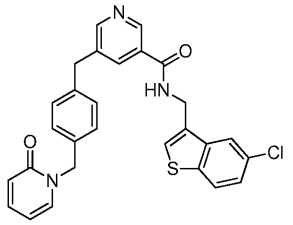


В перемешанную смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (178 мг, 0,46 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (4 мл) добавляли 4-(аминометил)анилин (90 мг, 0,73 ммоль, 2,3 экв.) при 10°C, смесь перемешивали в течение 20 мин, добавляли TEA (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, заливали в воду, экстрагировали DCM (3×15 мл). Объединенный органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4, концентрировали, и очищали препаративной HPLC с получением N-(4-аминобензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (30 мг, 22%).

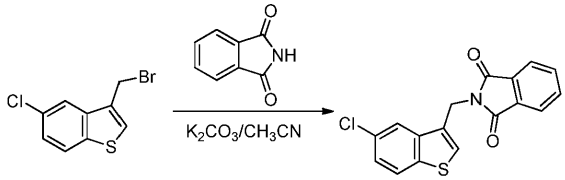
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 425.2, найдено: 425.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.00 (т, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.60 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.40 (т, 1H), 7.25-7.20 (м, 4H), 6.96 (д, 2H), 6.49 (д, 2H), 6.39 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.97 (с, 2H), 4.28 (д, 2H), 3.98 (с, 2H).

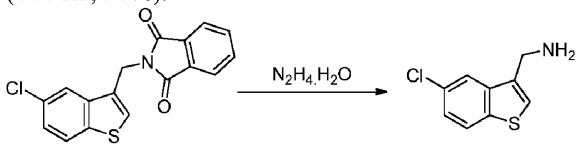
Пример 70. Получение N-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



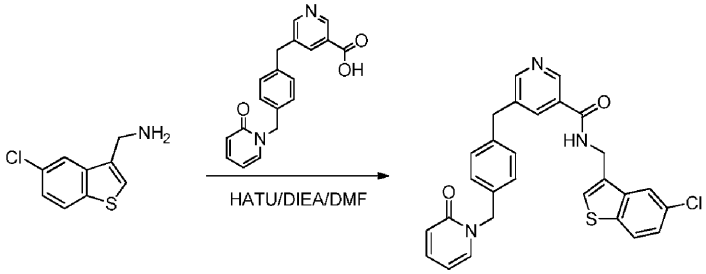
N-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



Смесь 3-(бромметил)-5-хлорбензо[b]тиофена (500 мг, 1,9 ммоль, 1,0 экв.), изоиндолин-1,3-диона (335 мг, 2,28 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (498 мг, 3,61 ммоль, 3,0 экв.) в CH_3CN (20 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток сушили с получением 2-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона в виде желтого твердого вещества (600 мг, 96%).



В суспензию 2-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)изоиндолин-1,3-диона (600 мг, 1,83 ммоль, 1,0 экв.) в DCM/THF (3 мл/2 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (458 мг, 9,16 ммоль, 5,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 2/1) с получением (5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метанамина в виде белого твердого вещества (280 мг, 77%).

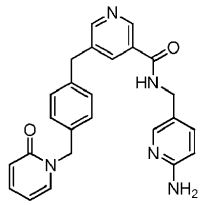


Смесь (5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метанамина (60 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (97 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), HATU (171 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (116 мг, 0,9 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь заливали в воду (50 мл). Осадок собирали и очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида в виде белого твердого вещества (6,2 мг, 4%).

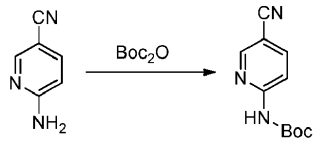
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 500.12, найдено: 500.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.83 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.88 (д, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.53 (тд, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.28-7.23 (м, 4H), 6.57 (д, 1H), 6.39 (д, 1H), 5.17 (с, 2H), 4.79 (с, 2H), 4.07 (с, 2H).

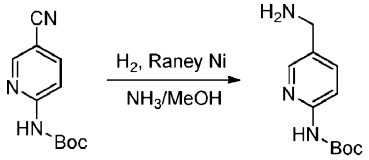
Пример 71. Получение N-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)никотинамида



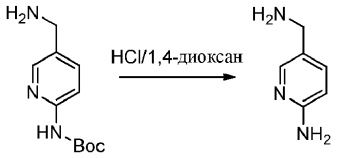
N-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



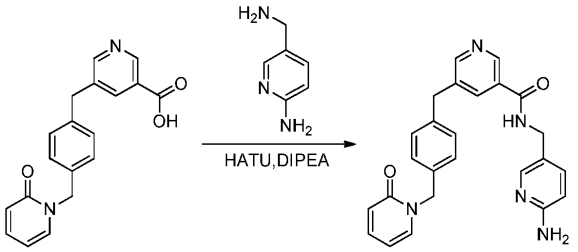
В раствор 6-аминоникотинонитрила (1,0 г, 8,4 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли Et_3N (1,7 г, 16,8 ммоль, 2,0 экв.), DMAP (102 мг, 0,84 ммоль, 0,1 экв.) и Boc_2O (3,7 г, 16,8 ммоль, 2,0 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением трет-бутил (5-цианопиридин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (1,7 г, 92%).



В раствор трет-бутил (5-цианопиридин-2-ил)карбамата (500 мг, 2,28 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (10 мл) добавляли Raney Ni (около 100 мг). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением трет-бутил (5-(аминометил)пиридин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (240 мг, 47%).



В раствор трет-бутил (5-(аминометил)пиридин-2-ил)карбамата (240 мг, 1,08 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли смесь HCl/1,4-диоксан (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением 5-(аминометил)пиридин-2-амина в виде белого твердого вещества (300 мг сырое вещество, колич.).

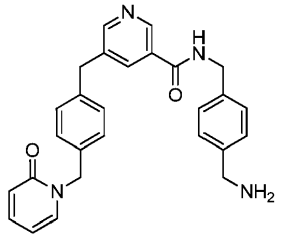


В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (200 мг, 1,55 ммоль, 5,0 экв.), HATU (141 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.) и 5-(аминометил)пиридин-2-амин (300 мг сырое вещество, 1,08 ммоль, 3,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли воду (10 мл), экстрагировали EA (3×10 мл), объединенный органический слой промывали солевым раствором (10 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (38 мг, 29%).

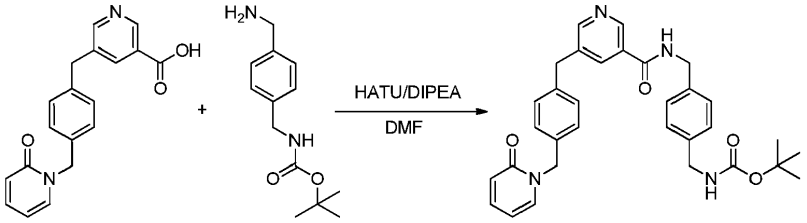
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 426.2, найдено: 426.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.02 (т, 1H), 8.83 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.40 (тд, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.30-7.20 (м, 4H), 6.45-6.35 (м, 2H), 6.21 (т, 1H), 5.87 (уш.с, 2H), 5.04 (с, 2H), 4.25 (д, 2H), 3.98 (с, 2H).

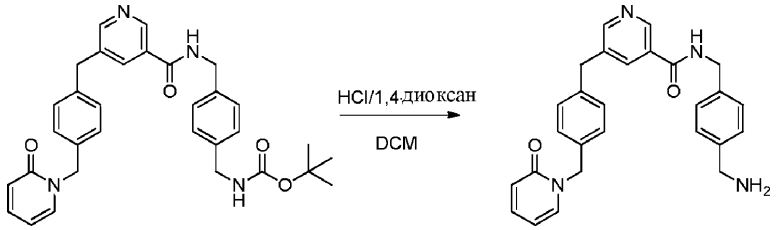
Пример 72. Получение N-(4-(аминометил)бензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида



N-(4-(аминометил)бензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (160 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), трет-бутил 4-(аминометил)бензилкарбамата (142 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.), HATU (250 мг, 1,3 ммоль, 1,3 экв.) и DIPEA (0,8 мл) в DMF (5 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь заливали в воду (20 мл) и фильтровали. Твердое вещество собирали с получением трет-бутил 4-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)бензилкарбамата в виде желтого твердого вещества (230 мг, 85,5%).

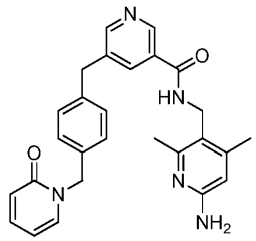


Раствор трет-бутил 4-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)-бензилкарбамата (101 мг, 0,188 ммоль, 1 экв.) в DCM (2 мл) и смесь HCl/диоксан (5н., 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, затем концентрировали. Остаток растирали с DCM/MeOH = 10/1, об./об.) с получением N-(4-(аминометил)бензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида гидрохлорида в виде коричневого твердого вещества (80 мг, 89,9%).

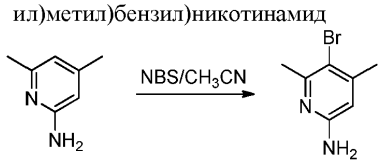
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 439.2, найдено: 439.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ 9.17 (с, 1H), 7.84 (д, 1H), 7.65 (тд, 1H),7.50-7.45 (м, 4H), 7.35 (с, 4H), 6.67 (д, 1H), 6.54 (т, 1H), 5.25 (с, 2H), 4.65 (с, 2H), 4.32 (с, 2H), 4.13 (с, 2H).

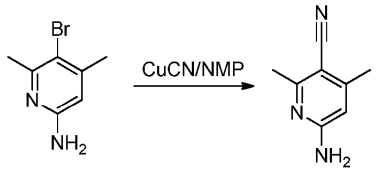
Пример 73. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



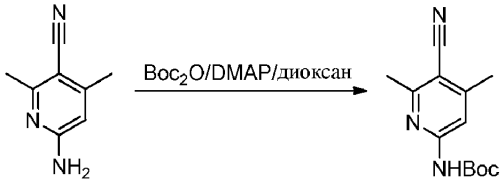
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



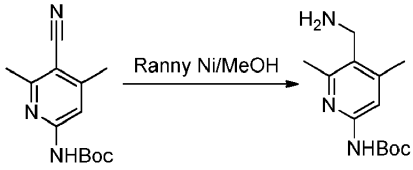
Смесь 4,6-диметилпиридин-2-амина (1 г, 8,2 ммоль, 1,0 экв.) и NBS (1,46 г, 8,2 ммоль, 1,0 экв.) в CH_3CN (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением 5-бром-4,6-диметилпиридин-2-амина в виде желтого твердого вещества (800 мг, 48%).



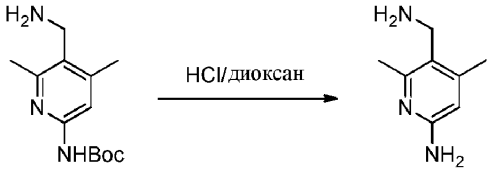
Смесь 5-бром-4,6-диметилпиридин-2-амина (800 мг, 3,98 ммоль, 1,0 экв.) и CuCN (425 мг, 4,78 ммоль, 1,2 экв.) в NMP (10 мл) перемешивали при 200°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и напрямую очищали флэш-хроматографией с получением 6-амино-2,4-диметилникотинонитрила в виде коричневого масла (585 мг, сырое вещество, включает NMP).



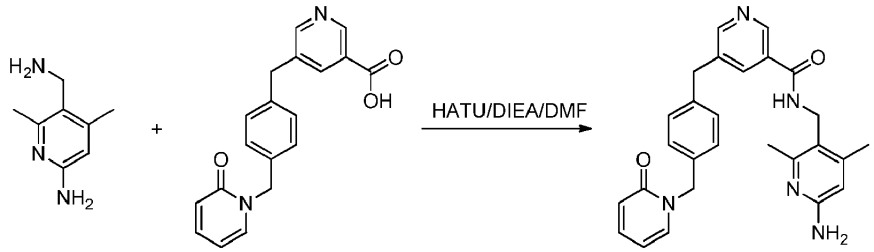
Смесь 6-амино-2,4-диметилникотинонитрила (585 мг, 3,98 ммоль, 1,0 экв.), Boc_2O (1,74 г, 7,96 ммоль, 2,0 экв.), TEA (1,2 г, 12 ммоль, 3,0 экв.) и DMAP (49 мг, 0,4 ммоль, 0,1 экв.) в 1,4-диоксане (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением трет-бутил (5-циано-4,6-диметилпиридин-2-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (720 мг, 73%).



Раствор трет-бутил (5-циано-4,6-диметилпиридин-2-ил)карбамата (720 мг, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) и Raney Ni (20 мг) в MeOH (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением трет-бутил (5-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)карбамата в виде бесцветного масла (720 мг, 99%).



Смесь трет-бутил (5-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2-ил)карбамата (720 мг, 2,9 ммоль, 1,0 экв.) в 2н. HCl/диоксан (15 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь фильтровали с получением 5-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2-амина в виде белого твердого вещества (349 мг, 79%).



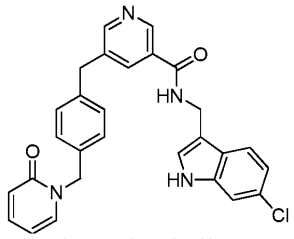
Смесь 5-(аминометил)-4,6-диметилпиридин-2-амина (117 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.), 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (200 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.), HATU (479 мг, 1,26 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (406 мг, 3,15 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в воду (50 мл), экстрагировали DCM (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (91,2 мг, 32%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 454.2, найдено: 454.2.

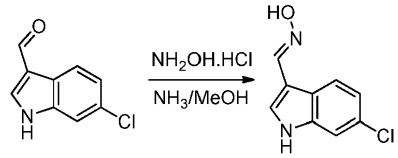
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.80 (д, 1H), 8.58 (д, 1H), 7.99 (с, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.40 (тд, 1H), 7.22 (с, 4H), 6.39 (д, 1H), 6.23-6.21 (м, 2H), 5.99 (уш.с, 2H), 5.04 (с, 2H), 4.32 (д, 2H), 3.98 (с, 2H), 2.33 (с,

3H), 2.20 (с, 3H).

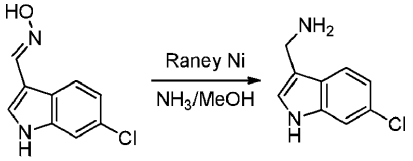
Пример 74. Получение N-((6-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



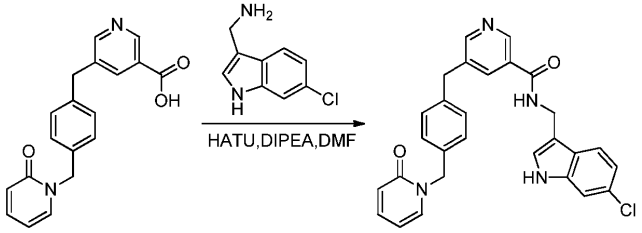
N-((6-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор 6-хлор-1H-индол-3-карбальдегида (1,0 г, 5,66 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (10 мл) добавляли $NH_2OH{\cdot}HCl$ (502 мг, 7,2 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением 6-хлор-1H-индол-3-карбальдегида оксима в виде желтого твердого вещества (1,6 г сырое вещество, колич.).



В раствор 6-хлор-1H-индол-3-карбальдегида оксима (360 мг, 1,84 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (5 мл) добавляли Raney Ni (около 36 мг). Суспензию гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (6-хлор-1H-индол-3-ил)метанамина в виде грязно-белого твердого вещества (330 мг сырое вещество, колич.).

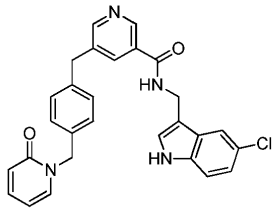


В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (150 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (182 мг, 1,41 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (213 мг, 0,56 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (6-хлор-1H-индол-3-ил)метанамин (93 мг, 0,52 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 110 мг продукта, который затем очищали препаративной HPLC с получением N-((6-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (50 мг, 22%).

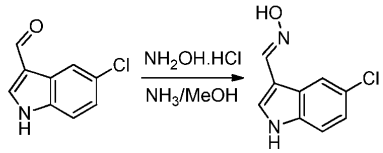
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 483.1, найдено: 483.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.08 (уш.с, 1H), 9.00 (т, 1H), 8.83 (с, 1H), 8.59 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.62 (д, 1H), 7.45-7.35 (м, 2H), 7.34 (с, 1H), 7.25-7.15 (м, 4H), 7.00 (д, 1H), 6.39 (д, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.59 (д, 2H), 3.98 (с, 2H).

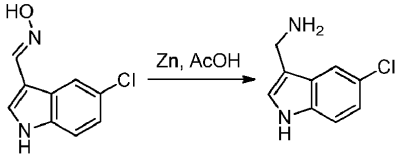
Пример 75. Получение N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



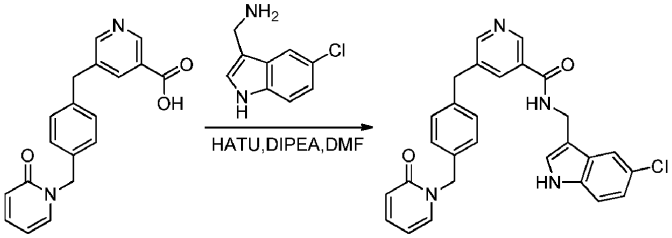
N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор 5-хлор-1H-индол-3-карбальдегида (1,0 г, 5,66 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (10 мл) добавляли $NH_2OH{\cdot}HCl$ (502 мг, 7,2 ммоль, 1,3 экв.) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией с получением 5-хлор-1H-индол-3-карбальдегида оксима в виде коричневого твердого вещества (0,68 г, 62%).



В раствор 5-хлор-1H-индол-3-карбальдегида оксима (600 мг, 3,08 ммоль, 1,0 экв.) в AcOH (10 мл) добавляли Zn (1,0 г, 15,4 ммоль). Суспензию нагревали до 30°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. В остаток добавляли воду (10 мл), насыщенный раствор $NaHCO_3$ (20 мл), экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (5-хлор-1H-индол-3-ил)метанамина в виде желтого твердого вещества (380 мг сырое вещество, 68%).

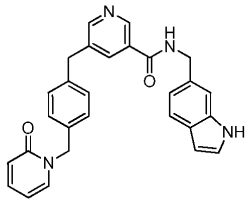


В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (150 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (182 мг, 1,41 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (213 мг, 0,56 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1H-индол-3-ил)метанамин (93 мг, 0,52 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (40 мг, 18%).

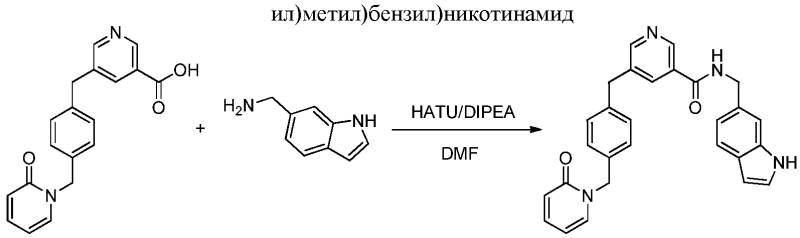
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 483.1, найдено: 483.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.14 (уш.с, 1H), 9.02 (т, 1H), 8.83 (д, 1H), 8.59 (д, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.45-7.35 (м, 3H), 7.30-7.15 (м, 4H), 7.07 (дд, 1H), 6.39 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 4.56 (д, 2H), 3.98 (с, 2H).

Пример 76. Получение N-((1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида



N-((1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

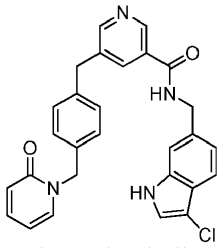


Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (91 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), (1H-индол-6-ил)метанамина (44 мг, 0,30 ммоль, 1,07 экв.), HATU (114 мг, 0,3 ммоль, 1,07 экв.) и DIPEA (0,5 мл) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали и твердое вещество собирали и растирали с водой с получением N-((1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (100 мг, 78,7%).

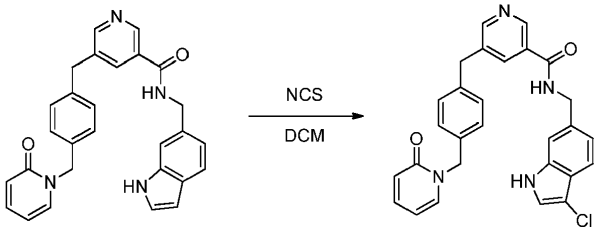
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 449.2, найдено: 449.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.85 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.55-7.51 (м, 2H), 7.39 (т, 1H), 7.29-7.22 (м, 5H), 7.03 (д, 1H), 6.57 (д, 1H), 6.43-6.37 (м, 2H), 5.18 (с, 2H), 4.67 (с, 2H), 4.08 (с, 2H).

Пример 77. Получение N-((3-хлор-1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((3-хлор-1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

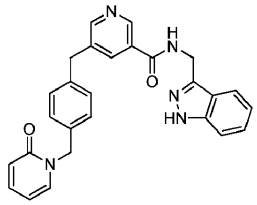


Смесь N-((1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (56 мг, 0,125 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) обрабатывали NCS (16 мг, 0,125 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали, очищали флэш-хроматографией с получением N-((3-хлор-1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (15 мг, 25%).

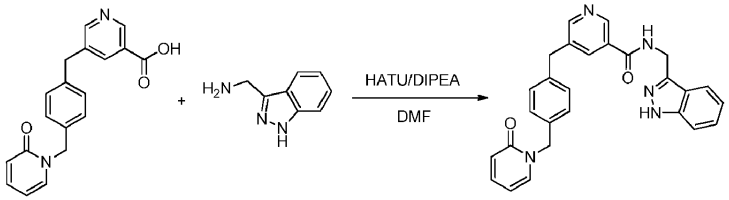
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 483.1, найдено: 483.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.73 (с, 1H), 8.45 (с, 1H), 7.96 (с, 1H), 7.56 (д, 1 н), 7.44-7.34 (м, 2H), 7.26 (с, 1H), 7.18-7.10 (м, 5 H), 7.01 (д, 1H), 6.45 (д, 1H), 6.26 (т, 1H), 5.05 (с, 2H), 4.55 (с, 2H), 3.95 (с, 2H).

Пример 78. Получение N-((1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида



N-((1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

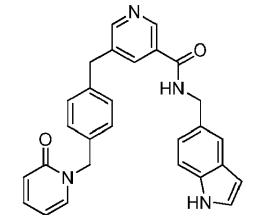


Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (91 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), (1H-индазол-3-ил)метанамина (44 мг, 0,30 ммоль, 1,07 экв.), HATU (114 мг, 0,3 ммоль, 1,07 экв.) и DIPEA (0,5 мл) в DCM (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали и твердое вещество собирали и очищали препаративной MPLC с получением N-((1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (40 мг, 31%).

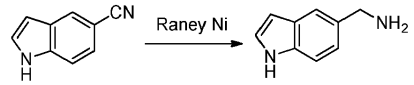
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 450.2, найдено: 450.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.85 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 7.83 (д, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.55-7.50 (м, 2H), 7.40 (т, 1H), 7.26 (дд, 4H), 7.14 (т, 1H), 6.58 (д, 1H), 6.40 (т, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.96 (с, 2H), 4.08 (с, 2H).

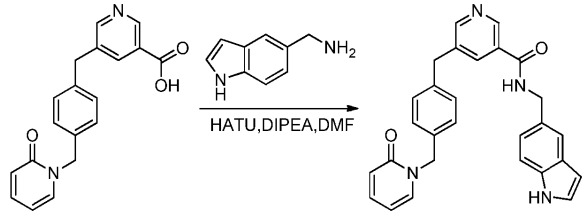
Пример 79. Получение N-((1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил). никотинамида



N-((1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор 1H-индол-5-карбонитрила (1,0 г, 7,0 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (10 мл) добавляли Raney Ni (около 100 мг). Суспензию гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением (1H-индол-5-ил)метанамина в виде грязно-белого твердого вещества (330 мг, 32%).



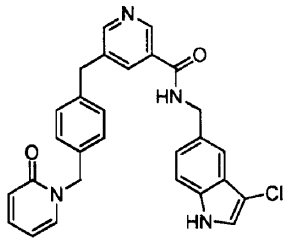
В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (60 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (74 мг, 0,57 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (87 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (1H-индол-5-ил)метанамин (28 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (30 мг, 35%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 449.2, найдено: 449.2.

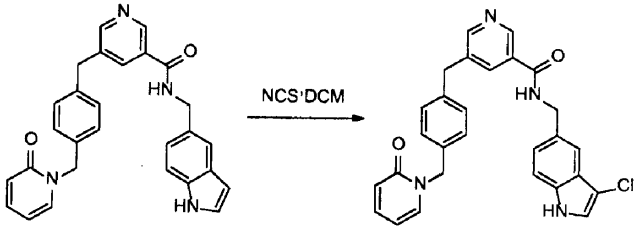
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.03 (уш.с, 1H), 9.14 (т, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.05 (с, 1H),

7.75 (дд, 1H), 7.46 (с, 1H), 7.45-7.35 (м, 1H), 7.34-7.30 (м, 2H), 7.26-7.20 (м, 4H), 7.05 (д, 1H), 7.45-7.35 (м, 2H), 6.20 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 4.52 (д, 2H), 3.99 (с, 2H).

Пример 80. Получение N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

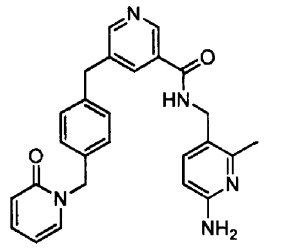


В раствор N-((1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (100 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли NCS (30 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (30 мг, 28%).

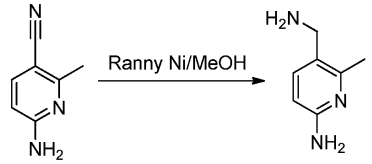
LRMS ($M-H^+$) m/z: вычислено: 481.1, найдено: 481.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.33 (уш.с, 1H), 9.19 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.62 (д, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.45-7.30 (м, 3H), 7.28-7.20 (м, 4H), 7.16 (д, 1H), 6.39 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 4.56 (д, 2H), 3.99 (с, 2H).

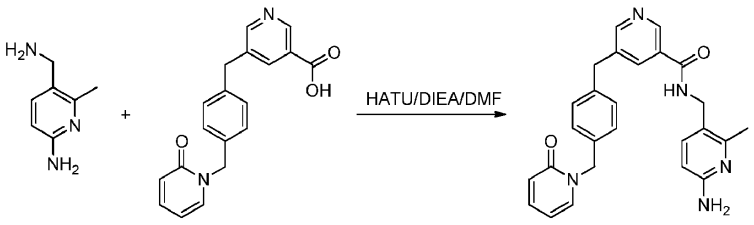
Пример 81. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



Раствор 6-амино-2-метилникотинонитрила (200 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) и Raney Ni (50 мг) в MeOH (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 5-(аминометил)-6-метилпиридин-2-амина в виде желтого твердого вещества (210 мг, колич.). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

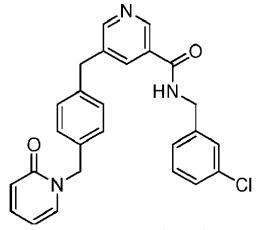


Смесь 5-(аминометил)-6-метилпиридин-2-амина (47 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв.), 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), HATU (235 мг, 0,62 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (120 мг, 0,93 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (34 мг, 25%).

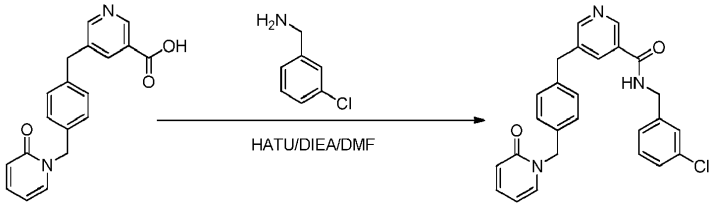
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 440.2, найдено: 440.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.95 (т, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.00 (с, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.42-7.38 (м, 2H), 7.24-7.20 (м, 4H), 6.40-6.37 (м, 2H), 6.23-6.19 (м, 2H), 5.04 (с, 2H), 4.28 (д, 2H), 3.99 (с, 2H), 2.33 (с, 3H).

Пример 82. Получение N-(3-хлорбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида



N-(3-хлорбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида

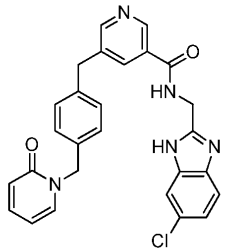


Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.), (3-хлорфенил)метанамина (44 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), HATU (236 мг, 0,6 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (120 мг, 0,9 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (3×30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-(3-хлорбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида в виде желтого твердого вещества (74 мг, 54%).

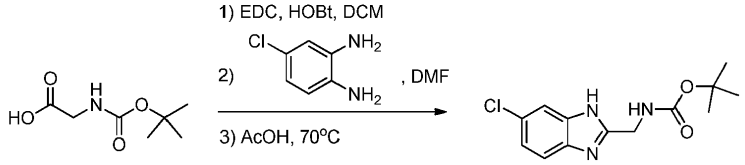
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 444.2, найдено: 444.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.23 (т, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.42-7.21 (м, 9H), 6.38 (д, 2H), 6.21 (т, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.47 (д, 2H), 4.01 (с, 2H).

Пример 83. Получение N-((6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида

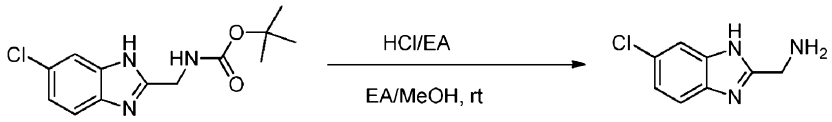


N-((6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин- 1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

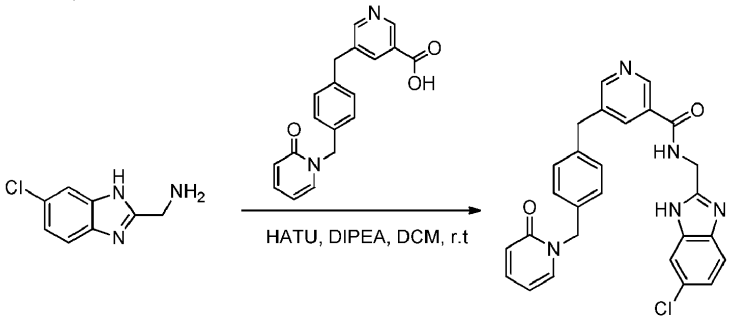


Смесь 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)уксусной кислоты (2,62 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв.), EDC·HCl (3,44 г, 18,0 ммоль, 1,2 экв.), HOBt (2,83 г, 21,0 ммоль, 1,4 экв.) и DCM (150 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Затем добавляли 4-хлорбензол-1,2-диамин (2,13 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв.) и DMF (2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. DCM выпаривали и добавляли EA (150 мл). Органическую фазу промывали солевым раствором (30 мл),

насыщенным раствором NH_4Cl (2×30 мл), насыщенным раствором $NaHCO_3$ (2×30 мл) и в конце солевым раствором (30 мл). Полученный органический слой сушили над Na_2SO_4, концентрировали до сухого состояния. Затем добавляли 20 мл AcOH и смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме с получением твердого вещества, очищали флэш-хроматографией с получением трет-бутил ((6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)карбамата в виде желтого твердого вещества (3,33 г, 79,1%).



В раствор трет-бутил ((6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)карбамата (3,33 г, 11,8 ммоль, 1,0 экв.) в EA/MeOH (15 мл/60 мл) добавляли HCl/EA (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме с получением а розового твердого вещества, очищали флэш-хроматографией с получением (6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанамина в виде розового масла (1,50 г, 69,8%).

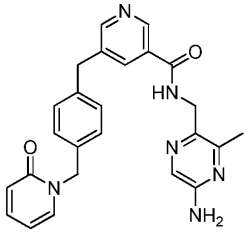


В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (96 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7,5 мл) добавляли HATU (171 мг, 0,45 ммоль, 1,5 экв.) и DIPEA (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин. Затем добавляли (6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метанамин (66 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали H_2O (5 мл × 2), насыщенным раствором NaCl (5 мл), сушили Na_2SO_4, концентрировали до сухого состояния с получением желтого твердого вещества. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((6-хлор-1H-бензо[d]имидазол-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (120 мг, 82.8%).

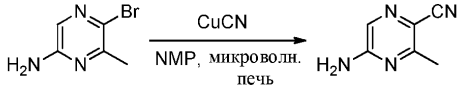
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 483.1, найдено: 483.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.93 (д, 1H), 8.62 (д, 1H), 8.17 (с, 1H), 7.69 (дд, 1H), 7.53 (м, 3H), 7.27 (м, 5H), 6.57 (д, 1H), 6.39 (т, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.82 (с, 2H), 4.10 (с, 2H).

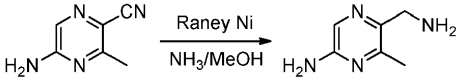
Пример 84. Получение N-((5-амино-3-метилпиразин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((5-амино-3-метилпиразин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

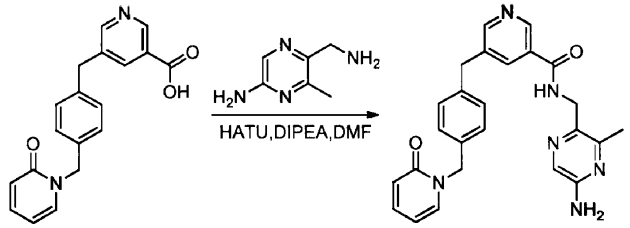


В раствор 5-бром-6-метилпиразин-2-амина (300 мг, 1,6 ммоль, 1,0 экв.) в NMP (12 мл) добавляли CuCN (287 мг, 3,2 ммоль, 2,0 экв.). Суспензию нагревали при 200°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Реакционную смесь охлаждали до 25°C, смешивали с водой (20 мл), $NH_3 \cdot H_2O$ (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 5-амино-3-метилпиразин-2-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества (210 мг, 98%).



В раствор 5-амино-3-метилпиразин-2-карбонитрила (100 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (5 мл) добавляли Raney Ni (около 21 мг). Суспензию гидрировали при комнатной температуре в течение

ночи. Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(аминометил)-6-метилпиразин-2-амина в виде желтого твердого вещества (130 мг сырое вещество, колич.).

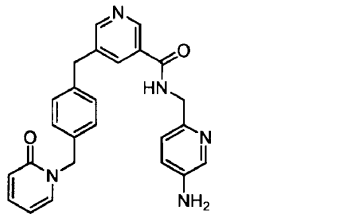


В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (120 мг, 0,93 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (141 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли 5-(аминометил)-6-метилпиразин-2-амин (130 мг сырое вещество, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-амино-3-метилпиразин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (40 мг, 29%).

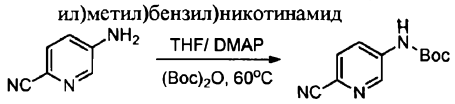
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 441.2, найдено: 441.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.91 (т, 1H), 8.84 (с, 1H), 8.60 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.50-7.30 (м, 1H), 7.28-7.20 (м, 4H), 6.39 (д, 1H), 6.25-6.18 (м, 3H), 5.04 (с, 2H), 4.42 (д, 2H), 3.98 (с, 2H), 2.31 (с, 3H).

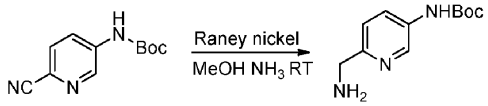
Пример 85. Получение N-((5-аминопиридин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)никотинамида



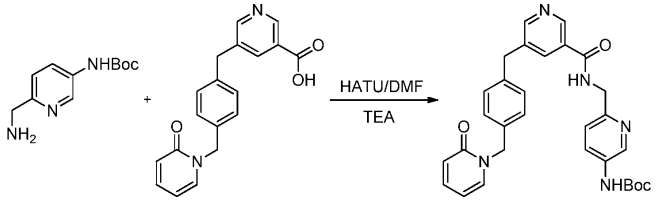
N-((5-аминопиридин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор 5-аминопиколинонитрила (500 мг, 4,2 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли TEA (1,27 г, 12,6 ммоль), DMAP (51,2 мг, 0,42 ммоль), $(Boc)_2O$ (1,1 г, 5,04 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 20 мл H_2O, смесь экстрагировали EtOAc (3×30 мл); органические вещества промывали солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 3/1) с получением трет-бутил (6-цианопиридин-3-ил)карбамата в виде белого твердого вещества (100 мг, 11%).

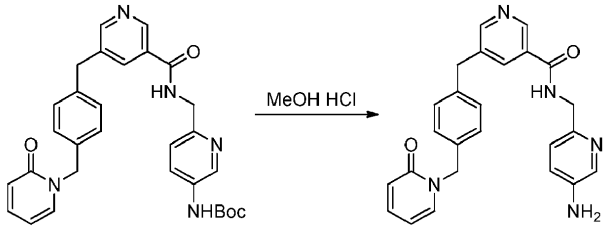


В раствор трет-бутил (6-цианопиридин-3-ил)карбамата (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH·NH_3 (5 мл) добавляли Raney-nickel (50 мг). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 в течение ночи. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением трет-бутил (6-(аминометил)пиридин-3-ил)карбамата в виде желтого масла (90 мг, 88%).



Смесь трет-бутил (6-(аминометил)пиридин-3-ил)карбамата (90 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (89 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.), HATU (160 мг, 0,42 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (85 мг, 0,84 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали

при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением трет-бутил (6-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)пиридин-3-ил)карбамата в виде бесцветного масла (60 мг, 41%).

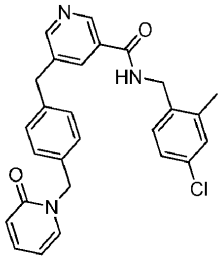


Смесь трет-бутил (6-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)пиридин-3-ил)карбамата (60 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (25% масса/масса, 6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((5-аминопиридин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (25 мг, 52%).

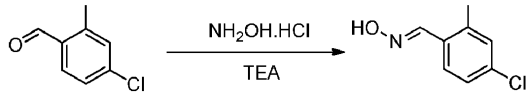
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 426.19, найдено: 426.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.12 (с, 1H), 8.86 (д, 2H), 7.98 (с, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.60 (м, 2H), 7.27 (с, 4H), 6.79 (д, 2H), 6.72 (т, 1H), 5.25 (с, 2H), 4.64 (с, 2H), 4.22 (с, 2H).

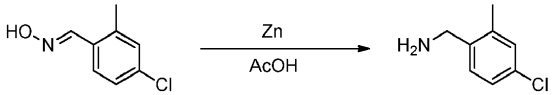
Пример 86. Получение N-(4-хлор-2-метилбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида



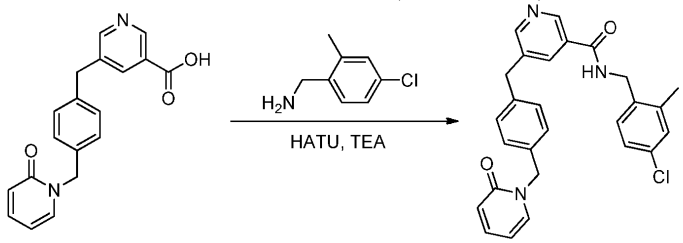
N-(4-хлор-2-метилбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор 4-хлор-2-метилбензальдегида (2 г, 12,94 ммоль, 1 экв.) в MeOH добавляли $NH_2OH \cdot HCl$ (1,35 г, 19,41 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (2,61 г, 25,88 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 3 ч и затем концентрировали, очищали флэш-хроматографией с получением оксима 4-хлор-2-метилбензальдегида в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 50%).



В раствор оксима 4-хлор-2-метилбензальдегида (400 мг, 2,36 ммоль, 1 экв.) в AcOH добавляли Zn (1,5 г, 23,6 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Смесь нейтрализовали $NH_3 \cdot H_2O$ и экстрагировали EtOAc. Органические вещества концентрировали с получением (4-хлор-2-метилфенил)метанамина в виде желтого масла (280 мг, 76%).



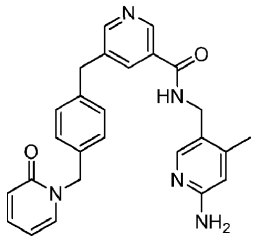
В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (150 мг, 0,468 ммоль, 1 экв.) в DMF добавляли HATU (267 мг, 0,702 ммоль, 1,5 экв.), TEA (95 мг, 0,936 ммоль, 2 экв.), (4-хлор-2-метилфенил)метанамин (150 мг, 0,936 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, заливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические вещества концентрировали и очищали препаративной-HPLC с получением N-(4-хлор-2-метилбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (80 мг, 37%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 458.2, найдено: 458.2.

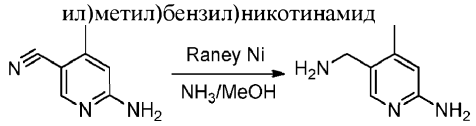
^{1}H ЯМР (d_6-DMSO, 400 МГц) δ 9.14-9.11 (м, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.67 (с, 1H), 8.12 (с, 1H), 7.77-7.75 (м,

1H), 7.42-7.38 (м, 1H), 7.26-7.20 (м, 7H), 6.40-6.38 (м, 1H), 6.23-6.20 (м, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.43-4.42 (м, 2H), 4.02 (с, 2H), 2.08 (с, 3H).

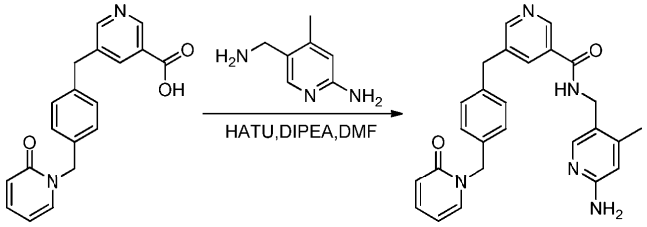
Пример 87. Получение N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор 6-амино-4-метилникотинонитрила (200 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (5 мл) добавляли Raney Ni (около 20 мг). Суспензию гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 5-(аминометил)-4-метилпиридин-2-амина в виде белого твердого вещества (95 мг, 46%).

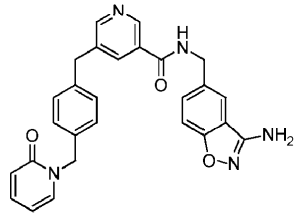


В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (120 мг, 0,93 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (141 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли 5-(аминометил)-4-метилпиридин-2-амин (47 мг, 0,34 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 51%).

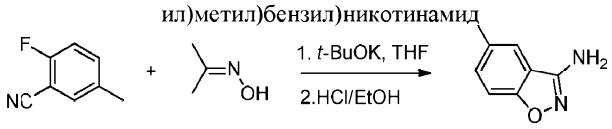
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 440.2, найдено: 440.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.90-8.75 (м, 2H), 8.59 (д, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.80-7.70 (м, 2H), 7.45-7.35 (м, 1H), 7.25-7.20 (м, 4H), 6.39 (д, 1H), 6.24 (с, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.74 (с, 2H), 5.04 (с, 2H), 4.29 (д, 2H), 3.98 (с, 2H), 2.14 (с, 3H).

Пример 88. Получение N-((3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида

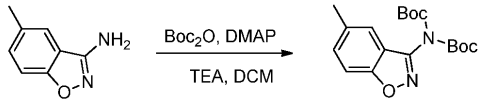


N-((3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

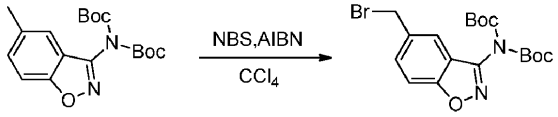


трет-Бутилат калия (4,57 г, 40,8 ммоль, 1,1 экв.) суспендировали в THF (40 мл). Добавляли оксим ацетона (2,97 г, 40,7 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин с последующим добавлением по каплям раствора 2-фтор-5-метилбензонитрила (5,00 г, 37 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем нагревали с об-

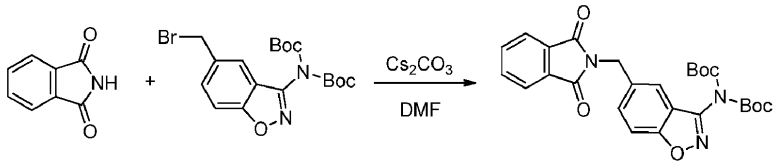
ратным холодильником в течение ночи. Темный коричневый раствор гасили водой (10 мл). Смесь разделяли между насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и EA (150 мл). Водный слой экстрагировали EA (50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением коричневого масла. Сырое масло растворяли в EtOH (80 мл). Добавляли H_2O (53 мл) и конц. HCl (27 мл), и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь подщелачивали водным раствором NaOH до pH 10. Водный слой экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EA = 5/1, об./об.) с получением 5-метилбензо[d]изоксазол-3-амина в виде белого твердого вещества (2,5 г, 45,6%).



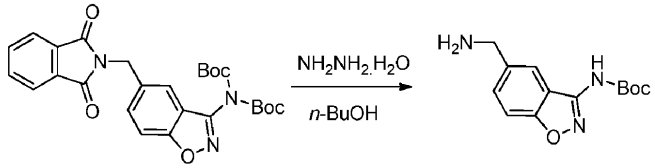
Смесь 5-метилбензо[d]изоксазол-3-амина (1,48 г, 10 ммоль, 1,0 экв.), Boc_2O (6,54 г, 30 ммоль, 3,0 экв.), DMAP (122 мг, 1,0 ммоль, 0,1 экв.), TEA (4,2 мл, 30 ммоль, 3,0 экв.) в DCM (30 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Смесь промывали водой (2×30 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EA/DCM = 1/20/1-1/7/1, об./об./об.) с получением трет-бутил [(трет-бутокси)-N-(5-метилбензо[d]изоксазол-3-ил)карбониламино]-формиата в виде белого твердого вещества (3,2 г, 92%).



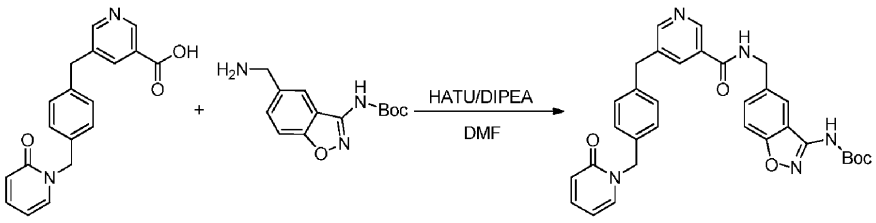
Смесь трет-бутил [(трет-бутокси)-N-(5-метилбензо[d]изоксазол-3-ил)карбониламино]формиата (1,04 г, 3 ммоль, 1,0 экв.), NBS (536 мг, 3 ммоль, 1,0 экв.), AIBN (53 мг, 0,32 ммоль, 0,1 экв.) в CCl_4 (30 мл) перемешивали при 85°C в течение 5 ч. Охлаждали до комнатной температуры и смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением трет-бутил {(трет-бутокси)-N-[5-(бромметил)бензо[d]изоксазол-3-ил]карбониламиноформиата в виде белого твердого вещества (970 мг, 75,8%).



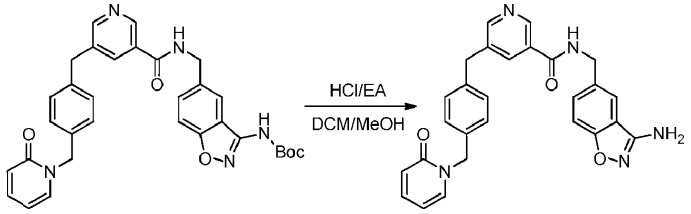
Смесь трет-бутил {(трет-бутокси)-N-[5-(бромметил)бензо[d]изоксазол-3-ил]карбониламиноформиата (602 мг, 1,4 ммоль, 1,0 экв.), изоиндолин-1,3-диона (310 мг, 2,1 ммоль, 1,5 экв.), Cs_2CO_3 (1,1 г, 3,4 ммоль, 2,4 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при 20°C в течение ночи. Смесь разделяли между EA (20 мл) и водой (20 мл). Водный слой экстрагировали EA (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией (PE/EA = 5/1, об./об.) с получением трет-бутил ((трет-бутокси)-N-{5-[(1,3-диоксобензо[c]азолидин-2-ил)метил]бензо[d]изоксазол-3-илкарбониламино)формиата в виде белого твердого вещества (616 мг, 88,8%).



В раствор трет-бутил ((трет-бутокси)-N-{5-[(1,3-диоксобензо[c]азолидин-2-ил)метил]бензо[d]-изоксазол-3-илкарбониламино)формиата (320 мг, 0,65 ммоль, 1,0 экв.) в n-BuOH (10 мл) добавляли $NH_2NH_2 \cdot H_2O$ (0,20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Белую суспензию разбавляли DCM (10 мл) и фильтровали. Фильтрат выпаривали и остаток растирали с Et_2O и сушили с получением 3-(4-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (120 мг, 70,6%).



Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (80 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.), трет-бутил 5-(аминометил)бензо[d]изоксазол-3-илкарбамата (66 мг, 0,25 ммоль, 1,0 экв.), HATU (114 мг, 0,30 ммоль, 1,2 экв.), DIPEA (0,5 мл) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали препаративной MPLC с получением трет-бутил 5-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)метил)бензо[d]изоксазол-3-илкарбамата в виде белого твердого вещества (96 мг, 67,8%).

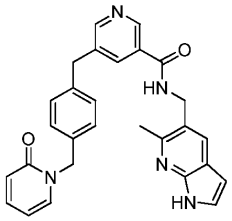


В раствор трет-бутил 5-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)-метил)бензо[d]изоксазол-3-илкарбамата (96 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в DCM/MeOH (об./об.=1/1, 6 мл) добавляли HCl/EA (5н., 3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали с помощью пипетки и промывали EA и DCM с получением соли HCl N-((3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (64 мг, 75,5%).

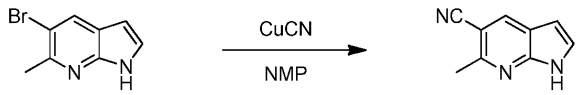
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 466.2, найдено: 466.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.18 (с, 1H), 8.92 (с, 2H), 7.91 (д, 1H), 7.84 (с, 1H), 7.72 (т, 1H), 7.63 (д, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.38-7.34 (м, 4H), 6.74 (д, 1H), 6.63 (т, 1H), 5.28 (с, 2H), 4.72 (с, 2H), 4.31 (с, 2H).

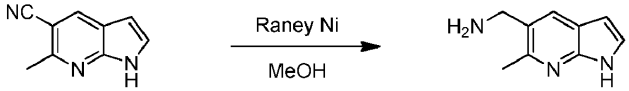
Пример 89. Получение N-((6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



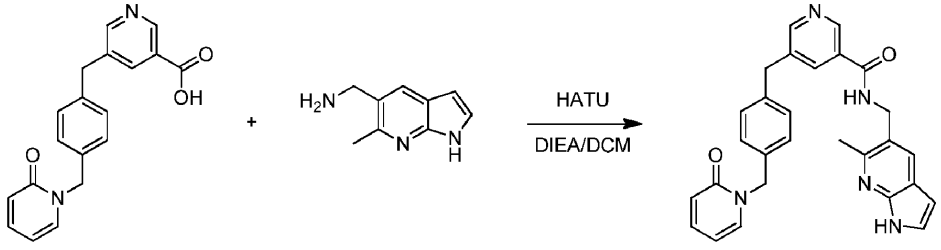
N-((6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



Смесь 5-бром-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (2,11 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и CuCN (1,34 г, 15,0 ммоль, 1,5 экв.) в NMP (30 мл) перемешивали при 170°C в течение 6 ч, затем охлаждали, заливали в 28% NH_4OH (100 мл) и экстрагировали EA (2×50 мл). Экстракты промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением 6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрила в виде коричневого твердого вещества (0,9 г, 62%).



Смесь 6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбонитрила (157 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) и Raney Ni в метаноле (10 мл) и NH_3/MeOH (5н., 5 мл) гидрировали в течение ночи. Смесь фильтровали через целит, споласкивали DCM/MeOH (10/1) и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением (6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамина в виде желтого твердого вещества (136 мг, 84%).



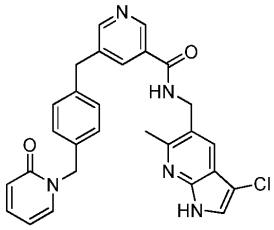
5-(4-((2-Оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновую кислоту (135 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (239 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.) смешивали в DCM (5 мл) и DIEA (0,23 мл) и смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли (6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамин (68 мг,

0,42 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем гасили водой. Слой DCM промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, очищали флэш-хроматографией с получением N-((6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 35%).

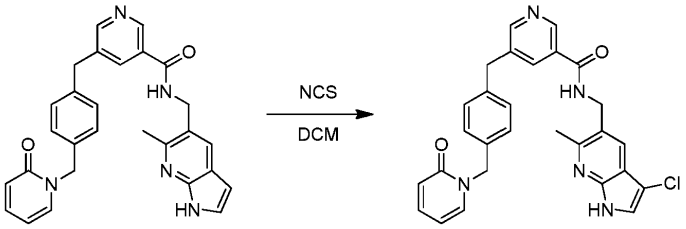
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 464.2, найдено: 464.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.85 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.68 (д, 1H), 7.52 (т, 1H), 7.31-7.24 (м, 5H), 6.57 (д, 1H), 6.42 (д, 1H), 6.38 (т, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.69 (с, 2H), 4.08 (с, 2H), 2.64 (с, 3H).

Пример 90. Получение N-((3-хлор-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((3-хлор-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

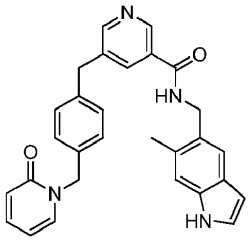


5-(4-((2-Оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновую кислоту (135 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (239 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.) смешивали в DCM (5 мл) и DIEA (0,23 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем добавляли (6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамин (68 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Затем смесь гасили водой, слой DCM промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, и очищали флэш-хроматографией с получением N-((6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 35%).

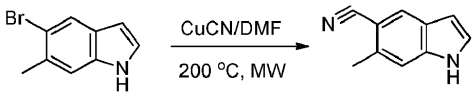
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 464.2, найдено: 464.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.85 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.68 (д, 1H), 7.52 (т, 1H), 7.31-7.24 (м, 5H), 6.57 (д, 1H), 6.42 (д, 1H), 6.38 (т, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.69 (с, 2H), 4.08 (с, 2H), 2.64 (с, 3H).

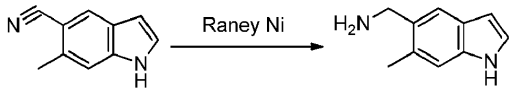
Пример 91. Получение N-((6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



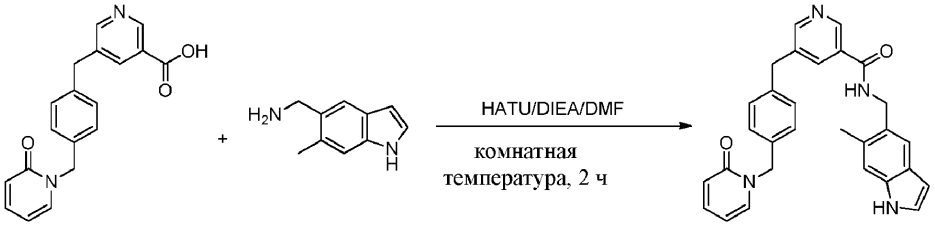
N-((6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



Смесь 5-бром-6-метил-1H-индола (600 мг, 2,86 ммоль, 1,0 экв.) и CuCN (306 мг, 3,42 ммоль, 1,2 экв.) в NMP (10 мл) перемешивали при 200°C в микроволновой печи в течение 5 ч. Затем смесь заливали в воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 6-метил-1H-индол-5-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (300 мг, 67%).



Смесь 6-метил-1H-индол-5-карбонитрила (120 мг, 0,77 ммоль, 1,0 экв.) и Raney Ni (50 мг) в метаноле (15 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи. Затем смесь фильтровали и концентрировали с получением (6-метил-1H-индол-5-ил)метанамина в виде желтого твердого вещества (120 мг, 97%). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

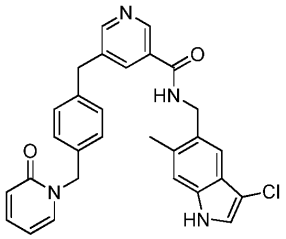


Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (240 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.), (6-метил-1H-индол-5-ил)метанамина (120 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.), HATU (570 мг, 1,5 ммоль, 2,0 экв.) и DIEA (290 мг, 2,25 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в воду (50 мл), экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (150 мг, 43%).

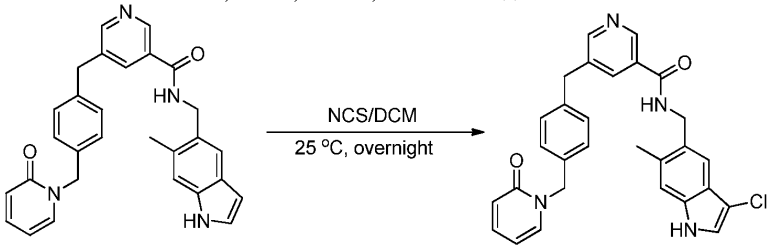
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 463.2, найдено: 463.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.84 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.68 (дд, 1H), 7.53 (тд, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.29-7.23 (м, 5H), 7.16 (д, 1H), 6.57 (д, 1H), 6.40-6.37 (м, 2H), 5.17 (с, 2H), 4.66 (с, 2H), 4.08 (с, 2H), 2.44 (с, 3H).

Пример 92. Получение N-((3-хлор-6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((3-хлор-6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

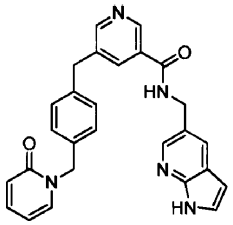


Смесь N-((6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида (140 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (40 мг, 0,3 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали при 25°C в течение ночи. Затем смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((3-хлор-6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида в виде желтого твердого вещества (15 мг, 10%).

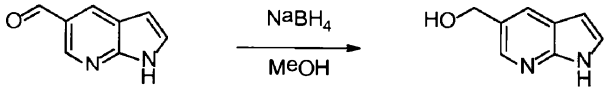
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 497.2, найдено: 497.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.84 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.68 (дд, 1H), 7.53 (тд, 1H), 7.47 (с, 1H), 7.29-7.24 (м, 5H), 7.17 (д, 1H), 6.57 (д, 1H), 6.38 (тд, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.69 (с, 2H), 4.08 (с, 2H), 2.46 (с, 3H).

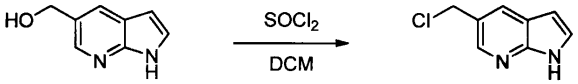
Пример 93. Получение N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



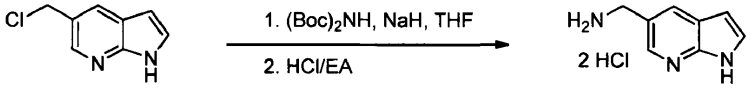
N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



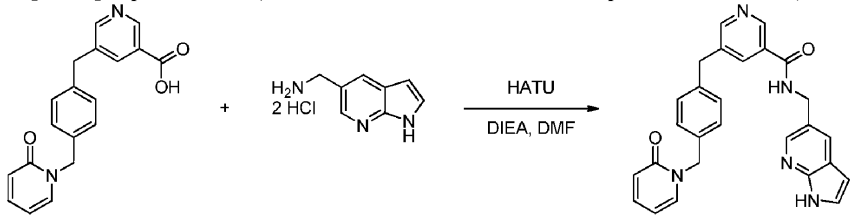
В раствор 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-карбальдегида (400 мг, 2,73 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (10 мл) добавляли борогидрид натрия (208 мг, 5,46 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем очищали флэш-хроматографией с получением (1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанола в виде белого твердого вещества (310 мг, 76%).



В суспензию (1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанола (310 мг, 2,09 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM (10 мл) по каплям добавляли тионилхлорид (0,3 мл, 4,18 ммоль, 2,0 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч и концентрировали до сухого состояния с получением 5-(хлорметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина в виде белого твердого вещества (420 мг, сырое вещество).



В суспензию 5-(хлорметил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (420 мг, сырое вещество) в сухом THF (15 мл) добавляли гидрид натрия (130 мг, 60%, 3,2 ммоль) с последующим ди-трет-бутил иминодикарбоксилатом (600 мг, 2,7 ммоль, 1,1 экв). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и очищали флэш-хроматографией с получением гидрохлорида (1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамина в виде белого твердого вещества (190 мг, колич.).

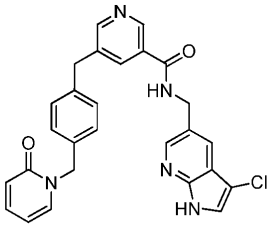


Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (276 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (495 мг, 1,30 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (6 мл) и DIEA (1 мл) перемешивали в течение 15 мин. Затем добавляли гидрохлорид (1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамина (190 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM (50 мл), промывали водой, солевым раствором и очищали флэш-хроматографией с получением N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (290 мг, 75%).

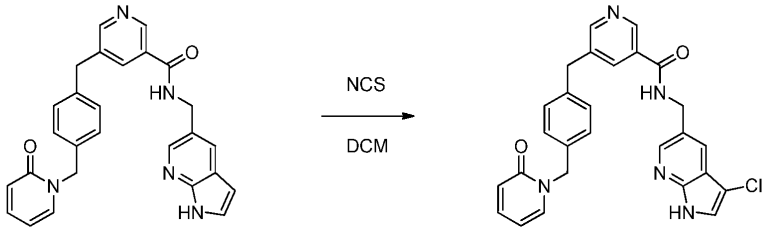
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 450.2, найдено: 450.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.59 (с, 1H), 9.19 (т, 1H), 8.87 (д, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.20 (д, 1H), 8.03 (д, 1H), 7.88 (д, 1H), 7.74 (дд, 1H), 7.46-7.36 (м, 2H), 7.25-7.19 (м, 4H), 6.42-6.37 (м, 2H), 6.20 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 4.55 (д, 2H), 3.99 (с, 2H).

Пример 94. Получение N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

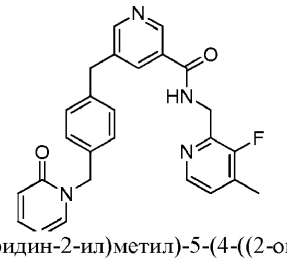


Суспензию N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (185 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (55 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM (8 мл) перемешивали при 25°C в течение 8 ч и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (100 мг, 50%).

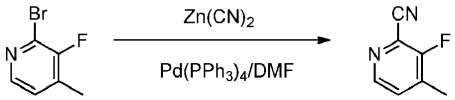
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 484.2, найдено: 484.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.96 (с, 1H), 9.23 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.62 (с, 1H), 8.30 (с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.41 (т, 1H), 7.24-7.20 (м, 4H), 6.38 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 5.00 (д, 2H), 3.99 (с, 2H).

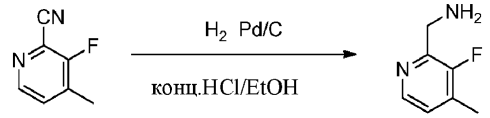
Пример 95. Получение N-((3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



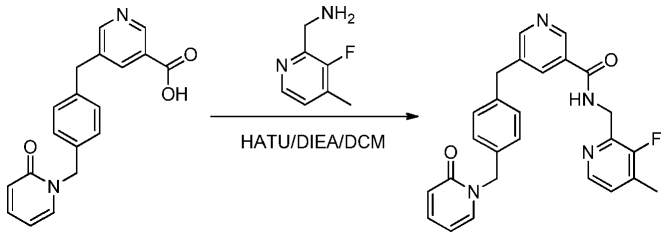
N-((3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



В смесь 2-бром-3-фтор-4-метилпиридина (2,0 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) и цианида цинка (1,23 г, 10,5 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли тетра(трифенилфосфин)палладий (607 мг, 0,52 ммоль, 0,05 экв.). Смесь дегазировали и затем нагревали до 90°C в течение 3 ч. После этого смесь разбавляли водой (200 мл) и EtOAc (200 мл), фильтровали и образовавшиеся слои разделяли. Затем водный слой экстрагировали EtOAc (2×100 мл). Объединенные экстракты промывали водой (200 мл), сушили над $MgSO_4$, фильтровали и растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (элюируя PE/EA = от 20/1 до 6/1) с получением 3-фтор-4-метилпиколинонитрила в виде желтого масла (1,6 г, сырое вещество).



Перемешанный раствор 3-фтор-4-метилпиколинонитрила (1,6 г, сырое вещество - 30% чистоты, 1,0 экв.) в 150 мл этанола и 6 мл (49 ммоль) конц. HCl гидрировали (50 psi) над 300 мг 10% Pd/C в течение 20 ч. Катализатор удаляли путем фильтрации и растворители удаляли при пониженном давлении. Полученное твердое вещество очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/19 до 2/3) с получением соли HCl (3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метанамина в виде желтого твердого вещества (90 мг).

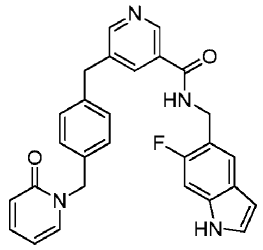


Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), соли HCl (3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метанамина (67 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.), HATU (119 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (0,5 мл) в DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением масла, которое затем очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/9 до 1/1) с получением N-((3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (51 мг, 36%).

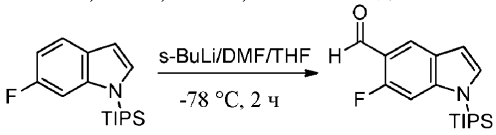
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 443.1, найдено: 443.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.15 (т, 1H), 8.86 (д, 1H), 8.62 (д, 1H), 8.19 (д, 1H), 8.03 (д, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.42-7.37 (м, 1H), 7.29-7.19 (м, 5H), 6.39 (д, 1H), 6.22-6.19 (м, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.60 (д, 2H), 3.99 (с, 2H), 2.28 (д, 3H).

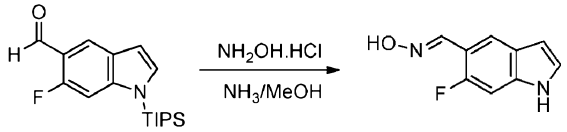
Пример 96. Получение N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



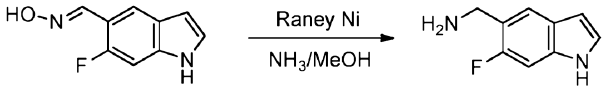
N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



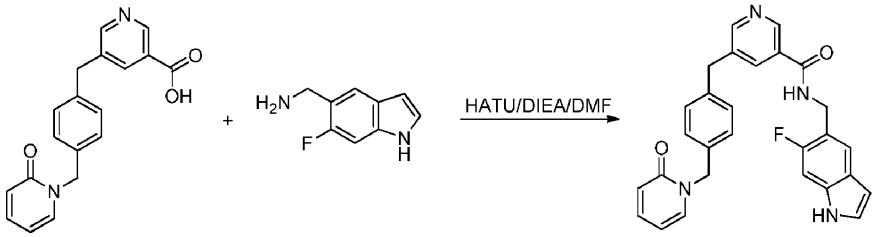
В раствор 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индола (2 г, 6,9 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) медленно добавляли s-BuLi (6,3 мл, 1,3 M, 1,2 экв.) при -78°C. Затем смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. По каплям добавляли DMF (1,5 г, 20,7 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч. Затем реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Органические слои объединяли и промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 100/1) с получением 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-карбальдегида в виде желтого масла (950 мг, 57%).



Смесь 6-фтор-1-(триизопропилсилил)-1H-индол-5-карбальдегида (780 мг, 2,45 ммоль, 1,0 экв.) и $NH_2OH{\cdot}HCl$ (340 мг, 4,89 ммоль, 2,0 экв.) в NH_3/MeOH (15% масса/масса, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали. Остаток очищали напрямую на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 50/1) с получением оксима 6-фтор-1H-индол-5-карбальдегида в виде желтого твердого вещества (460 мг, сырое вещество).



Смесь оксима 6-фтор-1H-индол-5-карбальдегида (460 мг, 1,38 ммоль, 1,0 экв.) и Raney Ni (100 мг) в NH_3/MeOH (15% масса/масса, 10 мл) перемешивали при при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи. Затем смесь фильтровали и концентрировали с получением (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина в виде серого твердого вещества (420 мг, 95%). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

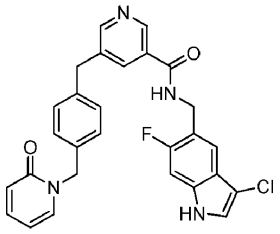


Смесь 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (312 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.), (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина (160 мг, 0,98 ммоль, 1,0 экв.), HATU (559 мг, 1,47 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (379 мг, 2,94 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (100 мг, 22%).

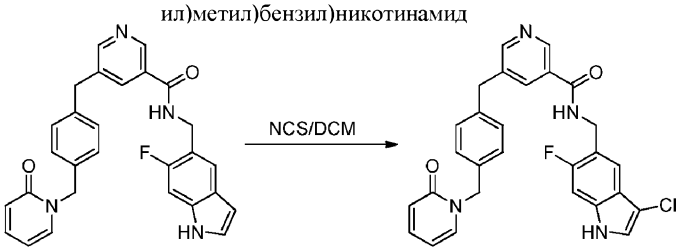
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 467.19, найдено: 467.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8.84 (с, 1H), 8.55 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.68 (дд, 1H), 7.56-7.50 (м, 2H), 7.29-7.22 (м, 5H), 7.11 (д, 1H), 6.57 (д, 1H), 6.43 (д, 1H), 6.38 (тд, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.69 (с, 2H), 4.07 (с, 2H).

Пример 97. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

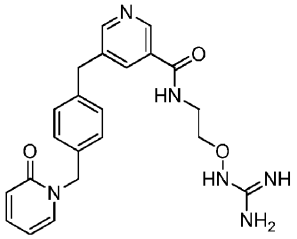


Раствор N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида (68 мг, 0,15 ммоль, 1,0 экв.) и NCS (39 мг, 0,29 ммоль, 2,0 экв.) в DCM (10 мл) перемешивали при 20°C в течение ночи. Затем смесь очищали флэш-хроматографией с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого масла (8,1 мг, 11%).

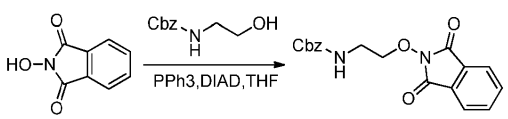
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501.2, найдено: 501.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.85 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.67 (дд, 1H), 7.55-7.51 (м, 2H), 7.30-7.24 (м, 5H), 7.14 (д, 1H), 6.57 (д, 1H), 6.39 (тд, 1H), 5.18 (с, 2H), 4.71 (с, 2H), 4.09 (с, 2H).

Пример 98. Получение N-(2-(гуанидиноокси)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамида

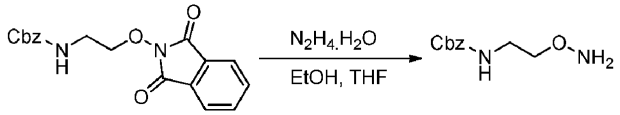


N-(2-(гуанидиноокси)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

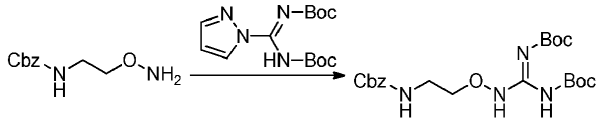


В раствор 2-гидроксиизоиндолин-1,3-диона (4,9 г, 30 ммоль, 1,0 экв.), бензил (2-гидроксиэтил)карбамата (5,9 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) и PPh_3 (7,9 г, 30 ммоль, 1,0 экв.) в THF (100 мл) до-

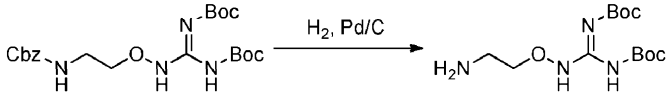
бавляли DIAD (6,1 г, 30 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Реакционную смесь перемешивали с насыщенным раствором $NaHCO_3$ (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = от 400/1 до 100/1) с получением бензил (2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил)карбамата в виде желтого твердого вещества (7,0 г, 69%).



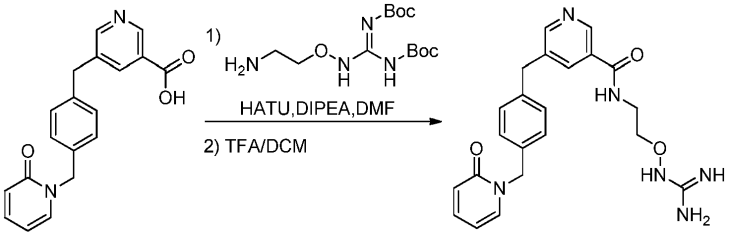
В раствор бензил (2-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)окси)этил)карбамата (6,0 г, 17,7 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (60 мл) и THF (60 мл) добавляли $N_2H_4.H_2O$ (8,8 г, 177 ммоль, 10,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. В остаток добавляли DCM (100 мл) и перемешивали в течение 1 ч. Суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = от 100/1 до 50/1) с получением бензил (2-(аминоокси)этил)карбамата в виде бесцветного масла (3,7 г, 85%).



В раствор бензил (2-(аминоокси)этил)карбамата (3,7 г, 17,6 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (50 мл) добавляли трет-бутил (((трет-бутоксикарбонил)амино)(1H-пиразол-1-ил)метилен)карбамат (5,5 г, 17,6 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = от 20/1 до DCM/MeOH = 300/1) с получением (N,N'-ди(трет-бутоксикарбонил))-2-(бензилоксикарбониламино)этоксигуанидина в виде бесцветного масла (1,2 г, 15%).



В раствор (N,N'-ди(трет-бутоксикарбонил))-2-(бензилоксикарбониламино) этоксигуанидина (1,2 г, 2,66 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (20 мл) и THF (20 мл) добавляли Pd/C (120 мг, 10% Pd). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением (N,N'-ди(трет-бутоксикарбонил))-2-(амино)этоксигуанидина в виде белого твердого вещества (320 мг, 38%).

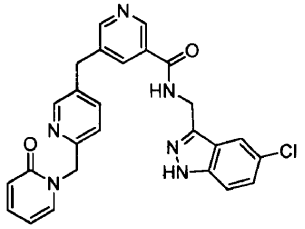


В раствор 5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (60 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (73 мг, 0,57 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (86 мг, 0,23 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (N,N'-ди(трет-бутоксикарбонил))-2-(амино)этоксигуанидин (60 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией с получением продукта связывания в виде белого твердого вещества (75 мг, 64%). В раствор полученного выше продукта (75 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-(2-(гуанидиноокси)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (20 мг, 40%).

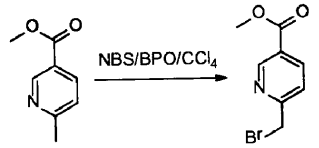
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 421.2, найдено: 421.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.20 (д, 1H), 8.64 (т, 1H), 8.61 (д, 1H), 7.99 (т, 1H), 7.76 (дд, 1H), 7.45-7.35 (м, 1H), 7.30-7.20 (м, 4H), 6.39 (д, 1H), 6.21 (тд, 1H), 5.11 (уш.с, 2H), 5.04 (с, 2H), 4.38 (уш.с, 2H), 3.99 (с, 2H), 3.70 (т, 2H), 3.50-3.40 (м, 2H).

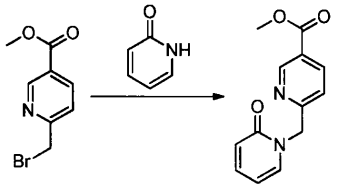
Пример 99. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида



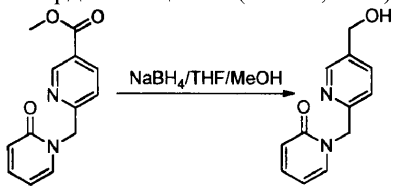
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид



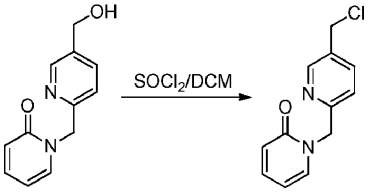
Смесь метил 6-метилникотината (2 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.), NBS (2,4 г, 13,2 ммоль, 1,0 экв.) и BPO (319 мг, 1,32 ммоль, 0,1 экв.) в CCl_4 (40 мл) перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Затем реакционную смесь гасили водой (10 мл), экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 20/1) с получением метил 6-(бромметил)никотината в виде желтого твердого вещества (780 мг, 26%).



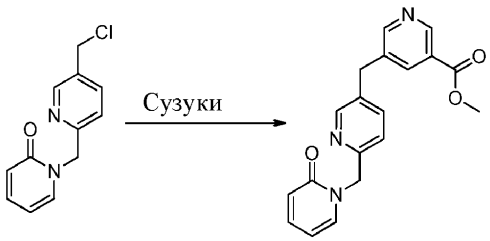
Смесь метил 6-(бромметил)никотината (880 мг, 3,83 ммоль, 1,0 экв), пиридин-2(1H)-она (545 мг, 5,74 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (1,06 г, 7,66 ммоль, 2,0 экв.) в CH_3CN (30 мл) перемешивали при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)никотината в виде желтого твердого вещества (730 мг, 78%).



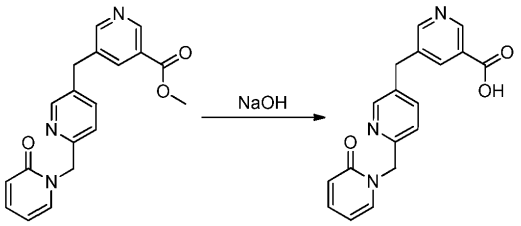
Раствор метил 6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)никотината (1,15 г, 4,7 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) нагревали до появления конденсации. Затем медленно добавляли MeOH. Смесь нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение 2 ч. Анализ LCMS показал завершение реакции. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли водй (10 мл). Полученную смесь концентрировали и остаток разбавляли MeOH (50 мл), фильтровали и фильтрат концентрировали с получением 1-((5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого твердого вещества (1,15 г, колич.). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



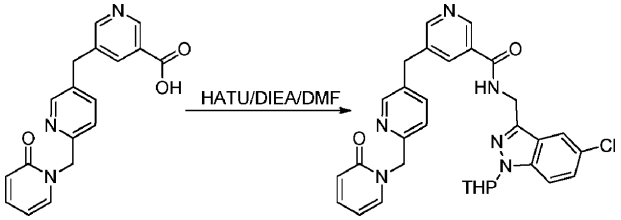
Смесь 1-((5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2(1H)-она (1,15 г, 5,3 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) и $SOCl_2$ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали с получением 1-((5-(хлорметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2(1H)-она в виде желтого твердого вещества (1,1 г, 92%).



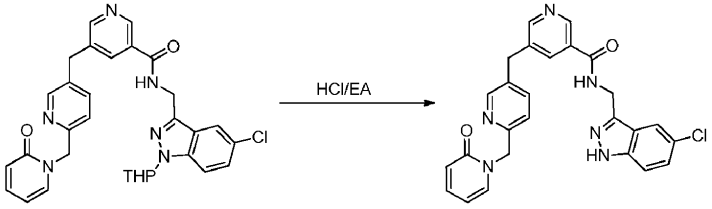
Смесь этил 5-бромникотината (1 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,1 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (157 мг, 0,05 экв.) и KOAc (1,26 г, 12,9 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (30 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 85°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали и добавляли 1-((5-(хлорметил)пиридин-2-ил)метил)пиридин-2(1H)-он (1,02 г, 4,3 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (157 мг, 0,05 экв.) и водный раствор Na_2CO_3 (1,37 г, 12,9 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл воды. Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 95°C в течение 2 ч. Затем смесь охлаждали и концентрировали, остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/1-колич. EtOAc) с получением метил 5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотината в виде коричневого твердого вещества (620 мг, 41%).



Раствор метил 5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотината (620 мг, 1,78 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) обрабатывали водным раствором NaOH (213 мг, 5,33 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл воды. Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем смесь концентрировали и остаток подкисляли 2н. HCl до pH 3. Смесь концентрировали с получением 5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотиновой кислоты в виде серого твердого вещества (1,0 г, колич.). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



Смесь (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (200 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.), 5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотиновой кислоты (242 мг, 0,75 ммоль, 1,0 экв.), HATU (428 мг, 1,13 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (290 мг, 2,25 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в воду (50 мл). Образовавшееся твердое вещество фильтровали и сушили с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида в виде серого твердого вещества (200 мг, 47%). Твердое вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



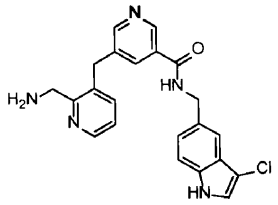
Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида (200 мг, 0,35 ммоль, 1,0 экв.) в 1н. HCl/EtOAc (8 мл) и MeOH (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали и остаток промывали MeOH с получением соли HCl N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (97,6 мг, 58%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 485.1, найдено: 485.1.

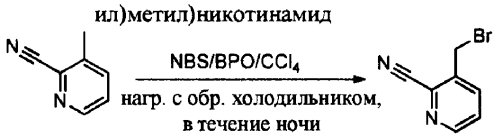
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.21 (уш.с, 1H), 9.62 (т, 1H), 9.09 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.70 (с, 1H),

8.58 (с, 1H), 8.01 (д, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.85 (д, 1H), 7.54 (д, 1H), 7.47 (т, 1H), 7.35 (т, 2H), 6.40 (д, 1H), 6.29 (т, 1H), 5.26 (с, 2H), 4.80 (д, 2H), 4.23 (с, 2H).

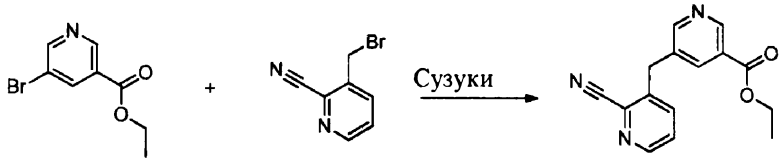
Пример 100. Получение 5-((2-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



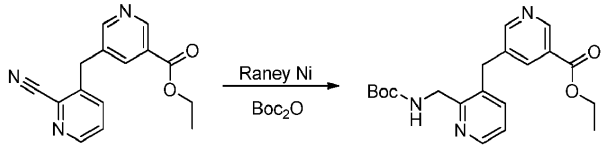
5-((2-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



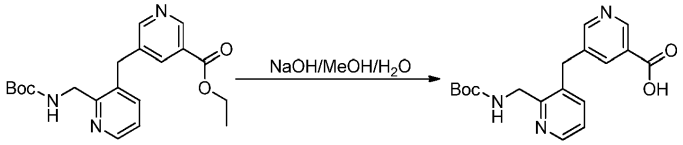
Смесь 3-метилпиколинонитрила (2 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.), NBS (3 г, 16,9 ммоль, 1,0 экв.) и BPO (411 мг, 1,7 ммоль, 0,1 экв.) в CCl_4 (30 мл) нагревали с обратным холодильником и перемешивали в течение ночи. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток разбавляли водой (50 мл), экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением 3-(бромметил)пиколинонитрила в виде коричневого твердого вещества (2,1 г, 63%).



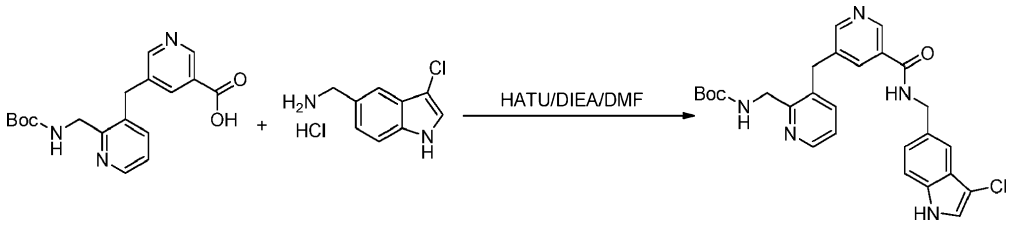
Смесь этил 5-бромникотината (1 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,1 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (157 мг, 5%) и KOAc (1,27 г, 13 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (36 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 3-(бромметил)пиколинонитрил (0,85 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв), $Pd(dppf)Cl_2$ (157 мг, 5%) и водный раствор Na_2CO_3 (1,38 г, 13 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл воды. Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 95°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc = 1/1) с получением этил 5-((2-цианопиридин-3-ил)метил)никотината в виде желтого твердого вещества (340 мг, 29%).



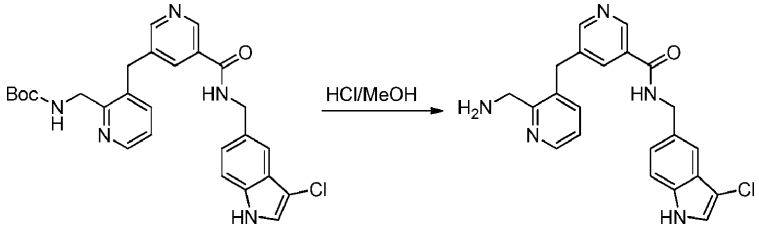
Смесь этил 5-((2-цианопиридин-3-ил)метил)никотината (340 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.), Boc_2O (202 мг, 1,02 ммоль, 1,1 экв.) и Raney Ni (50 мг) в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение 5 ч. Затем смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением этил 5-((2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)метил)никотината в виде желтого масла (300 мг, 87%).



В раствор этил 5-((2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)метил)никотината (300 мг, 0,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (65 мг, 1,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем органические растворители выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до pH 2. Полученную смесь концентрировали с получением 5-((2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)метил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (470 мг, сырое вещество, содержит NaCl).



Смесь 5-((2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)метил)никотиновой кислоты (235 мг, сырое вещество, 0,4 ммоль, 1,0 экв.), соли HCl (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина (95 мг, 0,44 ммоль, 1,1 экв.), HATU (228 мг, 0,6 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (258 мг, 2,0 ммоль, 5,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением трет-бутил ((3-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)карбамата в виде желтого твердого вещества (95 мг, 47%).

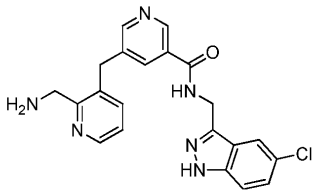


Смесь трет-бутил ((3-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (95 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (20% масса/масса, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением 5-((2-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (12 мг, 16%).

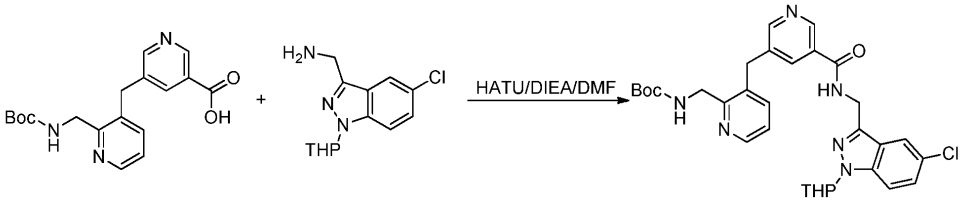
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 406.14, найдено: 406.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.89 (с, 1H), 8.54 (с, 1H), 8.46 (с, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.57 (д, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.35 (д, 1H), 7.29-7.19 (м, 3H), 4.66 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 3.89 (с, 2H).

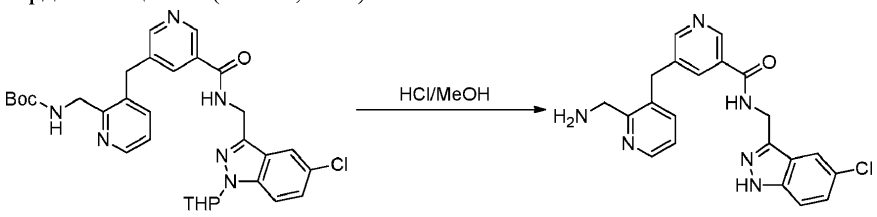
Пример 101. Получение 5-((2-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида



5-((2-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид



Смесь 5-((2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)пиридин-3-ил)метил)никотиновой кислоты (235 мг, сырое вещество, 0,4 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (117 мг, 0,44 ммоль, 1,1 экв.), HATU (228 мг, 0,6 ммоль,1,5 экв.) и DIEA (155 мг, 1,2 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением трет-бутил ((3-((5-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)карбамата в виде желтого твердого вещества (132 мг, 56%).



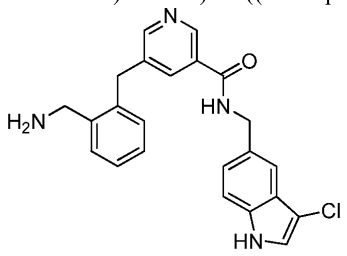
Смесь трет-бутил ((3-((5-(((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (132 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в

HCl/MeOH (20% масса/масса, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением 5-((2-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (14 мг, 16%).

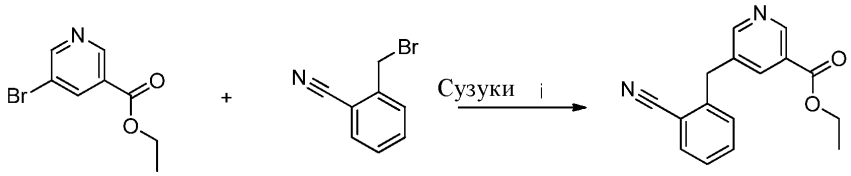
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 407.14, найдено: 407.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.87 (с, 1H), 8.56 (с, 1H), 8.46 (д, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.59 (д, 1H), 7.48 (д, 1H), 7.34 (дд, 1H), 7.30-7.27 (м, 1H), 4.18 (с, 2H), 3.89 (с, 2H), 3.35 (с, 2H).

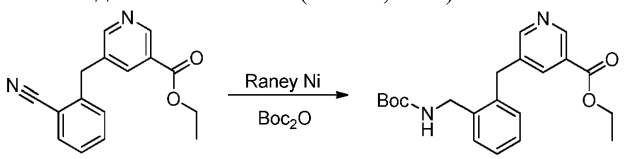
Пример 102. Получение 5-(2-(аминометил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



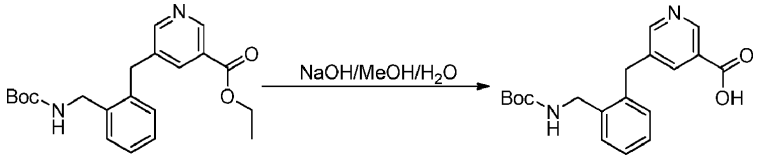
5-(2-(аминометил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил) никотинамида



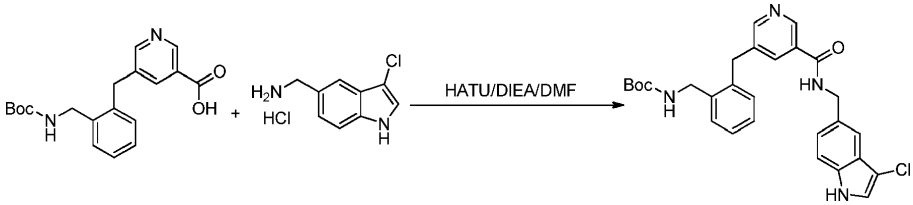
Смесь этил 5-бромникотината (1 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,1 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (157 мг, 5%) и KOAc (1,27 г, 13 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (36 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 85°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 2-(бромметил)бензонитрил (0,85 г, 4,34 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (157 мг, 5%) и водный раствор Na_2CO_3 (1,38 г, 13 ммоль, 3,0 экв.) в 10 мл воды. Смесь дегазировали N_2 и перемешивали при 95°C в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EtOAc = 5/1) с получением этил 5-(2-цианобензил)никотината в виде желтого масла (750 мг, 65%).



Смесь этил 5-(2-цианобензил)никотината (750 мг, 2,8 ммоль, 1,0 экв.), Boc_2O (676 мг, 3,1 ммоль, 1,1 экв.) и Raney Ni (100 мг) в метаноле (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм) в течение ночи. Затем смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением этил 5-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)никотината в виде желтого масла (520 мг, 50%).

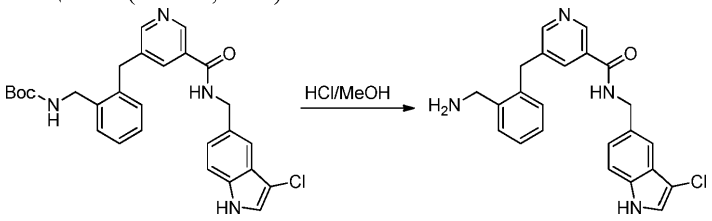


В раствор этил 5-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)никотината (350 мг, 0,95 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и H_2O (5 мл) добавляли NaOH (76 мг, 1,89 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем органические растворители выпаривали. В остаток добавляли конц. HCl до pH 2. Полученную смесь концентрировали с получением 5-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (500 мг, сырое вещество, содержащий NaCl).



Смесь 5-(2-(((трет-бутоксикарбонил)амино)метил)бензил)никотиновой кислоты (250 мг, сырое вещество, 0,42 ммоль, 1,0 экв.), соли HCl (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина (100 мг, 0,46 ммоль, 1,1 экв.),

HATU (239 мг, 0,63 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (162 мг, 1,26 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением трет-бутил 2-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)бензилкарбамата в виде желтого твердого вещества (132 мг, 62%).

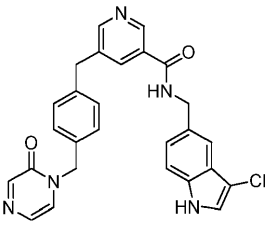


Смесь трет-бутил 2-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-бензилкарбамата (132 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (25% масса/масса, 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением 5-(2-(аминометил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (27 мг, 26%).

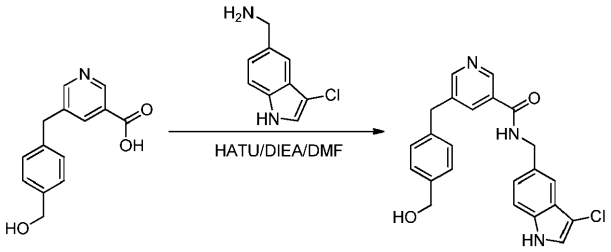
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 405.15, найдено: 405.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.37 (с, 1H), 9.29 (т, 1H), 8.94 (с, 1H), 8.58 (с, 1H), 8.34 (уш.с, 3H), 8.00 (с, 1H), 7.51-7.33 (м, 5H), 7.21-7.16 (м, 2H), 4.56 (д, 2H), 4.19 (с, 2H), 4.05-4.00 (м, 2H).

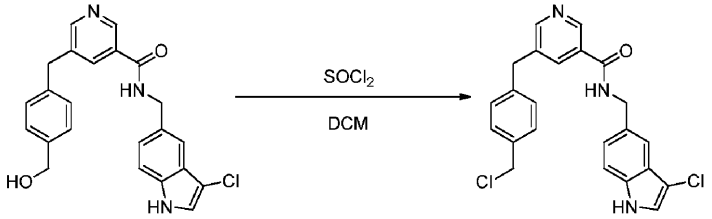
Пример 103. Получение N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



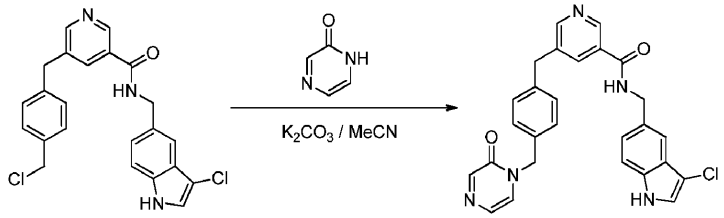
N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



Смесь 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотиновой кислоты (500 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), соли HCl (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина (446 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.), HATU (782 мг, 2,0 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (2,0 мл) в DMF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/4 до 4/1) с получением N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (389 мг, 46%).



В раствор N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотинамида (380 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.) в 15 мл DCM по каплям добавляли $SOCl_2$ (1 мл) в ванне с ледяной водой. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и выпаривали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 19/1) с получением N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)бензил)никотинамида (90 мг, 22%).

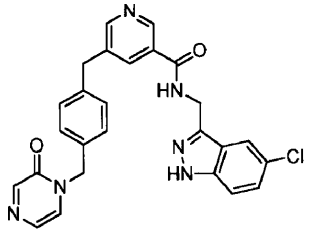


Раствор N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)бензил)никотинамида (90 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), пиразин-2(1H)-он (41 мг, 0,42 ммоль, 2,0 экв.) и K_2CO_3 (58 мг, 0,42 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (10 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч и оставляли для охлаждения. Смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 19/1) с получением N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (6,3 мг, 6%).

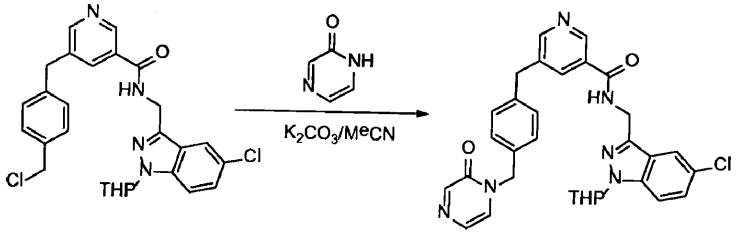
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484.1, найдено: 484.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.72 (с, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.97 (с, 1H), 7.95 (д, 1H), 7.47 (д, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.26-7.20 (м, 4H), 7.16-7.10 (м, 3H), 7.10-7.08 (м, 1H), 5.00 (с, 2H), 4.55 (с, 2H), 3.96 (с, 2H).

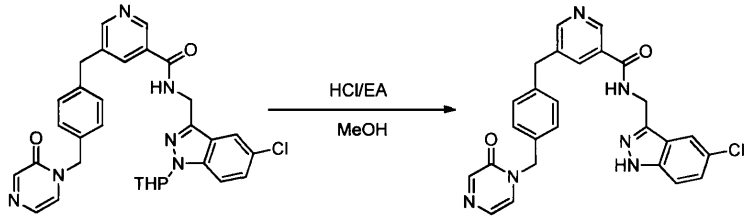
Пример 104. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид



Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)бензил)-никотинамида (50 мг, 0,098 ммоль, 1,0 экв.), пиразин-2(1H)-она (11 мг, 0,11 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (27 мг, 0,19 ммоль, 2,0 экв.) в MeCN (2 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 18 ч. Полученную суспензию концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 19/1) с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (37 мг, 66%).

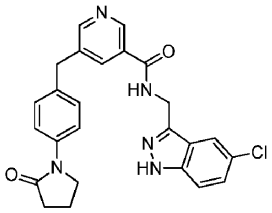


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида (37 мг, 0,065 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) и HCl/EA (3н., 3 мл) перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/9 до 2/1) с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (19 мг, 60%).

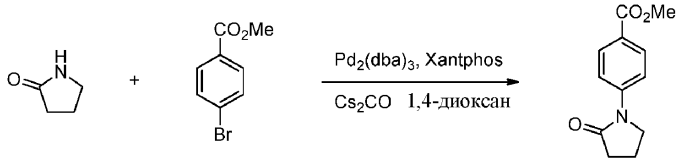
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 485.1, найдено: 485.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.07 (с, 1H), 9.28 (т, 1H), 8.86 (д, 1H), 8.62 (д, 1H), 8.04 (с, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.89 (д, 1H), 7.73 (д, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.34-7.27 (м, 2H), 7.25 (м, 4H), 5.02 (с, 2H), 4.77 (д, 2H), 3.99 (с, 2H).

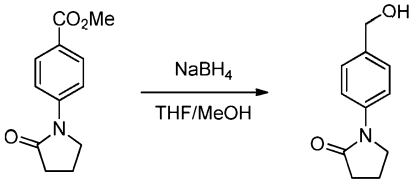
Пример 105. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)никотинамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)никотинамид

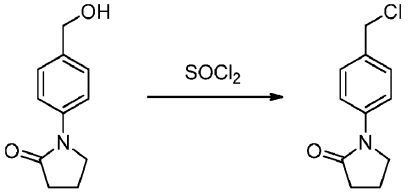


Смесь пирролидин-2-она (3,0 г, 35,3 ммоль, 1,0 экв.), метил 4-бромбензоата (8,8 г, 40,9 ммоль, 1,16 экв.), трис(дибеизилиденацетон)дипалладия(0) (807 мг, 0,88 ммоль, 2,5%), Xantphos (1,53 г, 2,65 ммоль, 7,5%) и карбоната цезия (1,60 г, 49,4 ммоль, 1,4 экв.) в 1,4-диоксане (120 мл) дегазировали и нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение ночи. Затем смесь концентрировали и остаток разделяли между водой и DCM. Слой DCM отделяли и промывали водой, солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 1/1) с получением метил 4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензоата в виде белого твердого вещества (7,0 г, 90%).



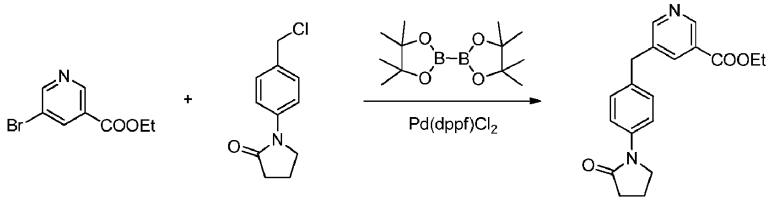
Смесь метил 4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензоата (7,5 г, 34,2 ммоль, 1,0 экв.), борогидрида натрия (7,8 г, 205,6 ммоль, 6,0 экв.) в THF (200 мл) нагревали до появления конденсата, затем осторожно по каплям добавляли MeOH до завершения реакции. После охлаждения смесь фильтровали через целит, концентрировали и остаток растворяли в DCM (100 мл), промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$ и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 1/2) с получением 1-(4-(гидроксиметил)-фенил)пирролидин-2-она в виде белого твердого вещества (1,68 г, 25%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 444.2, найдено: 444.2.



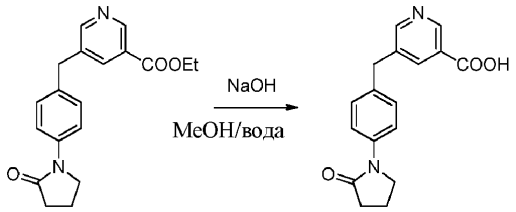
В раствор 1-(4-(гидроксиметил)фенил)пирролидин-2-она (208 мг, 1,1 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM (10 мл) добавляли тионилхлорид (0,16 мл, 2,2 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией (PE/DCM/EA = 1/1/1) с получением 1-(4-(хлорметил)фенил)пирролидин-2-она в виде белого твердого вещества (210 мг, 92%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 444.2, найдено: 444.2.

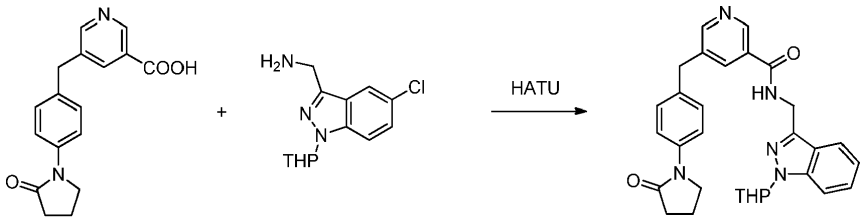


Смесь этил 5-бромникотината (345 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (381 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II) (55 мг, 5%) и ацетата калия (441 мг, 4,5 ммоль, 4,5 экв.) в диоксане (10 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 80°C в течение 3,5 ч, затем охлаждали, добавляли 1-(4-(хлорметил)фенил)пирролидин-2-он (210 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (55 мг, 5%) и водный раствор карбоната натрия (447 мг, 4,5 ммоль, 4,5 экв.) в 5 мл воды. Смесь дегазировали и перемеши-

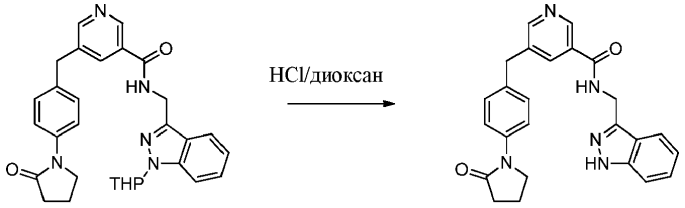
вали при 95°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали и фильтровали через целит, концентрировали, и остаток растворяли в DCM (150 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали флэш-хроматографией (5% MeOH в DCM) с получением этил 5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (170 мг, 52%).



Смесь этил 5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)никотината (170 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) и гидроксида натрия (42 мг, 1,04 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (3 мл) и воде (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, затем концентрировали. Остаток разбавляли водой (2 мл) и один раз промывали EA, затем подкисляли концентрированной HCl до pH 2. Органическую фазу концентрировали в вакууме с получением 5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)никотиновой кислоты в виде сырого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.



Смесь 5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)никотиновой кислоты (полученной выше), HATU (300 мг, 0,78 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (0,3 мл) в DCM (5 мл) перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (138 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, гасили водой и слой DCM промывали солевым раствором, сушили над $MgSO_4$, очищали флэш-хроматографией на силикагеле (5% MeOH в DCM) с получением 5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)-N-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-никотинамида в виде белого твердого вещества (200 мг, 70%).

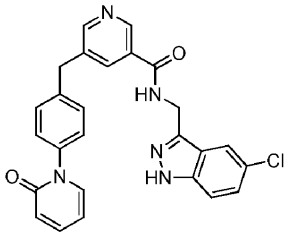


Смесь 5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)-N-((1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида (200 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) обрабатывали смесью 5н. HCl/диоксан и перемешивали в течение 1 ч, затем концентрировали и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением N-((1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (140 мг, 82%).

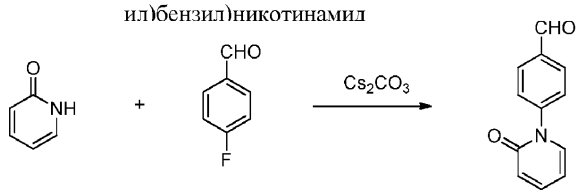
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 460.1, найдено: 460.1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$ + CD_3OD, 400 МГц) δ 8.83 (с, 1H), 8.52 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.84 (с, 1H), 7.50 (д, 2H), 7.40 (д, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.19 (д, 2H), 4.91 (д, 2H), 4.02 (с, 2H), 3.86 (т, 2H), 2.61 (т, 2H), 2.19-2.15 (м, 3H).

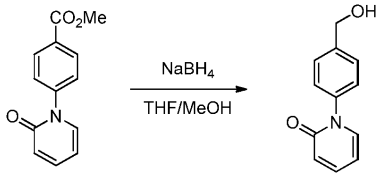
Пример 106. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотинамида



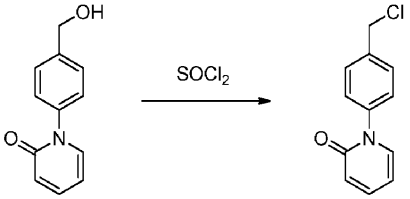
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотинамид



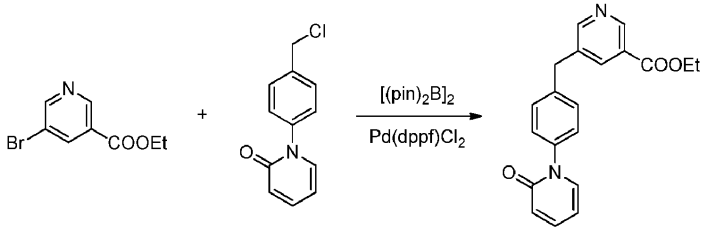
Смесь пиридин-2(1H)-она (0,95 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.), 4-фторбензальдегида (1,24 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и Cs_2CO_3 (4,2 г, 13,0 ммоль, 1,3 экв.) в DMF (50 мл) перемешивали при 120°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали, заливали в воду, экстрагировали EA (50 мл ×2), промывали водой, солевым раствором и очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензальдегида в виде белого твердого вещества (600 мг).



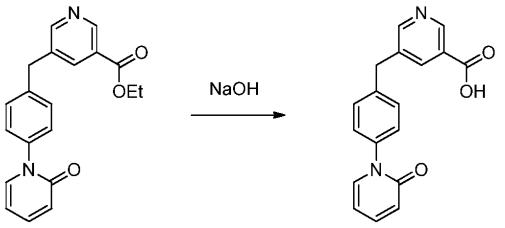
Смесь 4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензальдегида (300 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.), $NaBH_4$ (114 мг, 3,0 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (7 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь концентрировали и остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле с получением 1-(4-(гидроксиметил)фенил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (270 мг, 89%).



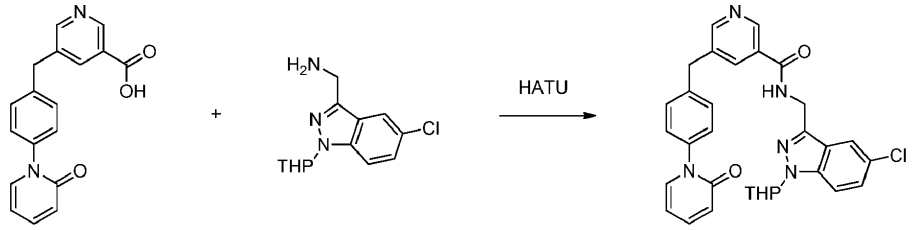
В раствор 1-(4-(гидроксиметил)фенил)пиридин-2(1H)-она (270 мг, 1,34 ммоль, 1,0 экв.) в сухом DCM (10 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,19 мл, 2,68 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 60 мин и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (EA) с получением 1-(4-(хлорметил)фенил)пиридин-2(1H)-она в виде белого твердого вещества (290 мг, колич.).



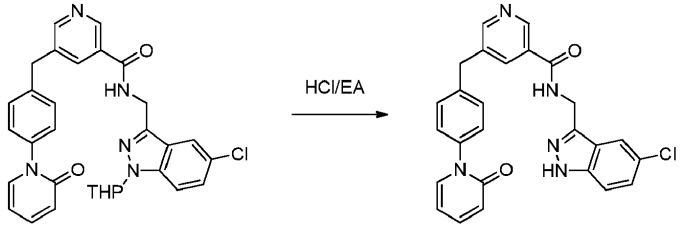
Смесь этил 5-бромникотината (345 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (381 мг, 1,5 ммоль, 1,5 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (55 мг, 5%) и KOAc (441 мг, 4,5 ммоль, 4,5 экв.) в диоксане (10 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 80°C в течение 3.5 ч. После охлаждения в эту смесь добавляли 1-(4-(хлорметил)фенил)пиридин-2(1H)-он (210 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (55 мг, 5%) и водный раствор Na_2CO_3 (447 мг, 4,5 ммоль, 4,5 экв.) в 5 мл воды. Смесь дегазировали и перемешивали при 95°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Смесь охлаждали и фильтровали через целит, концентрировали. Остаток растворяли в DCM (150 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH = 20/1) с получением этил 5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (170 мг, 52%).



Раствор этил 5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотината (300 мг, 0,898 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4 мл) обрабатывали водным раствором NaOH (72 мг, 1,796 ммоль, 2,0 экв.) в 3 мл воды. Смесь перемешивали в течение 1 ч и концентрировали. Остаток подкисляли 2н. HCl до pH 1 с получением 5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотиновой кислоты (220 мг, 81%).



Смесь 5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотиновой кислоты (80 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (148 мг, 0,39 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (3 мл) и DIPEA (0,3 мл) перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (69 мг, 0,26 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, гасили водой и экстрагировали DCM. Слой DCM промывали солевым раствором и очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (100 мг, 69%).

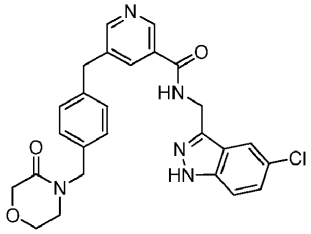


Раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотинамида (100 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) обрабатывали 2н. HCl/EA и перемешивали в течение 30 мин. После концентрирования остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (40 мг, 47%).

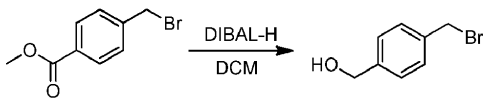
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 470.1, найдено: 470.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.10 (с, 1H), 9.34 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.70 (с, 1H), 8.15 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.74-7.15 (м, 8H), 6.56- 6.38 (м, 1H), 6.28 (с, 1H), 4.80 (с, 2H), 4.10 (с, 3H).

Пример 107. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((3-оксоморфолино)метил)-бензил)никотинамида

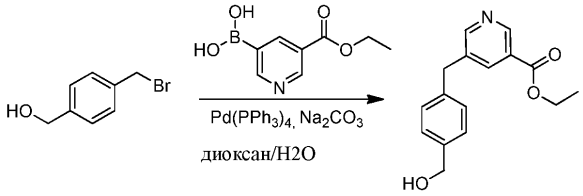


N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((3-оксоморфолино)метил)бензил)никотинамид

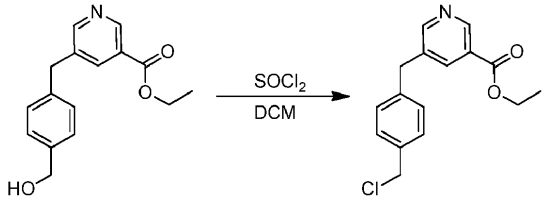


В раствор метил 4-(бромметил)бензоата (2,3 г, 0,01 ммоль) в сухом DCM (80 мл) добавляли DIBAL-H (22 мл, 0,03 ммоль) при -78°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при -78°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь гасили путем осторожного добавления H_2O (50 мл) и затем экстрагировали DCM (3×100 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентриро-

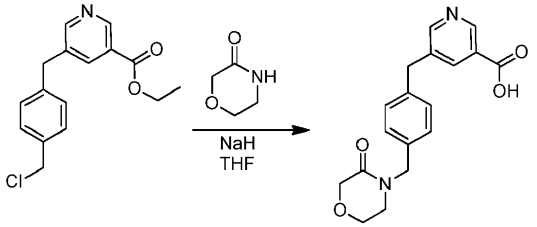
вали с получением (4-(бромметил)фенил)метанола в виде белого твердого вещества (1,6 г, 80%).



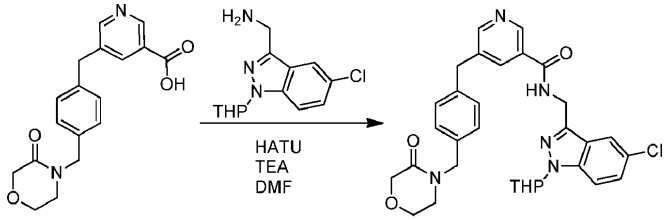
Смесь (4-(бромметил)фенил)метанола (200 мг, 1,0 ммоль), (5-(этоксикарбонил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (195 мг, 1,0 ммоль), $Pd(PPh_4)_3$ (116 мг, 0,1 ммоль) и Na_2CO_3 (318 мг, 3,0 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и H_2O (2 мл) нагревали при 85°C в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением этил 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотината в виде белого твердого вещества (100 мг, 37%).



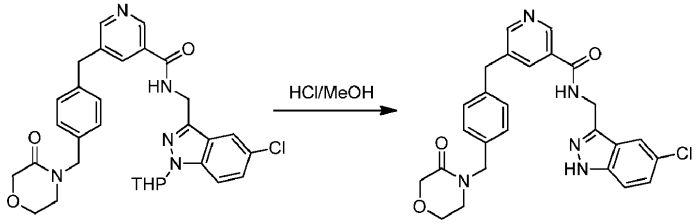
Смесь этил 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотината (100 мг, 0,36 ммоль) и $SOCl_2$ (0,04 мл, 0,36 ммоль) в DCM (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь концентрировали с получением этил 5-(4-(хлорметил)бензил)никотината в виде белого твердого вещества (100 мг, 65%).



В суспензию NaH (20,8 мг, 0,52 ммоль) в сухом DMF (2 мл) добавляли морфолин-3-он (52 мг, 0,52 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, затем добавляли этил 5-(4-(хлорметил)бензил)никотинат (100 мг, 0,34 ммоль) в 2 мл DMF. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем концентрировали с получением 5-(4-((3-оксоморфолино)метил)бензил)никотиновой кислоты в виде бесцветного масла (100 мг, 92%).



Смесь 5-(4-((3-оксоморфолино)метил)бензил)никотиновой кислоты (56 мг, 0,17 ммоль), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (53 мг, 0,18 ммоль), HATU (98 мг, 0,28 ммоль) и TEA (0,07 мл, 0,51 ммоль) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали и очищали препаративной HPLC с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((3-оксоморфолино)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (30 мг, 30%).



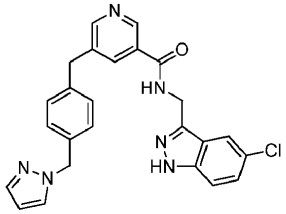
Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((3-оксоморфолина)-метил)бензил)никотинамида (20 мг, 0,03 ммоль) в HCl/MeOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали и очищали препаративной-HPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((3-оксоморфолино)метил)бензил)никотинамида в виде белого

твердого вещества (6 мг, 30%).

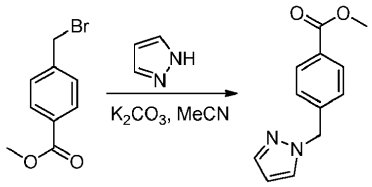
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 490, найдено: 490.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.18 (с, 1H), 8.92 (д, 2H), 7.92 (с, 1H), 7.52-7.50 (д, 1H), 7.44-7.42 (д, 1H), 7.33-7.32 (м, 4H), 4.97 (с, 2H), 4.62 (с, 2H), 4.31 (с, 2H), 4.20 (с, 2H), 3.87-3.85 (м, 2H).

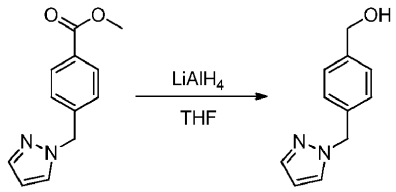
Пример 108. Получение 5-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида



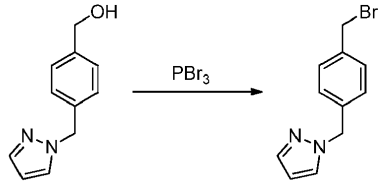
5-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид



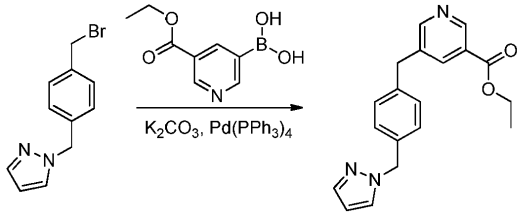
В раствор метил 4-(бромметил)бензоата (5,0 г, 21,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeCN (5 мл), добавляли 1H-пиразол (2,2 г, 32,7 ммоль, 1,5 экв.) и K_2CO_3 (6,0 г, 43,7 ммоль, 2,0 экв.) и смесь перемешивали при 70°C в течение 5 ч. Смесь концентрировали, заливали в воду, экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, концентрировали, очищали колоночной хроматографией (PE/EA = 5:1) с получением метил 4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензоата в виде белого твердого вещества (3,0 г, 63.8%).



В раствор метил 4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензоата (800 мг, 3,70 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли $LiAlH_4$ (281 мг, 7,4 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили Na_2SO_4-$10H_2O$, заливали в воду, экстрагировали EA (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали с получением (4-((1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)метанола в виде желтого масла (600 мг, 86%).

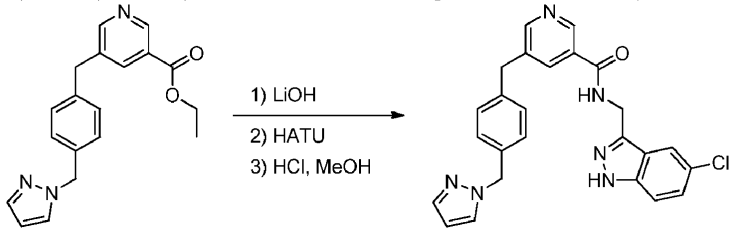


В раствор (4-((1H-пиразол-1-ил)метил)фенил)метанола (600 мг, 3,19 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли PBr_3 (2,6 г, 9,56 ммоль) при 0°C и смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в ледяную воду, экстрагировали DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором, сушили и концентрировали с получением 1-(4-(бромметил)бензил)-1H-пиразола в виде белого твердого вещества (600 мг, 75%).



Смесь (5-(этоксикарбонил)пиридин-3-ил)бороновой кислоты (233 мг, 1,19 ммоль, 1,0 экв.) и 1-(4-(бромметил)бензил)-1H-пиразола (300 мг, 1,19 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (140 мг, 0,12 ммоль, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (140 мг, 3,57 ммоль, 3,0 экв.) в смеси диоксан/H_2O (7 мл/1 мл) перемешивали при 100°C в атмосфере N_2 в течение ночи. Затем смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток

заливали в воду, экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и концентрировали. Остаток очищали препаративной TLC с получением этил 5-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)никотината в виде коричневого масла (100 мг, 26%).

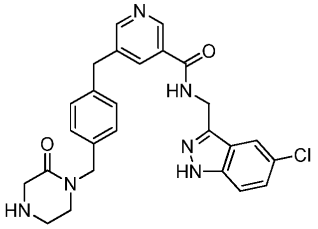


5-(4-((1H-Пиразол-1-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид (8 мг, соль HCl) получали из 5-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)никотината, как описано для N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-хлорбензил)никотинамида.

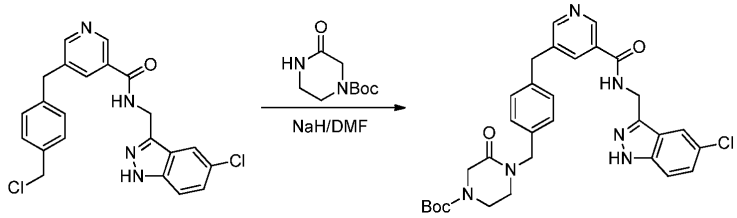
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 456.15, найдено: 456.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.06 (с, 1H), 8.79 (д, 2H), 7.99 (с, 1H), 7.83(д, 2H), 7.41 (д, 1H), 7.28-7.18 (м, 5H), 6.50 (с, 1H), 5.41 (с, 2H), 4.84 (с, 2H), 4.20 (с, 2H).

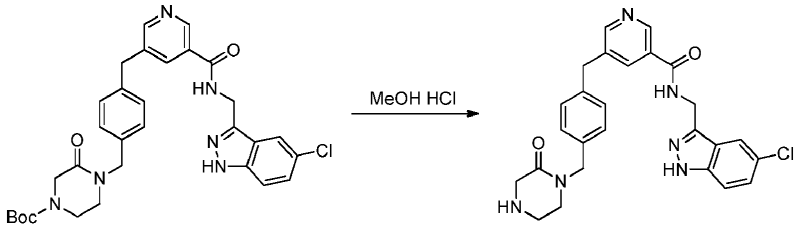
Пример 109. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)-бензил)никотинамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор NaH (40 мг, 0,99 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли трет-бутил 3-оксопиперазин-1-карбоксилат (330 мг, 1,65 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем добавляли N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)бензил)никотинамид (70 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. В реакционную смесь добавляли воду (0,5 мл) для гашения реакции. Смесь выпаривали до сухого состояния и остаток очищали препаративной HPLC с получением трет-бутил 4-(4-((5-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (18 мг, 19%).



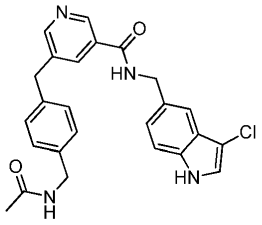
Смесь трет-бутил 4-(4-((5-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-бензил)-3-оксопиперазин-1-карбоксилата (18 мг, 0,036 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (25% масса/масса, 4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиперазин-1-ил)метил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (10 мг, 67%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 489.17, найдено: 489.1.

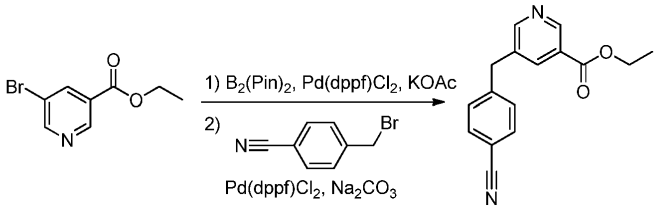
^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.05 (с, 1H), 8.78 (д, 2H), 7.80 (с, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.21-7.26 (м, 5H), 4.83 (с, 2H), 4.53 (с, 2H), 4.17 (с, 2H), 3.82 (с, 2H), 3.41-3.45 (м, 4H).

Пример 110. Получение 5-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-

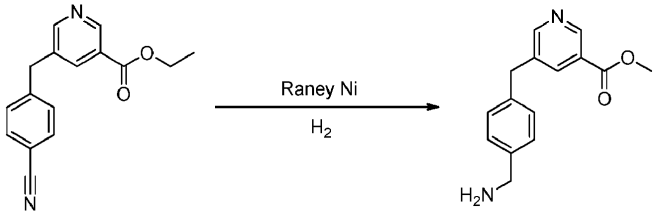
никотинамида



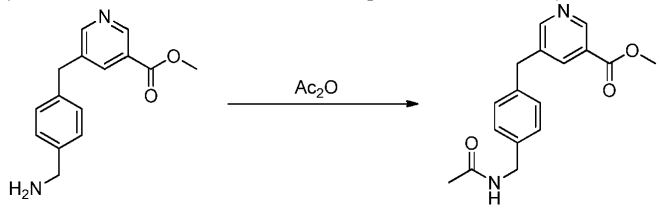
5-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



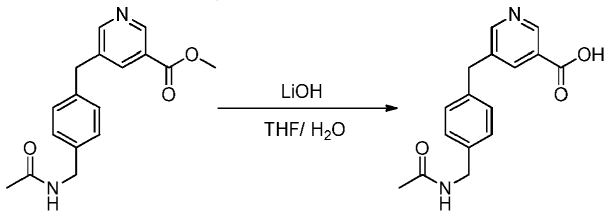
В раствор этил 5-бромникотината (5 г, 21,73 ммоль, 1 экв.) в 1,4-диоксане добавляли $B_2(Pin)_2$ (6,1 г, 23,91 ммоль, 1,1 экв.), KOAc (4,3 г, 43,46 ммоль, 2 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (1,59 г, 2,17 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. Затем в смесь добавляли 4-(бромметил)бензонитрил (4,3 г, 21,73 ммоль, 1 экв.), воду и Na_2CO_3 (4,6 г, 43,46 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч и затем заливали в воду, экстрагировали EA. Органические вещества концентрировали и очищали флэш-хроматографией (PE/EtOAc = 5/1) с получением этил 5-(4-цианобензил)никотината в виде желтого твердого вещества (3,5 г, 60%).



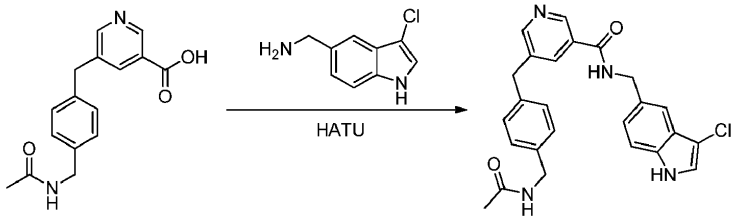
В раствор этил 5-(4-цианобензил)никотината (2 г, 7,51 ммоль, 1 экв.) в MeOH добавляли Raney Ni. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере H_2. Смесь фильтровали, концентрировали и очищали флэш хроматографией (DCM/MeOH = 20/1) с получением метил 5-(4-(аминометил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (300 мг, 16%).



В раствор метил 5-(4-(аминометил)бензил)никотината (100 мг, 0,39 ммоль, 1 экв.) в DCM добавляли Ac_2O (60 мг, 0,59 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.



В раствор метил 5-(4-(ацетамидометил)бензил)никотината (100 мг, 0,34 ммоль, 1 экв.) в THF/H_2O добавляли LiOH (40 мг, 1,7 ммоль, 5 экв.), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь подкисляли до pH 6 конц. HCl и концентрировали. Остаток использовали на следующей стадии без очистки.

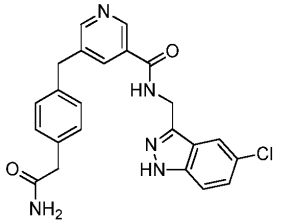


В раствор 5-(4-(ацетамидометил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.) в DMF добавляли (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамин (63 мг, 0,35 ммоль, 1 экв.), HATU (160 мг, 0,42 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (71 мг, 0,70 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем заливали в воду и экстрагировали EtOAc. Органические вещества концентрировали и очищали препаративной HPLC с получением 5-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (5 мг, 3%).

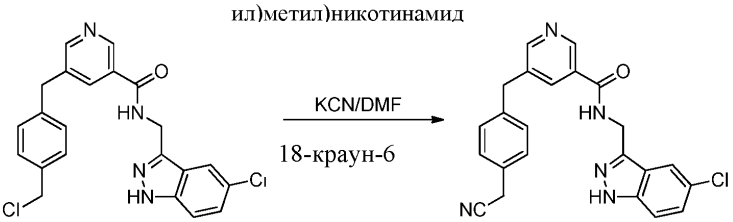
LCMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 447.2, найдено: 447.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 10.77-10.76 (м, 1H), 9.23-9.20 (м, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.60-8.56 (м, 1H), 8.13 (с, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.39-7.22 (м, 7 H), 4.71-4.68 (м, 1H), 4.34 (д, 2H), 4.08 (д, 2H), 1.99 (с, 3H).

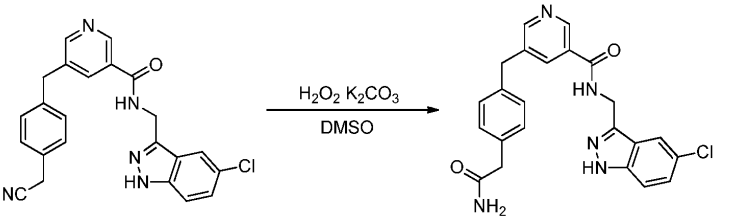
Пример 111. Получение 5-(4-(2-амино-2-оксоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида



5-(4-(2-амино-2-оксоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид



В раствор N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)бензил)никотинамида (120 мг, 0,28 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли KCN (18 мг, 0,28 ммоль) и 18-краун-6 (7 мг, 0,28 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 8 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры. В реакционную смесь добавляли воду (20 мл), затем смесь экстрагировали EA (3×20 мл). Органическую фазу выпаривали до сухого состояния и остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(цианометил)бензил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (60 мг, 50%).

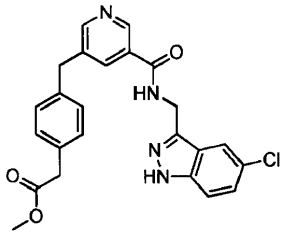


В раствор N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(цианометил)бензил)никотинамида (60 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (4 мл) добавляли 30% H_2O_2 (1,5 мл) и K_2CO_3 (16 мг, 0,11 ммоль). Смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением 5-(4-(2-амино-2-оксоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (20 мг, 32%).

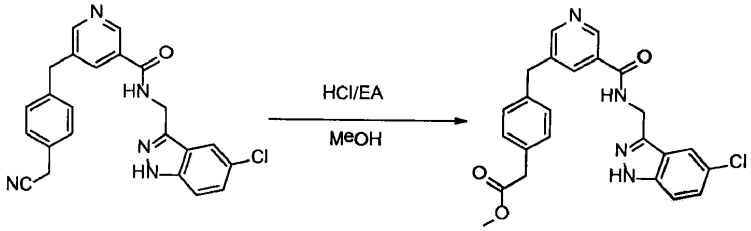
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 434.13, найдено: 434.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.29 (т, 1H), 8.86 (с, 1H), 8.62 (с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.32 (м, 1H), 7.17 (с, 4H), 6.83 (с, 1H), 4.78 (д, 2H), 3.98 (с, 2H), 3.30 (д, 2H).

Пример 112. Получение метил 2-(4-((5-(((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенил)ацетата



метил 2-(4-((5-(((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)карбамоил) пиридин-3-

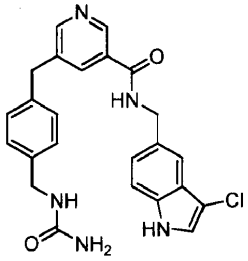


Раствор N-((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(цианометил)бензил)никотинамида (30 мг, 0,072 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и HCl/EA (3н., 5 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением масла, которое очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/2 до 19/1) с получением метил 2-(4-((5-(((5-хлор-1Н-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенил)ацетата в виде белого твердого вещества (27 мг, 83%).

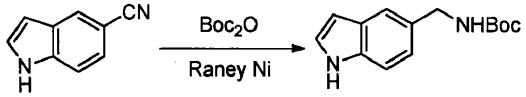
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 449.1, найдено: 449.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.12 (с, 1H), 9.40 (т, 1H), 8.95 (с, 1H), 8.72 (с, 1H), 8.24 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.33 (м, 1H), 7.24-7.17 (м, 4H), 4.79 (д, 2H), 4.07 (с, 2H), 3.62 (с, 2H), 3.58 (с, 3H).

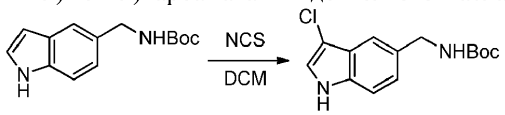
Пример 113. Получение N-((3-хлор-1Н-индол-5-ил)метил)-5-(4-(уреидометил)бензил)никотинамида



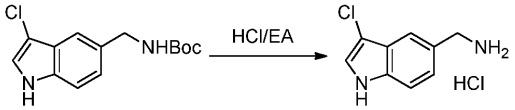
N-((3-хлор-1Н-индол-5-ил)метил)-5-(4-(уреидометил)бензил)никотинамид



В раствор 1Н-индол-5-карбонитрила (13,9 г, 97,7 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (280 мл) добавляли Boc_2O (42,6 г, 196 ммоль, 2,0 экв.) и Raney Ni (около 1,4 г). Смесь гидрировали при комнатной температуре под давлением 50 Psi в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = от 10/1 до 4/1) с получением трет-бутил ((1Н-индол-5-ил)метил)карбамата в виде желтого масла (13,2 г, 55%).

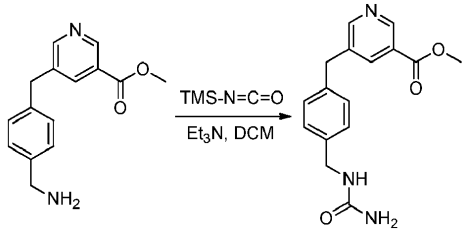


В раствор трет-бутил ((1Н-индол-5-ил)метил)карбамата (13,2 г, 53,6 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (140 мл) добавляли порциями NCS (7,13 г, 53,6 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = от 10/1 до 4/1) с получением трет-бутил ((3-хлор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамата в виде белого твердого вещества (9,7 г, 65%).

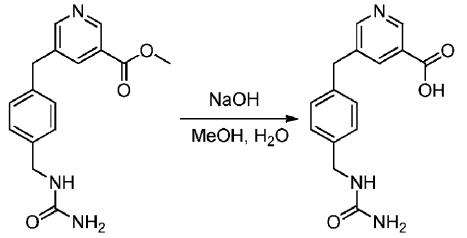


В раствор трет-бутил ((3-хлор-1Н-индол-5-ил)метил)карбамата (9,7 г, 34,6 ммоль, 1,0 экв.) в EA (40 мл) добавляли HCl/EA (40 мл, 80 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок сушили при пониженном давлении с полу-

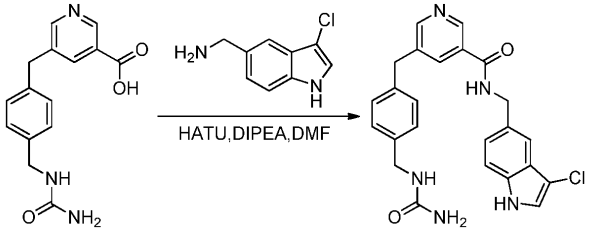
чением соли HCl (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина в виде серого твердого вещества (6,0 г, 80%).



В раствор метил 5-(4-(аминометил)бензил)никотината (160 мг, 0,62 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (2 мл) добавляли Et_3N (250 мг, 2,48 ммоль, 4,0 экв.) и изоцианатотриметилсилан (214 мг, 1,86 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь смешивали с насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 5-(4-(уреидометил)-бензил)никотината в виде белого твердого вещества (70 мг, 38%).



В раствор метил 5-(4-(уреидометил)бензил)никотината (70 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (1 мл) и H_2O (1 мл) добавляли NaOH (28 мг, 0,69 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 2 ч. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (5 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 2-3. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением 5-(4-(уреидометил)бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (200 мг сырое вещество, колич.).

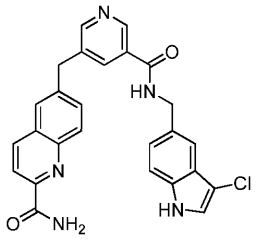


В раствор 5-(4-(уреидометил)бензил)никотиновой кислоты (200 мг сырое вещество, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (89 мг, 0,69 ммоль, 3,0 экв.) и HATU (105 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамин (55 мг, 0,25 ммоль, 1,1 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-(уреидометил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (6 мг, 6%).

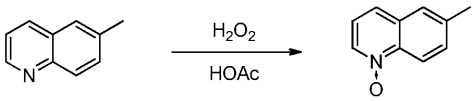
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 448.1, найдено: 448.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.34 (уш.с, 1H), 9.22 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.62 (с, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.50-7.40 (м, 3H), 7.38-7.15 (м, 5 H), 6.36 (с, 1H), 5.49 (д, 2H), 4.57 (д, 2H), 4.12 (с, 2H), 4.00 (д, 2H).

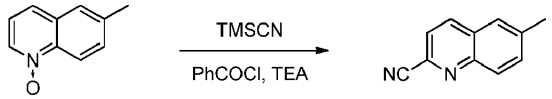
Пример 114. Получение 6-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-хинолин-2-карбоксамида



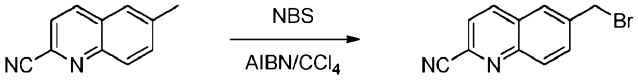
6-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)хинолин-2-карбоксамид



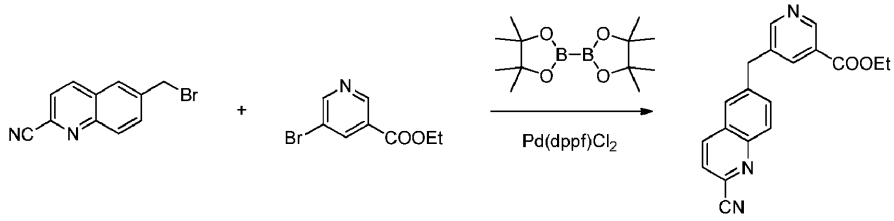
В раствор 6-метилхинолина (10,0 г, 69,9 ммоль, 1,0 экв.) в HOAc (150 мл) добавляли 30% H_2O_2 (100 мл), реакционную смесь нагревали до 70°C и перемешивали в течение ночи, затем охлаждали, и добавляли воду (100 мл), затем порциями добавляли Na_2SO_3 для гашения избытка H_2O_2 при охлаждении на ледяной ванне. Реакционную смесь экстрагировали DCM и органическую фазу промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали до сухого состояния с получением 6-метилхинолин-1-оксида в виде коричневого масла (7,2 г, 64%).



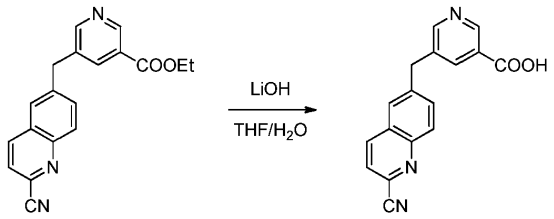
В раствор 6-метилхинолин-1-оксида (7,2 г, 45,2 ммоль, 1,0 экв.) в триметилсилилцианиде (17,0 мл, 135,8 ммоль, 3,0 экв.) добавляли бензоилхлорид (15,6 мл, 135,8 ммоль, 3,0 экв.) при охлаждении в ванне с ледяной водой с последующим добавлением триэтиламина (18,9 мл, 135,8 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли DCM, осторожно промывали один раз насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, затем промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем (PE/DCM/EA = 10/1/1) и затем растирали с EtOH с получением 6-метилхинолин-2-карбонитрила в виде желтого твердого вещества (6,0 г, 78%).



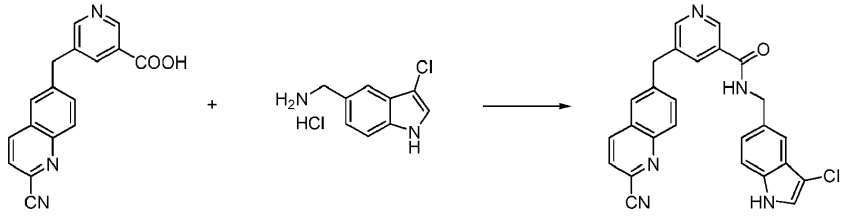
Смесь 6-метилхинолин-2-карбонитрила (3,7 г, 22,0 ммоль, 1,0 экв.), NBS (3,9 г, 22,0 ммоль, 1,0 экв.) и AIBN (72 мг, 2 мол.%) в тетрахлориде углерода (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждали и концентрировали до сухого состояния. Остаток растирали с DCM, фильтровали и сушили с получением 6-(бромметил)хинолин-2-карбонитрила в виде белого твердого вещества (4,0 г, 74%).



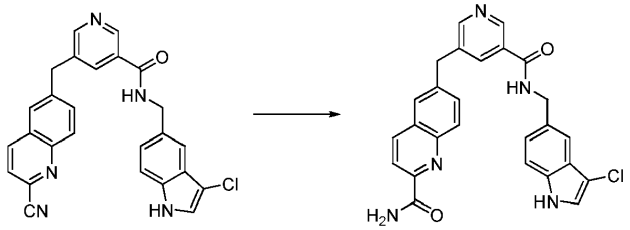
Смесь этил 5-бромникотиновой кислоты (1,86 г, 8,1 ммоль, 1,0 экв.), BPDB (2,06 г, 8,1 ммоль, 1,0 экв.), ацетата калия (2,38 г, 24,3 ммоль, 3,0 экв.) и [1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]-дихлорпалладия(II) (296 мг, 5 мол.%) смешивали с 1,4-диоксаном (100 мл). Смесь дегазировали азотом, нагревали до 85°C и перемешивали в течение 16 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли 6-(бромметил)хинолин-2-карбонитрил (2,0 г, 8,1 ммоль, 1,0 экв.), [1,1'-бис-(дифенилфосфино). ферроцен]дихлорпалладий(II) (296 мг, 5 мол.%) и карбонат натрия (2,57 г, 24,3 ммоль, 3,0 экв., растворенный в 30 мл воды). Смесь дегазировали, нагревали до 95°C и перемешивали в течение ночи. Охлаждали и смесь фильтровали через целит, в фильтра добавляли воду (100 мл) и DCM (100 мл). Слой DCM отделяли и промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем с получением этил 5-((2-цианохинолин-6-ил)метил)никотината в виде красного твердого вещества (670 мг, 26%).



В раствор этил 5-((2-цианохинолин-6-ил)метил)никотината (670 мг, 2,1 ммоль, 1,0 экв.) в THF (6 мл) добавляли водный раствор моногидрата гидроксида лития (177 мг, 4,2 ммоль, 2,0 экв.) в воде (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем подкисляли 2н. HCl до pH 3. Добавляли DCM (50 мл) и воду (50 мл), и слой DCM отделяли и промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали флэш-хроматографией с получением 5-((2-цианохинолин-6-ил)метил)никотиновой кислоты в виде коричневого твердого вещества (250 мг, чистота 80%).



Смесь 5-((2-цианохинолин-6-ил)метил)никотиновой кислоты (250 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (490 мг, 0,86 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (5 мл) и DIEA (1 мл) перемешивали в течение 1 ч и добавляли амин (187 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, разбавляли DCM, промывали водой и очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде желтого твердого вещества (100 мг, 32%).

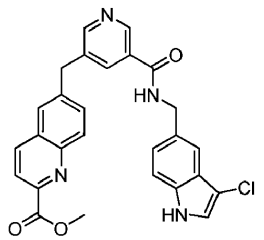


В раствор цианида (10 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (3 мл) добавляли K_2CO_3 (30 мг, 0,22 ммоль, 1,0 экв.) с последующим 30% H_2O_2 (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, добавляли амин (187 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и гасили водой (5 мл). Осадок собирали путем фильтрации, споласкивали водой, сушили и растирали с MeOH, затем очищали флэш-хроматографией с получением желаемого продукта в виде белого твердого вещества (52 мг, 50%).

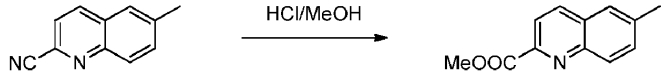
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 470.1, найдено: 470.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.32 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.92 (с, 1H), 8.74 (с, 1H), 8.47 (д, 1H), 8.25 (с, 1H), 8.15-8.10 (м, 2H), 8.05 (д, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.78-7.75 (м, 2H), 7.49 (с, 1H), 7.41 (т, 1H), 7.36 (д, 1H), 7.16 (д, 1H), 4.56 (д, 2H), 4.29 (с, 2H).

Пример 115. Получение метил 6-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)хинолин-2-карбоксилата



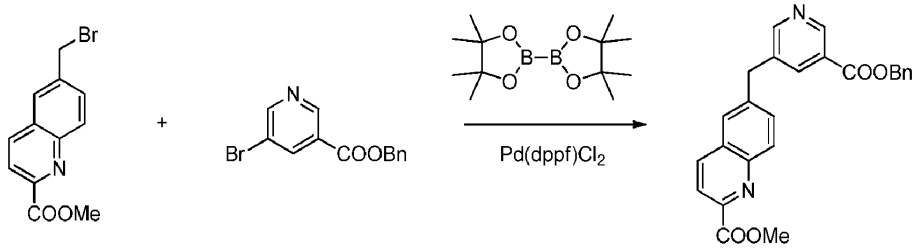
метил 6-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил) пиридин-3-ил)метил)хинолин-2-карбоксилат



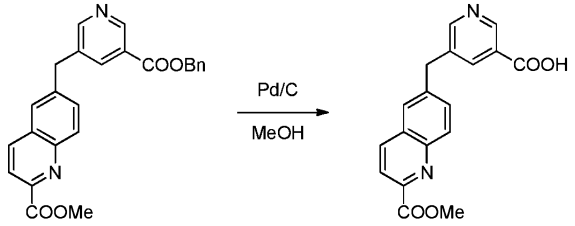
6-Метилхинолин-2-карбонитрил (4,7 г, 23,3 ммоль, 1,0 экв.) обрабатывали 25% раствором HCl/MeOH и смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 4 ч, затем охлаждали до комнатной температуры. После концентрирования до сухого состояния остаток растворяли в DCM, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, содой, солевым раствором и сушили над безводным

сульфатом натрия, и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 10/1) с получением метил 6-метилхинолин-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (4,7 г, 33%).

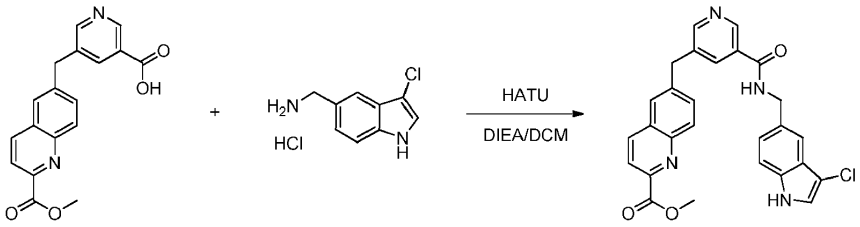
Смесь метил 6-метилхинолин-2-карбоксилата (4,7 г, 23,3 ммоль, 1,0 экв.), NBS (4,1 г, 23,3 ммоль, 1,0 экв.) и AIBN (76 мг, 2 мол.%) в тетрахлориде углерода (100 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали и концентрировали до сухого состояния. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 4/1) с получением метил 6-(бромметил)хинолин-2-карбоксилата в виде желтого твердого вещества (3,9 г, 60%).



Смесь бензил 5-бромникотиновой кислоты (2,1 г, 7,1 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил-4',4',5',5'-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (1,8 г, 7,1 ммоль, 1,0 экв.), ацетата калия (2,1 г, 21,3 ммоль, 3,0 экв.) и дихлорида (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (105 мг, 2 мол.%) в 1,4-диоксане (100 мл) дегазировали и перемешивали при 80°C в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры, последовательно добавляли метил 6-(бромметил)хинолин-2-карбоксилат (2,0 г, 7,1 ммоль, 1,0 экв.), дихлорид (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (105 мг, 2 мол.%) и водный раствор карбоната натрия (2,3 г, 21,3 ммоль, 3,0 экв.) в воде (25 мл). Смесь дегазировали, нагревали до 60°C и перемешивали в течение ночи. После охлаждения смесь фильтровали через целит и в фильтрат добавляли воду (100 мл) и DCM (100 мл). Слой DCM отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем с получением метил 6-((5-((бензилокси)карбонил)пиридин-3-ил)метил)хинолин-2-карбоксилата (460 мг, 15%).



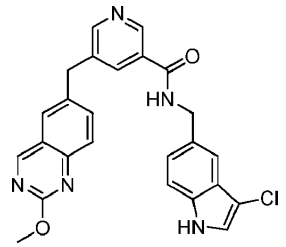
Смесь метил 6-((5-((бензилокси)карбонил)пиридин-3-ил)метил)хинолин-2-карбоксилата (350 мг, 0,84 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (10%, 50 мг) в MeOH (15 мл) гидрировали под баллоном H_2 в течение ночи. Затем смесь фильтровали через целит, споласкивали DCM/MeOH (1/1, 100 мл) и фильтрат концентрировали до сухого состояния с получением 5-((2-(метоксикарбонил)хинолин-6-ил)метил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (235 мг, 86%).



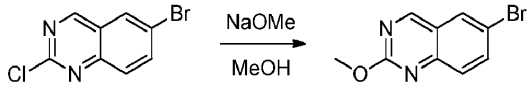
Смесь 5-((2-(метоксикарбонил)хинолин-6-ил)метил)никотиновой кислоты (150 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.), HATU (266 мг, 0,7 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (10 мл) и DIEA (1 мл) перемешивали в течение 15 мин, затем добавляли гидрохлорид (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина (101 мг, 0,46 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, гасили водой. Слой DCM отделяли, промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем с получением метил 6-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)хинолин-2-карбоксилата в виде белого твердого вещества (100 мг, 45%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.31 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.92 (с, 1H), 8.74 (с, 1H), 8.52 (д, 1H), 8.16-8.08 (м, 3H), 7.95 (с, 1H), 7.80 (д, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.41-7.34 (м, 2H), 7.16 (д, 2H), 4.29 (с, 2H), 3.94 (с, 3H).

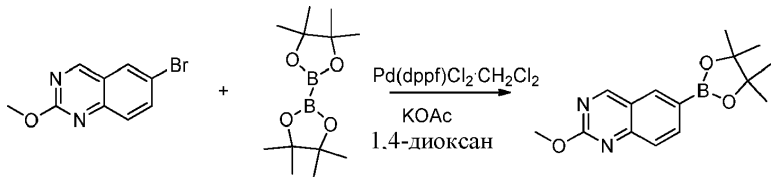
Пример 116. Получение N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамида



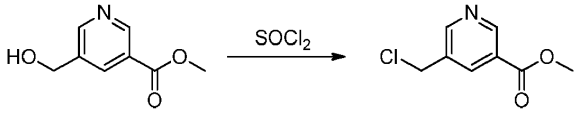
N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамид



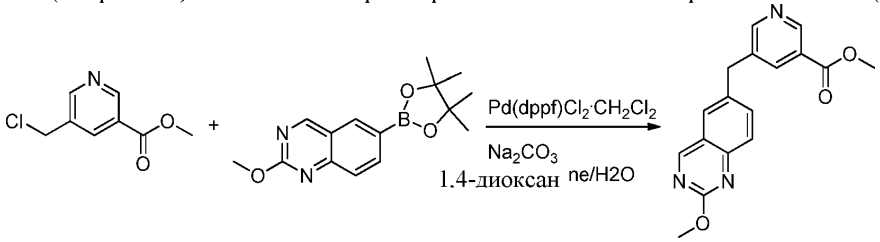
Смесь 6-бром-2-хлорхиназолина (2,435 г, 10 ммоль, 1 экв.) и CH_3ONa (2,75 мг, 51 ммоль, 5,1 экв.) в MeOH (60 мл) перемешивали при 70°C в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество фильтровали и промывали водой с получением первой партии продукта. Фильтрат концентрировали и остаток разделяли между водой (50 мл) и DCM (50 мл). Водный слой экстрагировали DCM (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток объединяли с первой партией продукта и очищали на колонке с силикагелем (EA/PE/DCM = 1/6/1, об./об./об.) с получением 6-бром-2-метоксихиназолина в виде светло-желтого твердого вещества (2,30 г, 96,2%).



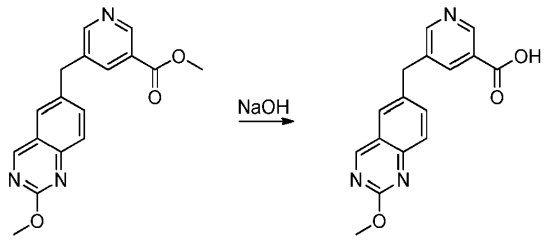
Смесь 6-бром-2-метоксихиназолина (120 мг, 0,50 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (153 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (43 мг, 0,05 ммоль, 0,1 экв.), KOAc (148 мг, 1,5 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (5 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 100°C в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/6, об./об.) с получением 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолина в виде белого твердого вещества (150 мг сырое вещество, колич.)



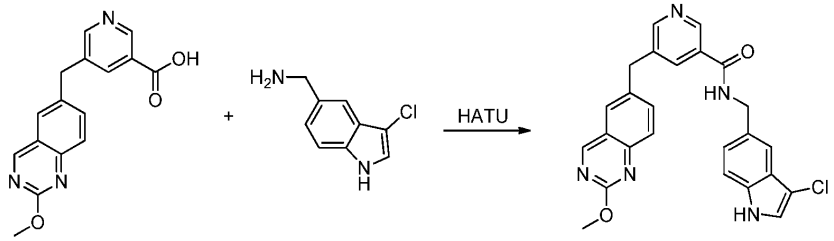
В раствор метил 5-(гидроксиметил)никотината (501 мг, 3 ммоль, 1 экв.) в DCM (10 мл) добавляли $SOCl_2$ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали с получением метил 5-(хлорметил)никотината гидрохлорида в виде белого твердого вещества (660 мг, 99%).



Смесь метил 5-(хлорметил)никотината гидрохлорида (1,19 г, 5,36 ммоль, 1,0 экв.), 2-метокси-6-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)хиназолина (2,2 г, 7 ммоль, 1,3 экв.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (590 мг, 0,72 ммоль, 0,13 экв.), Na_2CO_3 (3,0 г, 28,3 ммоль, 5,3 экв.) в смеси 1,4-диоксан/H_2O (45 мл/4,5 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 90°C в течение 6 ч и затем фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (EA/PE =1/4-1/1, об./об.) с получением метил 5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотината в виде белого твердого вещества (1,62 г, 97,8%).



В раствор метил 5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотината (1,62 г, 5,24 ммоль, 1 экв.) в THF/MeOH (10 мл/5 мл) добавляли водный раствор NaOH (1н., 10 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток подкисляли HCl до pH 2. Фильтровали и твердое вещество собирали с получением 5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (1,60 г, 100%).

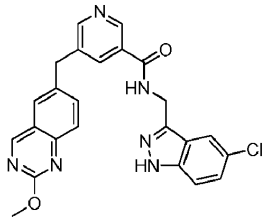


Смесь 5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотиновой кислоты (64 мг, 0,217 ммоль, 1,0 экв.), соли HCl (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина (70 мг, 0,32 ммоль, 1,5 экв.), HATU (114 мг, 0,30 ммоль, 1,4 экв.) и DIPEA (1 мл) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и фильтрат очищали препаративной HPLC с получением N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (40 мг, 40,4%).

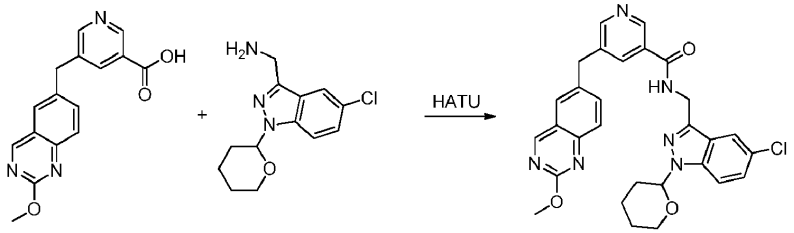
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 458.1, найдено: 458.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.24 (с, 1H), 8.89 (д, 1H), 8.66 (д, 1H), 8.17 (с, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.81 (дд, 1H), 7.76 (д, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.34 (д, 1H), 7.24 (с, 1H), 7.20 (дд, 1H), 4.67 (с, 2H), 4.28 (с, 2H), 4.10 (с, 3H).

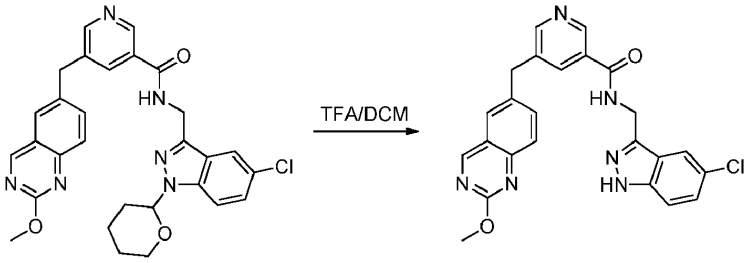
Пример 117. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамид



Смесь 5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотиновой кислоты (295 мг, 1 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (319 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.), HATU (456 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (1 мл) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали и твердое вещество собирали с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (335 мг, 61,8%).

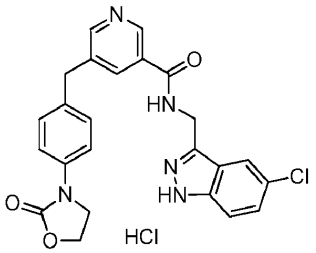


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамида (50 мг, 0,09 ммоль, 1 экв.) в DCM (3 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и нейтрализовали NH_3/MeOH. Смесь очищали препаративной MPLC с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (10 мг, 23,8%).

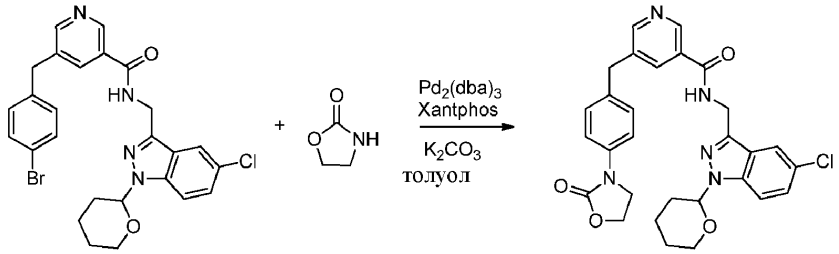
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 459.1, найдено: 459.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.39 (с, 1H), 9.31 (с, 1H), 8.91 (с, 1H), 8.72 (с, 1H), 8.12 (с, 1H), 7.91 (д, 2H), 7.85 (д, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.33 (д, 1H), 4.78 (д, 2H), 4.24 (с, 2H), 4.01 (с, 3H).

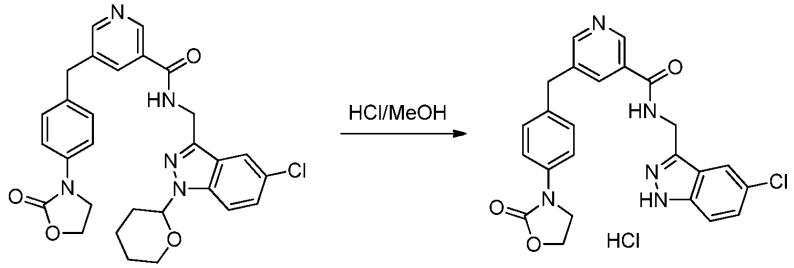
Пример 118. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензил)никотинамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензил)никотинамид



Смесь 5-(4-бромбензил)-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида (108 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.), оксазолидин-2-она (56 мг, 0,64 ммоль, 3,2 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (22 мг, 0,024 ммоль, 0,12 экв.), Xantphos (26 мг, 0,044 ммоль, 0,22 экв.), K_2CO_3 (108 мг, 0,78 ммоль, 3,9 экв.) в толуоле (5 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 100°C в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали препаративной MPLC с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (42 мг, 38,5%)

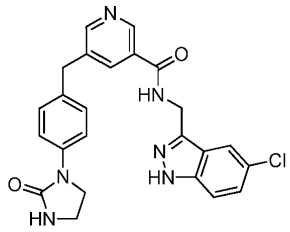


Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензил)никотинамида (42 мг, 0,077 ммоль, 1 экв.) в HCl/EA (5н., 4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали с помощью пипетки с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензил)никотинамида гидрохлорида в виде белого твердого вещества (23 мг, 60,5%).

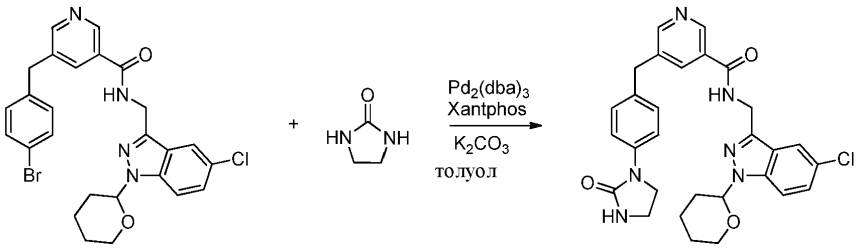
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 462.1, найдено: 462.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.31 (с, 1H), 9.49 (т, 1H), 9.01 (д, 1H), 8.78 (д, 1H), 8.38 (с, 1H), 7.92 (д, 1H), 7.55-7.49 (м, 3H), 7.35-7.30 (м, 3H), 4.80 (д, 2H), 4.41 (т, 2H), 4.09 (с, 2H), 4.02 (т, 2H).

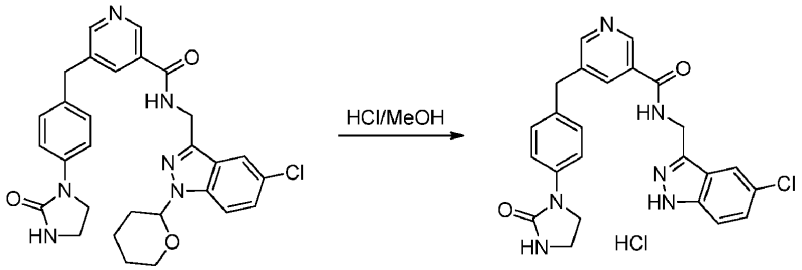
Пример 119. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)бензил)никотинамида



N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)бензил)никотинамид



Смесь 5-(4-бромбензил)-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-никотинамида (108 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.), имидазолидин-2-она (86 мг, 1,0 ммоль, 5 экв.), $Pd_2(dba)_3$ (24 мг, 0,024 ммоль, 0,12 экв.), Xantphos (31 мг, 0,054 ммоль, 0,27 экв.), K_2CO_3 (138 мг, 1,0 ммоль, 5 экв.) в толуоле (5 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 100°C в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали препаративной MPLC с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (26 мг, 23,9%).

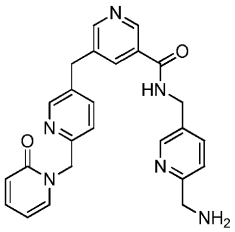


Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)бензил)никотинамида (26 мг, 0,048 ммоль, 1 экв.) в HCl/EA (5н., 2 мл) и MeOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Летучие вещества концентрировали с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксоимидазолидин-1-ил)бензил)никотинамида гидрохлорида в виде желтого твердого вещества (20 мг, 84,3%).

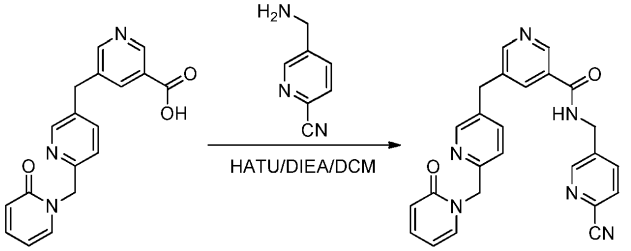
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 461.1, найдено: 461.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.16 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.87 (с, 1H), 7.91 (д, 1H), 7.54 (д, 2H), 7.52 (д, 1H), 7.39 (дд, 1H), 7.29 (д, 2H), 4.98 (с, 2H), 4.27 (с, 2H), 3.96 (т, 2H), 3.56 (т, 2H).

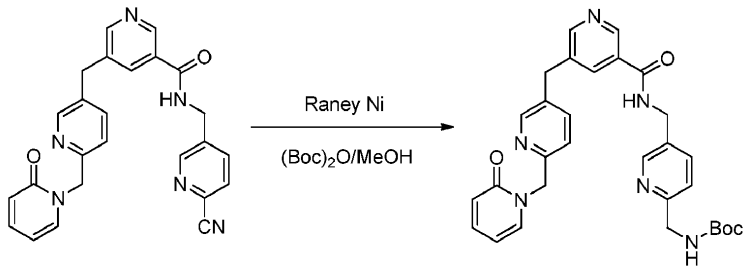
Пример 120. Получение N-((6-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида



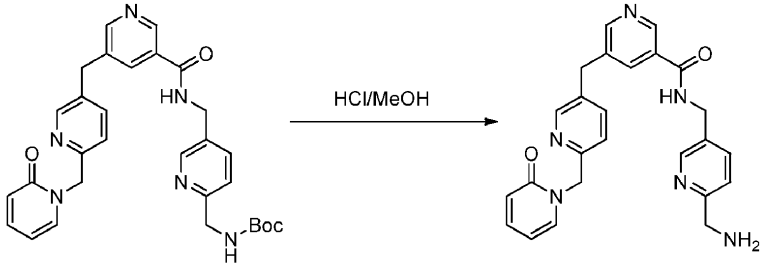
N-((6-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид



Смесь 5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотиновой кислоты (70 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), соли HCl 5-(аминометил)пиколинонитрила (45 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.), HATU (83 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и DIEA (0,5 мл) в DCM (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь выпаривали при пониженном давлении с получением масла, которое очищали флэш-хроматографией ($MeCN/H_2O$ = от 1/4 до 2/1) с получением N-((6-цианопиридин-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (82 мг, 86%).



N-((6-Цианопиридин-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-никотинамид (80 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) и $(Boc)_2O$ (120 мг, 0,55 ммоль, 3,0 экв.) растворяли в 10 мл метанола, объединяли с 50 мг Raney nickel и гидрировали при комнатной температуре в течение 2 ч при давлении 1 атм. Затем катализатор отфильтровывали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил ((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-никотинамидо)метил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (46 мг, 46%).

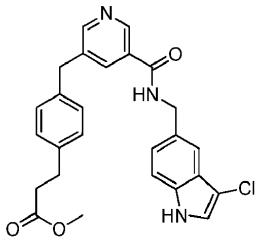


Раствор трет-бутил ((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил). никотинамидо)метил)пиридин-2-ил)метил)карбамата (46 мг, 0,085 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и HCl/MeOH (3н., 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем смесь концентрировали. Остаток рекристаллизовали с MeOH/EtOAc с получением N-((6-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (29 мг, 72%).

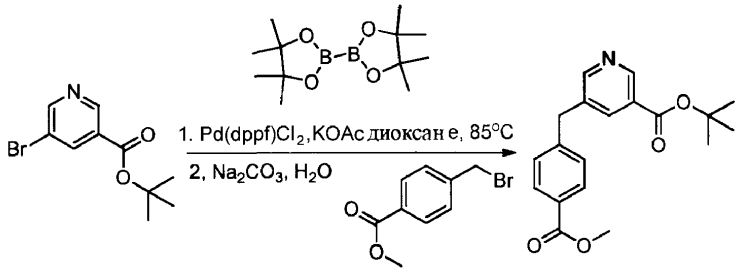
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 441.2, найдено: 441.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 9.87 (т, 1H), 9.14 (с, 1H), 8.93 (д, 1H), 8.72 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 8.53 (уш.с, 3H), 8.06 (д, 1H), 7.92 (дд, 1H), 7.86 (дд, 1H), 7.55 (д, 1H), 7.47 (м, 1H), 7.37 (д, 1H), 6.39 (д, 1H), 6.31-6.27 (м, 1H), 5.27 (с, 2H), 4.54 (д, 2H), 4.24 (с, 2H), 4.18 (м, 2H).

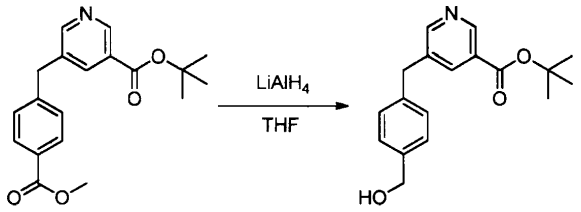
Пример 121. Получение метил 3-(4-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенил)пропаноата



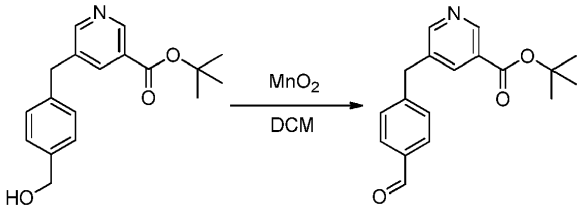
метил 3-(4-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил) пиридин-3-ил)метил)фенил)пропаноат



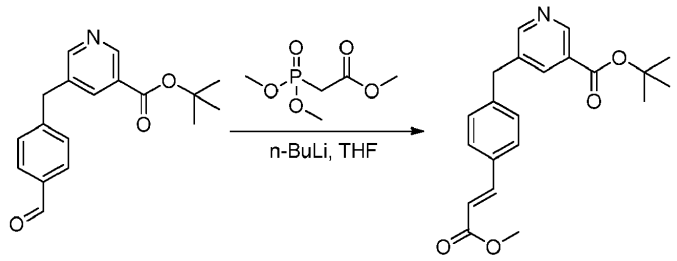
В раствор трет-бутил 5-бромникотината (5,0 г, 19,4 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (200 мл) добавляли KOAc (5,7 г, 58,2 ммоль, 3,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (4,93 г, 19,4 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (355 мг, 0,49 ммоль, 0,03 экв.). Смесь нагревали при 85°C в течение ночи в атмосфере N_2 и затем смесь охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли метил 4-(бромметил)бензоат (4,44 г, 19,4 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (355 мг, 0,49 ммоль, 0,03 экв.) и Na_2CO_3 (6,17 г, 58,2 ммоль, 3,0 экв.) в воде (40 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (100 мл) и экстрагировали EA (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (50 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = от 10/1 до 4/1) с получением трет-бутил 5-(4-(метоксикарбонил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (3,8 г, 60%).



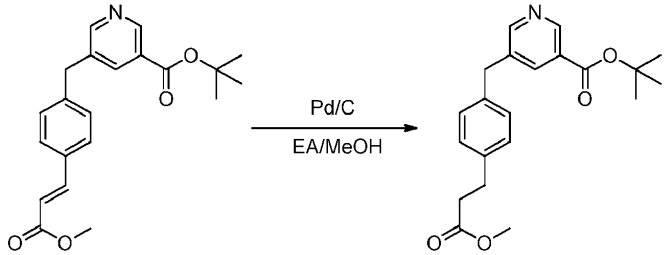
В раствор трет-бутил 5-(4-(метоксикарбонил)бензил)никотината (3,8 г, 11,6 ммоль, 1,0 экв.) в THF (80 мл) добавляли $LiAlH_4$ (441 мг, 11,6 ммоль, 1,0 экв.) при -78°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В смесь добавляли $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ для обработки при -78°C. Смесь перемешивали и нагревали до комнатной температуры. Смесь фильтровали. Фильтрационный осадок промывали EA (2×30 мл). Фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = от 10/1 до 3/1) с получением трет-бутил 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (2,0 г, 58%).



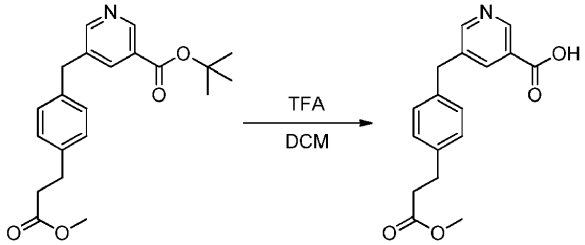
В раствор трет-бутил 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотината (700 мг, 2,34 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (7 мл) добавляли MnO_2 (2,0 г, 23,4 ммоль, 10,0 экв.). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь фильтровали на колонке с коротким слоем силикагеля и промывали (DCM/MeOH = 20 мл/20 мл). Фильтрат концентрировали с получением трет-бутил 5-(4-формилбензил)никотината в виде белого твердого вещества (700 мг, сырое вещество, колич.).



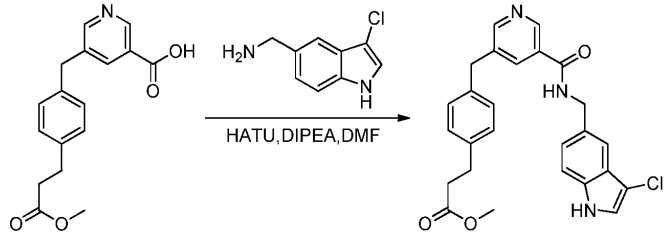
В раствор метил 2-(диметоксифосфорил)ацетата (450 мг, 2,47 ммоль, 1,05 экв.) в THF (7 мл) по каплям добавляли n-BuLi (1,1 мл, 2,5 М, 2,7 ммоль, 1,15 экв.) при -78°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. В смесь по каплям добавляли трет-бутил 5-(4-формилбензил)никотинат (700 мг, 2,36 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь обрабатывали водой (2 мл) при 0°C, насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением (E)-трет-бутил 5-(4-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензил)никотината в виде белого твердого вещества (880 мг, 95%).



В раствор (E)-трет-бутил 5-(4-(3-метокси-3-оксопроп-1-ен-1-ил)бензил)никотината (880 мг, 2,49 ммоль, 1,0 экв.) в EA (8 мл) и MeOH (4 мл) добавляли Pd/C (170 мг, 10%Pd). Смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь фильтровали и фильтрационный осадок промывали DCM (10 мл) и MeOH (10 мл). Фильтрат концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением трет-бутил 5-(4-(3-метокси-3-оксопропил)бензил)никотината в виде белого твердого вещества (820 мг, 93%).



Готовили раствор трет-бутил 5-(4-(3-метокси-3-оксопропил)бензил)никотината (820 мг, 2,31 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (4 мл) и DCM (8 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении с получением 5-(4-(3-метокси-3-оксопропил)бензил)никотиновой кислоты в виде коричневого масла (1,5 г, сырое вещество, колич.).

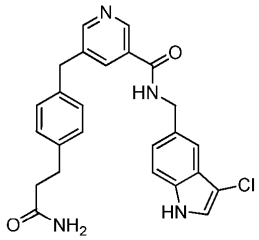


В раствор 5-(4-(3-метокси-3-оксопропил)бензил)никотиновой кислоты (750 мг сырое вещество, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл) добавляли DIPEA (1,5 г, 11,6 ммоль, 10,0 экв.) и HATU (529 мг, 1,39 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамин (251 мг, 1,16 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением метил 3-(4-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенил)пропаноата в виде грязно-белого твердого вещества (400 мг, 75%).

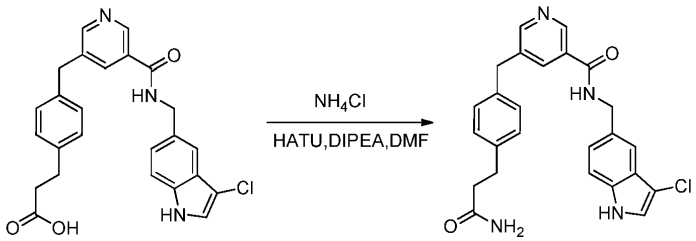
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 462.1, найдено: 462.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.32 (уш.с, 1H), 9.20 (т, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.62 (д, 1H), 8.05 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.20-7.10 (м, 5H), 4.56 (д, 2H), 3.98 (с, 2H), 3.55 (с, 3H), 2.80 (т, 2H), 2.58 (т, 2H).

Пример 122. Получение 5-(4-(3-амино-3-оксопропил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



5-(4-(3-амино-3-оксопропил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

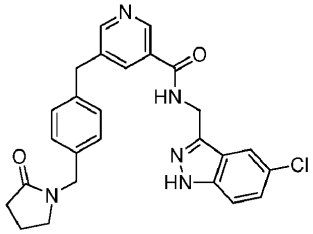


В раствор 3-(4-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенил)-пропионовой кислоты (280 мг сырое вещество, 0,38 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (245 мг, 1,9 ммоль, 5,0 экв.) и HATU (173 мг, 0,46 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли NH_4Cl (102 мг, 1,9 ммоль, 5,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением 5-(4-(3-амино-3-оксопропил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (75 мг, 44%).

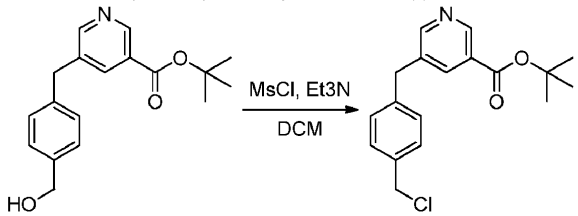
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 447.1, найдено: 447.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.33 (уш.с, 1H), 9.20 (т, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.62 (д, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.26 (уш.с, 1H), 7.20-7.10 (м, 5 H), 6.74 (уш.с, 1H), 4.56 (д, 2H), 3.98 (с, 2H), 2.74 (т, 2H), 2.30 (т, 2H).

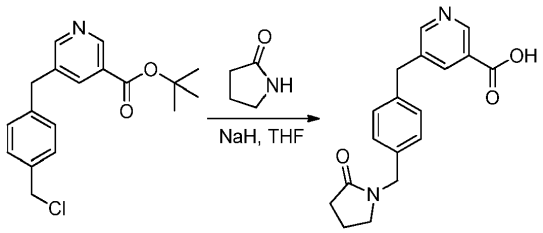
Пример 123. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)никотинамида



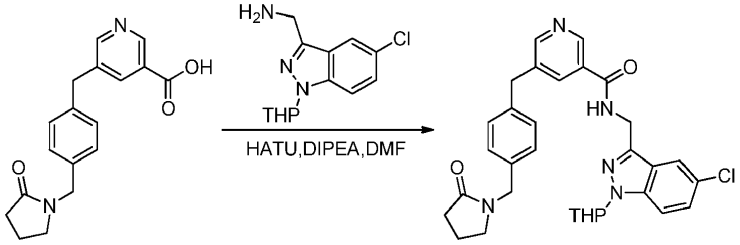
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)никотинамид



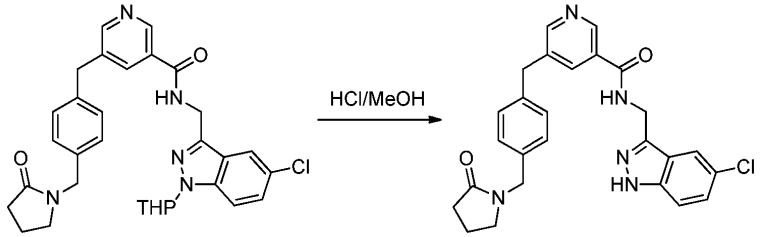
В раствор трет-бутил 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотината (300 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (3 мл) добавляли Et_3N (303 мг, 3,0 ммоль, 3,0 экв.) и MsCl (127 мг, 1,1 ммоль, 1,1 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Смесь смешивали с насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением трет-бутил 5-(4-(хлорметил)бензил)никотината в виде белого твердого вещества (140 мг, 38%).



В раствор пирролидин-2-она (224 мг, 2,64 ммоль, 6,0 экв.) в THF (4 мл) добавляли NaH (53 мг, 1,32 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 15 мин, затем в смесь добавляли трет-бутил 5-(4-(хлорметил)бензил)никотинат (140 мг, 0,44 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь заливали в ледяную воду (5 мл), подкисляли 1н. HCl до pH 2-3 и концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (50 мг, 37%).



В раствор 5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (50 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (103 мг, 0,8 ммоль, 5,0 экв.) и HATU (73 мг, 0,19 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (43 мг, 0,16 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (70 мг, 79%).

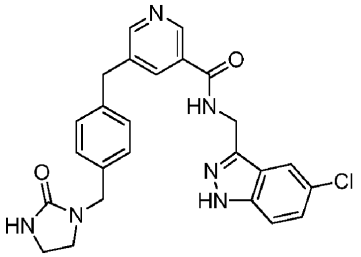


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)никотинамида (70 мг, 0,13 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/MeOH (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (34 мг, 58%).

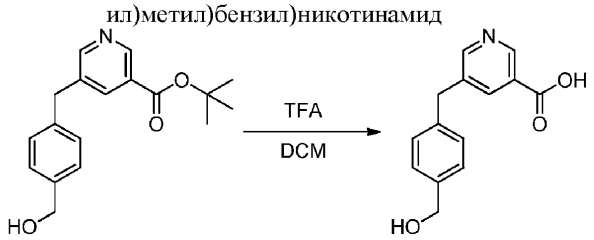
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 474.1, найдено: 474.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.07 (уш.с, 1H), 9.29 (т, 1H), 8.87 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.33 (дд, 1H), 7.23 (д, 2H), 7.13 (д, 2H), 4.78 (д, 2H), 4.30 (с, 2H), 4.00 (с, 2H), 3.18 (т, 2H), 2.47 (т, 2H), 2.00-1.80 (м, 2H).

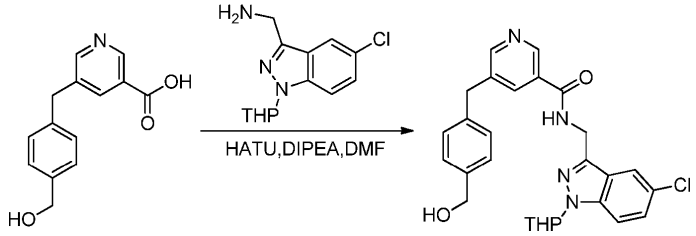
Пример 124. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)бензил)никотинамида



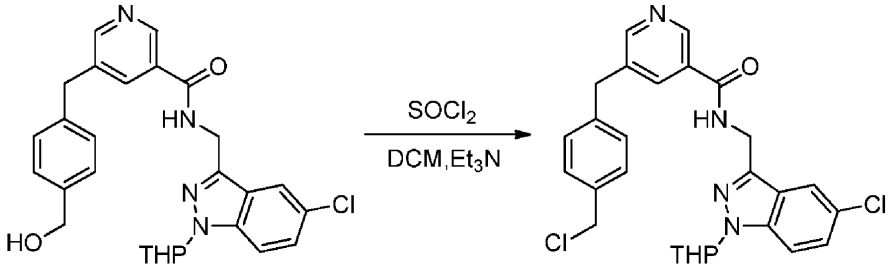
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)бензил)никотинамид



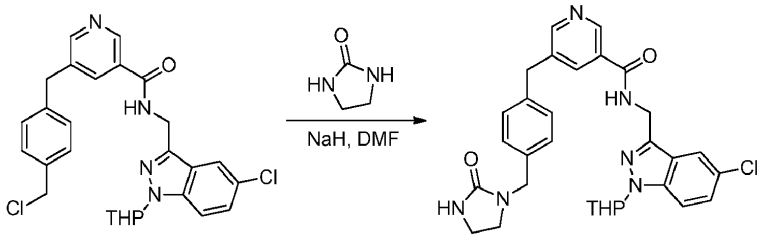
Раствор трет-бутил 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотината (1,7 г, 5,69 ммоль, 1,0 экв.) в TFA (4 мл) и DCM (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотиновой кислоты в виде белого твердого вещества (1,18 г, 86%).



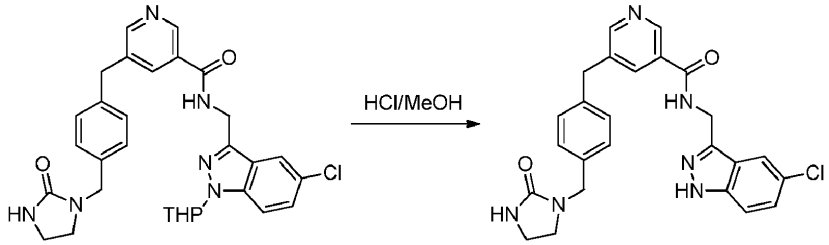
В раствор 5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотиновой кислоты (1,18 г, 4,86 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли DIPEA (3,13 г, 24,3 ммоль, 5,0 экв.) и HATU (2,22 г, 5,83 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (1,29 г, 4,86 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч в атмосфере N_2. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(гидроксиметил)бензил)-никотинамида в виде белого твердого вещества (1,9 г, 80%).



В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(гидроксиметил)бензил)никотинамида (1,9 г, 3,87 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (38 мл) добавляли Et_3N (1,17 г, 11,6 ммоль, 3,0 экв.) и $SOCl_2$ (4,6 г, 38,7 ммоль, 10,0 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Смесь смешивали с насыщенным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (500 мг, 25%).



В раствор имидазолидин-2-она (101 мг, 1,18 ммоль, 6,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли NaH (24 мг, 60% в масле, 0,59 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)бензил)никотинамида (100 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь заливали в ледяную воду (5 мл), экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (20 мг, 18%).

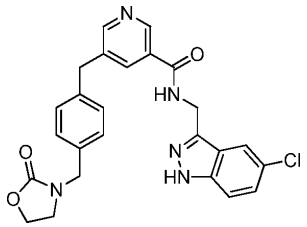


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)бензил)никотинамида (20 мг, 0,036 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/MeOH (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (17 мг, колич.).

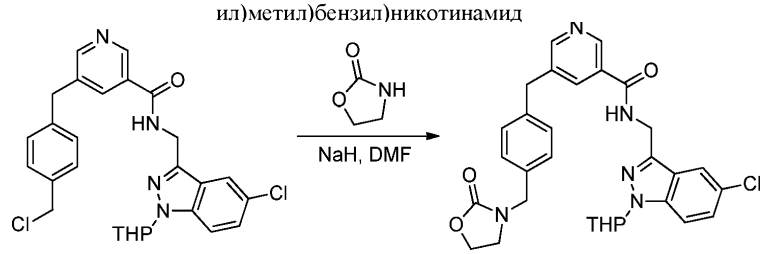
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 475.1, найдено: 475.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.09 (уш.с, 1H), 9.30 (т, 1H), 8.87 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.07 (с, 1H), 7.91 (д, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.33 (д, 1H), 7.25-7.15 (м, 4H), 6.39 (уш.с, 1H), 4.78 (д, 2H), 4.17 (с, 2H), 4.00 (с, 2H), 3.18-3.15 (м, 4H).

Пример 125. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамида

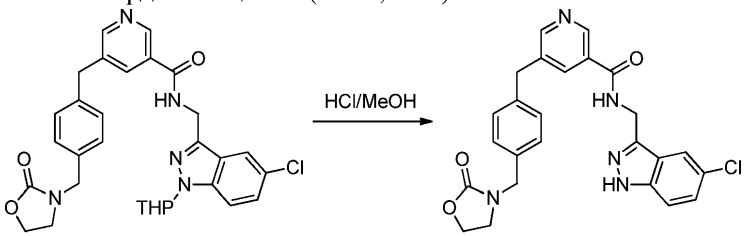


N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамид



В раствор оксазолидин-2-она (102 мг, 1,18 ммоль, 6,0 экв.) в DMF (2 мл) добавляли NaH (24 мг, 60% в масле, 0,59 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Суспензию перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Затем в смесь добавляли N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(хлорметил)бензил)никотинамид (100 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь заливали в ледяную воду (5 мл), экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-

(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)-никотинамида в виде белого твердого вещества (60 мг, 55%).

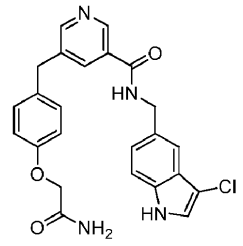


В раствор N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамида (60 мг, 0,11 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/MeOH (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (47 мг, 92%).

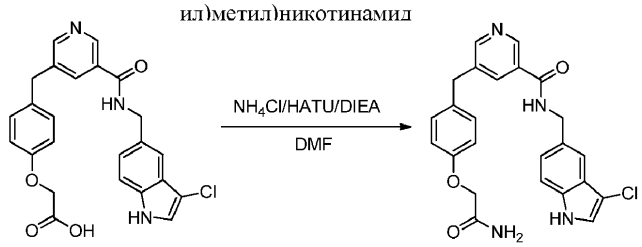
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 476.1, найдено: 476.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.09 (уш.с, 1H), 9.30 (т, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.64 (д, 1H), 8.07 (с, 1H), 7.91 (д, 1H), 7.55-7.50 (м, 1H), 7.40-7.20 (м, 5H), 4.78 (д, 2H), 4.30-4.20 (м, 4H), 4.00 (д, 2H), 3.37 (с, 2H).

Пример 126. Получение 5-(4-(2-амино-2-оксоэтокси)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-никотинамида



5-(4-(2-амино-2-оксоэтокси)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

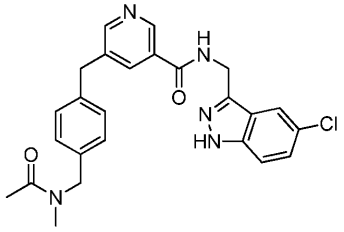


Смесь 2-(4-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенокси)уксусной кислоты (75 мг, 0,17 ммоль, 1,0 экв.), NH_4Cl (11 мг, 0,2 ммоль, 1,2 экв.), HATU (97 мг, 0,26 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (66 мг, 0,51 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением 5-(4-(2-амино-2-оксоэтокси)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (10,8 мг, 14%).

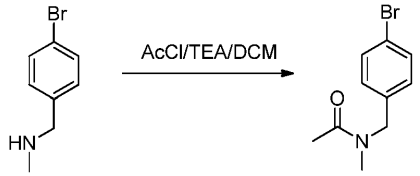
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 449.14, найдено: 449.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.33 (с, 1H), 9.20 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.61 (с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.47 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.38-7.36 (м, 2H), 7.20-7.16 (м, 3H), 6.87 (д, 2H), 4.56 (д, 2H), 4.37 (с, 2H), 3.96 (с, 2H).

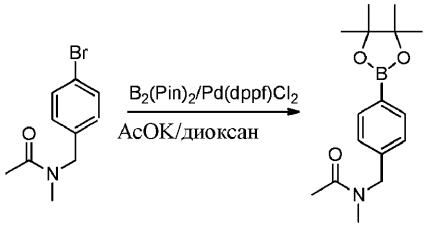
Пример 127. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо)метил)-бензил)никотинамида



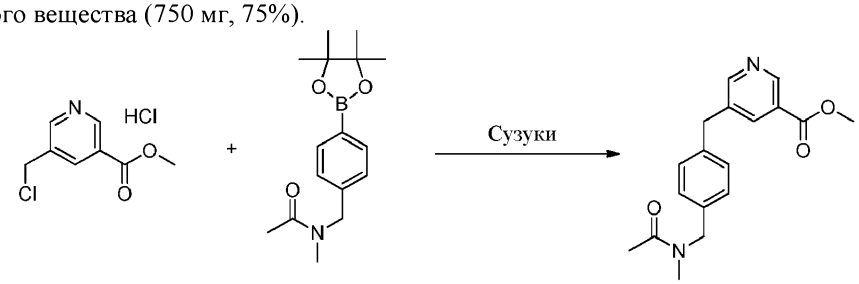
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо)метил)бензил)никотинамид



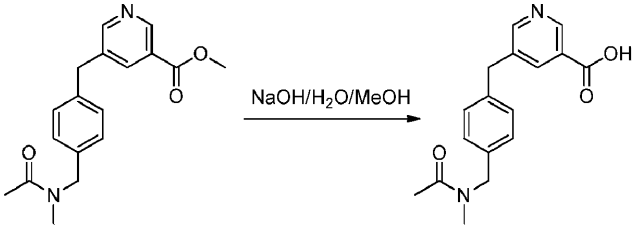
Смесь 1-(4-бромфенил)-N-метилметанамина (2 г, 10 ммоль, 1,0 экв.), TEA (3 г, 30 ммоль, 3 экв.) охлаждали до 0°C. Затем добавляли ацетилхлорид (942 мг, 12 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (20 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 5/1) с получением N-(4-бромбензил)-N-метилацетамида в виде желтого масла (1,6 г, 67%).



Смесь N-(4-бромбензил)-N-метилацетамида (872 мг, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (914 мг, 3,6 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (131 мг, 5%) и KOAc (1 г, 10,8 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (20 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 85°C в течение ночи. Затем смесь концентрировали. Остаток разбавляли EtOAc (100 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали флэш-хроматографией (PE/EtOAc = 5/1) с получением N-метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)ацетамида в виде желтого твердого вещества (750 мг, 75%).

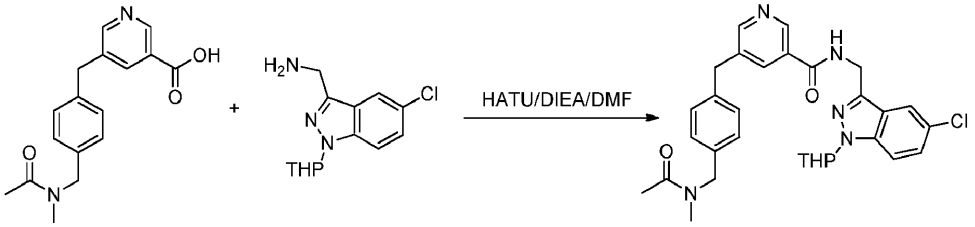


Смесь соли HCl метил 5-(хлорметил)никотината (577 мг, 2,6 ммоль, 1,0 экв.), N-метил-N-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)бензил)ацетамида (750 мг, 2,6 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (95 мг, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (827 мг, 7,8 ммоль, 3,0 экв., раствор в 10 мл воды) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 95°C в течение ночи. Затем смесь охлаждали и концентрировали. Остаток растворяли в EtOAc (150 мл), промывали водой, солевым раствором и сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и очищали на колонке с силикагелем (PE/EtOAc = 1/2) с получением метил 5-(4-((N-метилацетамидо)метил)бензил)никотината в виде коричневого масла (300 мг, 27%).

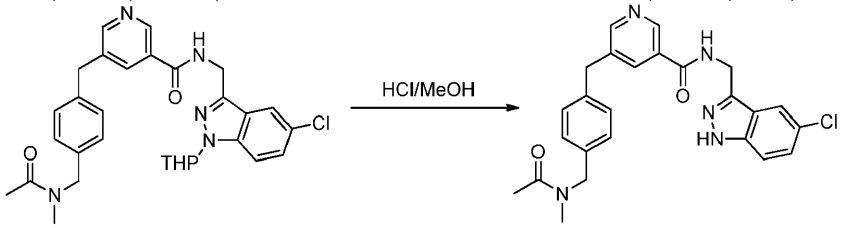


В раствор метил 5-(4-((N-метилацетамидо)метил)бензил)никотината (300 мг, 0,96 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (3 мл) и H_2O (3 мл) добавляли NaOH (115 мг, 2,88 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при ком-

натной температуре в течение 1 ч. Затем органические растворители выпаривали. Остаток нейтрализовали 1н. HCl. Полученную смесь концентрировали с получением 5-(4-((N-метилацетамидо)метил)-бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (454 мг, сырое вещество, содержащее NaCl).



Смесь 5-(4-((N-метилацетамидо)метил)бензил)никотиновой кислоты (277 мг, сырое вещество, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (127 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), HATU (274 мг, 0,72 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (185 мг, 1,44 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо)метил)бензил)никотинамида в виде желтого масла (158 мг, 60%).

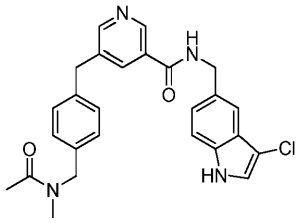


Смесь N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо)метил)бензил)никотинамида (158 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) в HCl/MeOH (25% мас./мас., 10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо)-метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (107,7 мг, 81%).

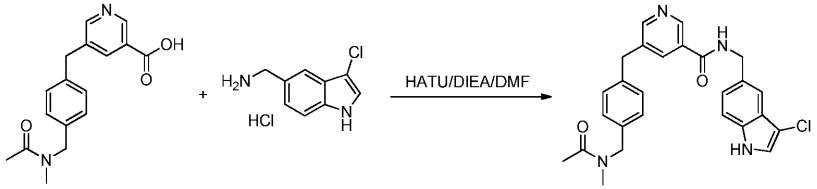
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 462.17, найдено: 462.4.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.08 (с, 1H), 9.30 (т, 1H), 8.87 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.90 (с, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.33 (дд, 1H), 7.28-7.21 (м, 2H), 7.15-7.11 (м, 2H), 4.78 (д, 2H), 4.49 (с, 1H), 4.42 (с, 1H), 4.00 (д, 2H), 2.86 (с, 2H), 2.75 (с, 1H), 2.08-2.01 (м, 3H).

Пример 128. Получение N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо)метил)-бензил)никотинамида



N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо) метил)бензил)никотинамид

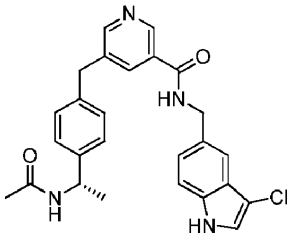


Смесь соли HCl 5-(4-((N-метилацетамидо)метил)бензил)никотиновой кислоты (277 мг, сырое вещество, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина (104 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.), HATU (274 мг, 0,72 ммоль, 1,5 экв.) и DIEA (185 мг, 1,44 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь очищали напрямую флэш-хроматографией с получением N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо)метил)бензил)никотинамида в виде белого твердого вещества (86,6 мг, 39%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 461.17, найдено: 461.2.

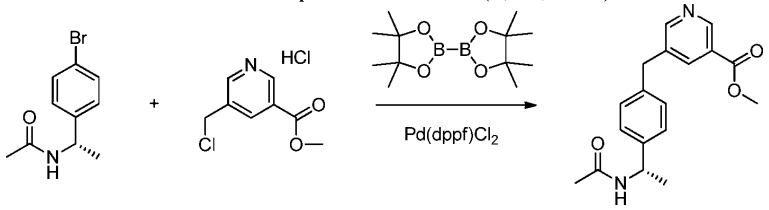
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.33 (с, 1H), 9.21 (т, 1H), 8.89 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 8.07 (с, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.27 (д, 1H), 7.22 (д, 1H), 7.18-7.12 (м, 3H), 4.56 (д, 2H), 4.50 (с, 0.8H), 4.43 (с, 1.3H), 4.01 (д, 2H), 2.86 (с, 2H), 2.75 (с, 1H), 2.08-2.01 (м, 3H).

Пример 129. Получение (S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-никотинамида

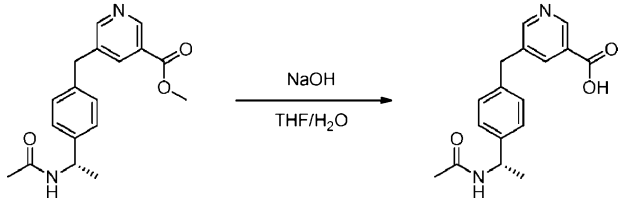


(S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

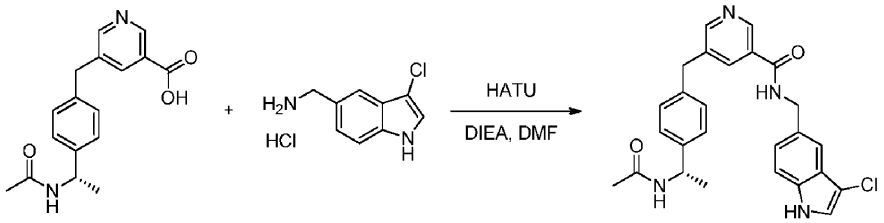
В раствор (S)-1-(4-бромфенил)этанамина (2,0 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) и пиридина (1,2 мл, 15,0 ммоль, 1,5 экв.) в DCM (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (1,4 мл, 15,0 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, гасили водой, и слой DCM отделяли, промывали два раза 2н. HCl, водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 2/1) с получением (S)-N-(1-(4-бромфенил)этил)ацетамида в виде белого твердого вещества (1,8 г, 75%).



Смесь (S)-N-(1-(4-бромфенил)этил)ацетамида (710 мг, 2,920 ммоль, 1,3 экв.), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил-4',4',5',5'-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (743 мг, 2,92 ммоль, 1,3 экв.), ацетата калия (860 мг, 8,76 ммоль, 3,0 экв.) и дихлорида (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) (105 мг, 5 мол.%) в 1,4-диоксане (20 мл) дегазировали и перемешивали при 80°C в течение 6 ч, охлаждали до комнатной температуры и последовательно добавляли метил 5-(хлорметил)никотината гидрохлорид (500 мг, 2,25 ммоль, 1,0 экв.), (1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен)палладия(II) дихлорид (105 мг, 5 мол.%) и водный раствор карбоната натрия (1,50 г, 15,0 ммоль, 5,0 экв.) в воде (4 мл). Смесь дегазировали снова и перемешивали при 65°C в течение ночи, охлаждали, фильтровали через целит, споласкивали DCM. Слой DCM промывали водой, солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали на колонке с силикагелем (PE/EA = 2/1) с получением (S)-метил 5-(4-(1-ацетамидоэтил)-бензил)никотината в виде коричневого твердого вещества (580 мг, 63%).



В раствор (S)-метил 5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотината (580 мг, 1,85 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл) добавляли водный раствор гидроксида натрия (148 мг, 3,7 ммоль, 2,0 экв.) в воде (4 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Смесь подкисляли 2н. HCl до pH 2, концентрировали, остаток промывали 10% MeOH в DCM, фильтровали и фильтрат сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали до сухого состояния с получением (S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (550 мг, колич.).

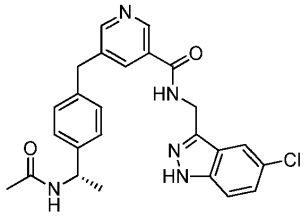


В раствор (S)-метил 5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотината (140 мг, 0,47 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл) последовательно добавляли HATU (232 мг, 0,61 ммоль, 1,3 экв.), DIEA (0,7 мл) и (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина гидрохлорид (110 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией с получением (S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (90 мг, 41%).

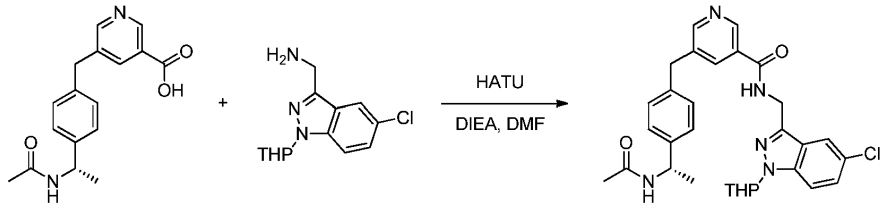
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 461.1, найдено: 461.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.31 (с, 1H), 9.19 (т, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.20 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.23-7.19 (м, 4H), 7.17 (д, 1H), 4.86-4.81 (м, 1H), 4.56 (д, 1H), 3.99 (с, 1H), 1.79 (с, 3H), 1.29 (д, 3H).

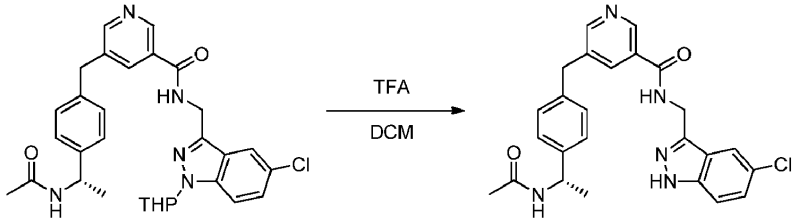
Пример 130. Получение (S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида



(S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид



В раствор (S)-метил 5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотината (298 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (4 мл) последовательно добавляли HATU (495 мг, 1,3 ммоль, 1,3 экв.), DIEA (1,0 мл) и (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (265 мг, 1,0 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, при перемешивании по каплям добавляли в ледяную воду и осадок собирали путем фильтрации, сушили с получением 5-(4-((S)-1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (400 мг, 73%).

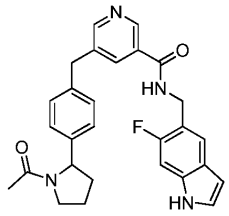


5-(4-((S)-1-ацетамидоэтил)бензил)-N-(5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид (400 мг, 0,73 ммоль, 1,0 экв.) обрабатывали трифторуксусной кислотой (2,5 мл) и DCM (2,5 мл) при перемешивании в течение 1 ч и затем концентрировали. Остаток осторожно промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и твердое вещество собирали и очищали флэш-хроматографией с получением (S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-никотинамида в виде желтого твердого вещества (150 мг, 41%).

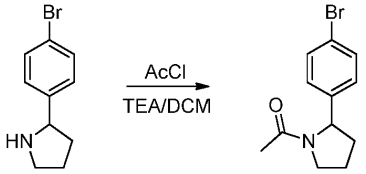
LRMS $(M+H)^+$ m/z: вычислено: 461.1, найдено: 461.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.31 (с, 1H), 9.19 (т, 1H), 8.88 (с, 1H), 8.63 (с, 1H), 8.20 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.23-7.19 (м, 4H), 7.17 (д, 1H), 4.86-4.81 (м, 1H), 4.56 (д, 1H), 3.99 (с, 1H), 1.79 (с, 3H), 1.29 (д, 3H).

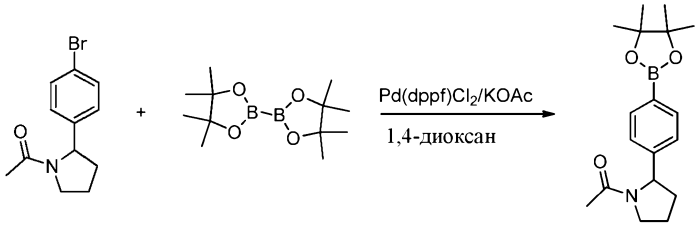
Пример 131. Получение 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-никотинамида



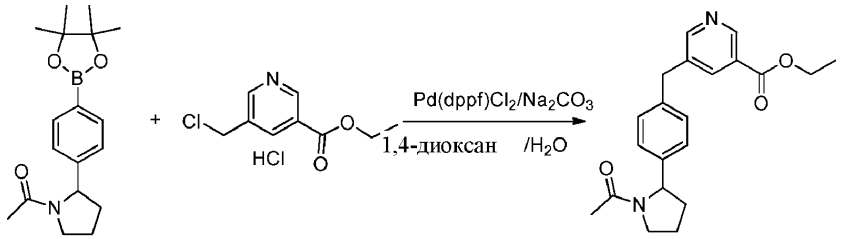
5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



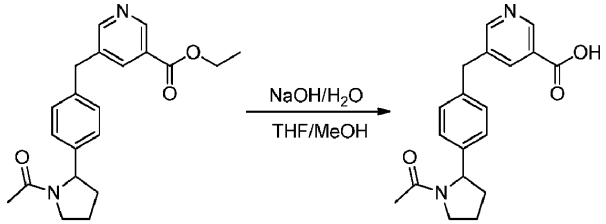
В раствор 2-(4-бромфенил)пирролидина (914 мг, 4,04 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (2,5 мл, 18 ммоль, 4 экв.) в DCM (15 мл) добавляли AcCl (0,38 мл, 5,35 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и промывали водой (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали с получением 1-(2-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)этанона в виде желтого масла (1,14 г сырое вещество, колич.).



Смесь 1-(2-(4-бромфенил)пирролидин-1-ил)этанона (1,14 г, 4 ммоль, 1,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолана) (1,07 г, 4,2 ммоль, 1,05 экв.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (327 мг, 0,4 ммоль, 0,1 экв.), KOAc (1,18 г, 12 ммоль, 3 экв.) в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере N_2 перемешивали при 85°C в течение ночи. Смесь концентрировали и остаток очищали на колонке с силикагелем (EA/PE = 2/3, об./об.) с получением 1-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этанона в виде желтого масла (1,39 г сырое вещество, колич.).

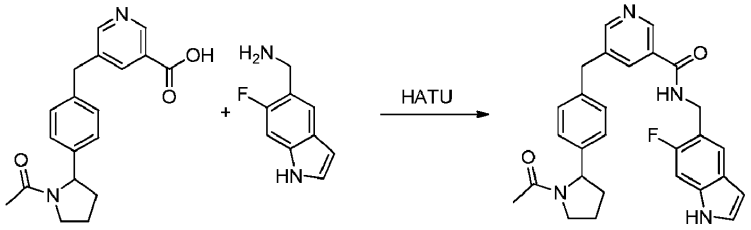


Реакционную смесь 1-(2-(4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)фенил)пирролидин-1-ил)этанона (1,39 г, 4 ммоль, 1 экв.), этил 5-(хлорметил)никотината гидрохлорида (932 мг, 4,2 ммоль, 1,05 экв.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (327 мг, 0,4 ммоль, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (2,12 г, 20 ммоль, 5 экв.) в смеси 1,4-диоксан/H_2O (15 мл/1,5 мл) дегазировали N_2 и перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/1-1/0, об./об.) с получением этил 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)никотината в виде желтого масла (973 мг, 72%).



В раствор этил 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)никотината (973 мг, 2,88 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (5 мл) и THF (10 мл) добавляли раствор LiOH (400 мг, 9,52 ммоль, 3,3 экв.) в воде (5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Органические растворители выпаривали и остаток подкисляли HCl до pH 3. Смесь концентрировали с получением 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-

ил)бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (1,9 г, в смеси с неорганической солью).

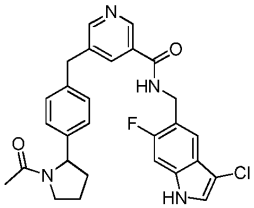


Смесь 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)никотиновой кислоты (162 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина (82 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), HATU (228 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (0,8 мл) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали препаративной MPLC с получением 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (136 мг, 57,8%).

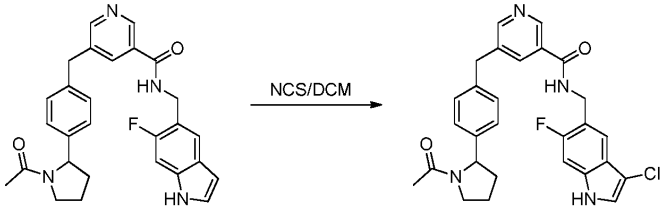
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 471.2, найдено: 471.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.10 (с, 1H), 9.12 (т, 1H), 8.90 (дд, 1H), 8.64 (дд, 1H), 8.10 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.31 (т, 1H), 7.25 (д, 1H), 7.18 (д, 1H), 7.15 (д, 1H), 7.11 (д, 1H), 7.06 (д, 1H), 6.40 (с, 1H), 4.97 (т, 1H), 4.55 (д, 2H), 4.00 (д, 2H), 3.73-3.45 (м, 2H), 2.33-2.13 (м, 1H), 2.00 (с, 1.5H), 1.86-1.67 (м, 3H), 1.66 (с, 1.5H).

Пример 132. Получение 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

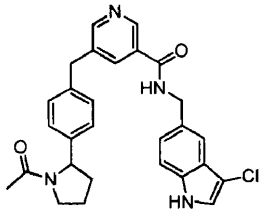


В раствор 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-(6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида (95 мг, 0,2 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (5 мл) добавляли NCS (56 мг, 0,42 ммоль, 2,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали. Остаток очищали препаративной MPLC с получением 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (40 мг, 39.2%).

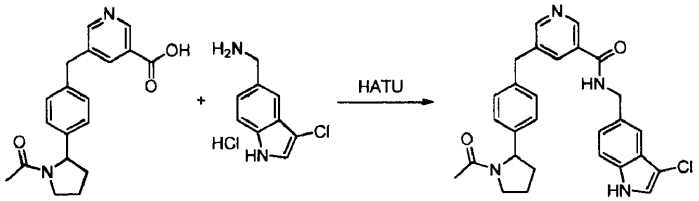
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 505.2, найдено: 505.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.16 (т, 1H), 8.89 (дд, 1H), 8.64 (дд, 1H), 8.09 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.25 (д, 1H), 7.22 (д, 1H), 7.17 (д, 1H), 7.11 (д, 1H), 7.06 (д, 1H), 4.97 (т, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.00 (д, 2H), 3.73-3.45 (м, 2H), 2.33-2.13 (м, 1H), 2.00 (с, 1.5 H), 1.87-1.70 (м, 3H), 1.65 (с, 1.5H).

Пример 133. Получение 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

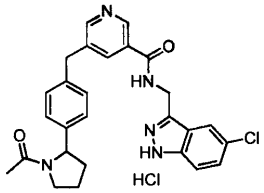


Смесь 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)никотиновой кислоты (162 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина гидрохлорида (117 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), HATU (228 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (1 мл) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали препаративной MPLC с получением 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-(3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (120 мг, 49,4%).

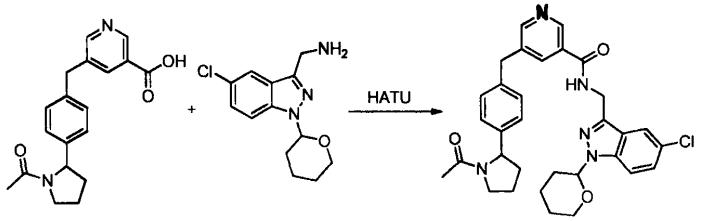
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 487.2, найдено: 487.5.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.32 (с, 1H), 9.20 (т, 1H), 8.89 (дд, 1H), 8.63 (дд, 1H), 8.09-8.08 (м, 1H), 7.49 (д, 1H), 7.43 (с, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.25 (д, 1H), 7.17 (д, 2H), 7.11 (д, 1H), 7.06 (д, 1H), 4.97 (т, 1H), 4.56 (д, 2H), 4.00 (д, 2H), 3.73-3.45 (м, 2H), 2.37-2.13 (м, 1H), 2.00 (с, 1.5H), 1.87-1.66 (м, 3H), 1.65 (с, 1.5H).

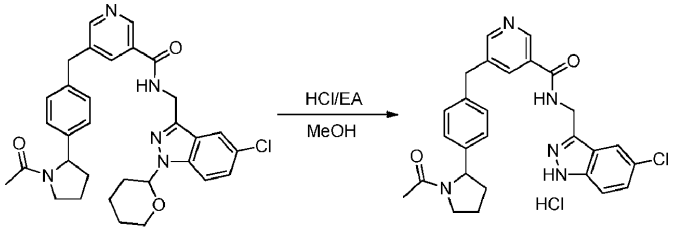
Пример 134. Получение 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида



5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид



Смесь 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)никотиновой кислоты (162 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамина (133 мг, 0,5 ммоль, 1,0 экв.), HATU (228 мг, 0,6 ммоль, 1,2 экв.) и DIPEA (0,8 мл) в DMF (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь очищали препаративной MPLC с получением 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида в виде желтого твердого вещества (216 мг, 75,7%).



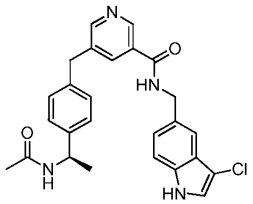
Раствор 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида (100 мг, 0,175 ммоль, 1 экв.) в MeOH (0.5 мл) и HCl/EA (5н., 2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем фильтровали. Твердое вещество соби-

рали с получением 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-никотинамида гидрохлорида в виде желтого твердого вещества (47 мг, 51,2%).

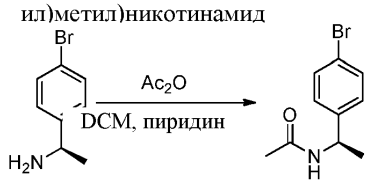
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 488.2, найдено: 488.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.18 (д, 1H), 8.94 (с, 1H), 8.90 (д, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.40 (дд, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.29 (д, 1H), 7.23 (д, 1H), 7.19 (д, 1H), 5.16-5.12 (м, 1H), 4.98 (с, 2H), 4.30 (д, 2H), 3.89-3.68 (м, 2H), 2.50-2.33 (м, 1H), 2.21 (с, 1.5H), 2.04-1.85 (м, 3H), 1.86 (с, 1.5H).

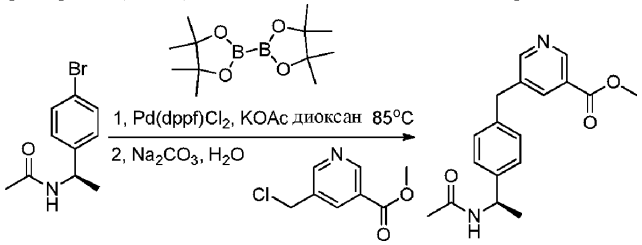
Пример 135. Получение (R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-никотинамида



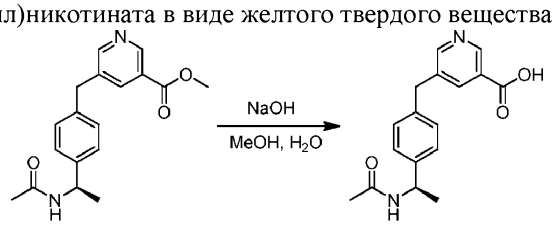
(R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



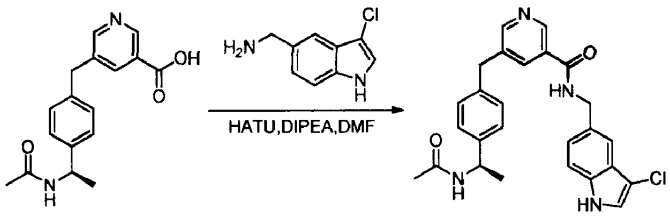
В раствор (R)-1-(4-бромфенил)этанамина (2,0 г, 10 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли пиридин (1,19 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) и Ac_2O (1,53 г, 15 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли 1н. HCl (20 мл), экстрагировали EA (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением (R)-N-(1-(4-бромфенил)этил)ацетамида в виде белого твердого вещества (2,0 г, 83%).



В раствор (R)-N-(1-(4-бромфенил)этил)ацетамида (653 мг, 2,69 ммоль, 1,0 экв.) в 1,4-диоксане (30 мл) добавляли KOAc (794 мг, 8,1 ммоль, 3,0 экв.), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (686 мг, 2,69 ммоль, 1,0 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (99 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.). Смесь нагревали при 85°C в течение ночи в атмосфере N_2 и затем смесь охлаждали до комнатной температуры. В смесь добавляли метил 5-(хлорметил)никотинат (500 мг, 2,69 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2$ (99 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (859 мг, 8,1 ммоль, 3,0 экв.) в воде (6 мл). Смесь нагревали до 80°C в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (10 мл) и экстрагировали EA (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = от 200/1 до 50/1) с получением (R)-метил 5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотината в виде желтого твердого вещества (320 мг, 38%).



В раствор (R)-метил 5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотината (320 мг, 1,03 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (4 мл) и H_2O (4 мл) добавляли NaOH (124 мг, 3,09 ммоль, 3,0 экв.). Смесь нагревали при 60°C в течение 30 мин. Смесь концентрировали для удаления MeOH, затем разбавляли ледяной водой (5 мл) и подкисляли 1н. HCl до pH 2-3. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток повторно растворяли в MeOH (10 мл) и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (500 мг сырое вещество, колич.).

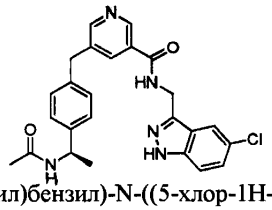


В раствор (R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотиновой кислоты (250 мг сырое вещество, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (335 мг, 2,6 ммоль, 5,0 экв.) и HATU (237 мг, 0,62 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамин (113 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением (R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (122 мг, 51%).

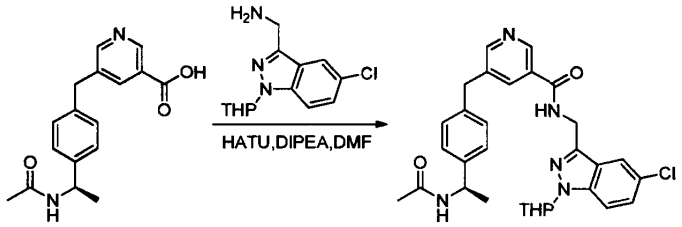
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 461.1, найдено: 461.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.32 (уш.с, 1H), 9.20 (т, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.20 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.49 (д, 1H), 7.42 (с, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.30-7.20 (м, 4H), 7.15 (д, 1H), 4.90-4.80 (м, 1H), 4.56 (д, 2H), 3.99 (с, 2H), 1.79 (с, 3H), 1.28 (д, 3H).

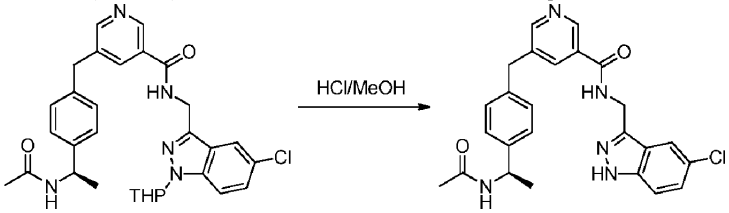
Пример 136. Получение (R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-никотинамида



(R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид



В раствор (R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)никотиновой кислоты (250 мг сырое вещество, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (3 мл) добавляли DIPEA (335 мг, 2,6 ммоль, 5,0 экв.) и HATU (237 мг, 0,62 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем добавляли (5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метанамин (138 мг, 0,52 ммоль, 1,0 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере N_2. Смесь очищали флэш-хроматографией с получением 5-(4-((R)-1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (220 мг, 77%).



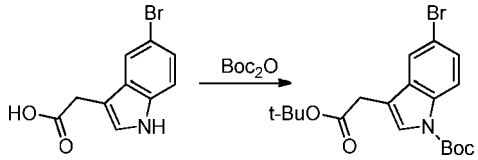
В раствор 5-(4-((R)-1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1-(тетрагидро-2H-пиран-2-ил)-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида (220 мг, 0,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (2 мл) добавляли HCl/MeOH (2 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали до сухого состояния при пониженном давлении. Остаток смешивали с водой (5 мл), нейтрализовали насыщенным раствором $NaHCO_3$ (5 мл) и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией с получением (R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида в виде белого твердого вещества (102 мг, 55%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 462.1, найдено: 462.1.

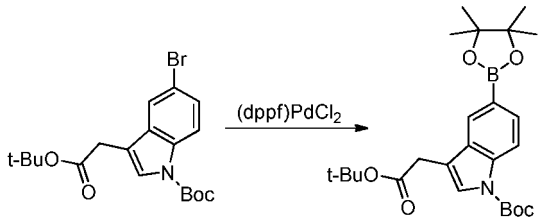
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 13.08 (уш.с, 1H), 9.30 (т, 1H), 8.86 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.21 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.34 (дд, 1H), 7.30-7.20 (м, 4H), 4.90-4.80 (м, 1H), 4.78 (д, 2H), 3.98

(с, 2H), 1.80 (с, 3H), 1.28 (д, 3H).

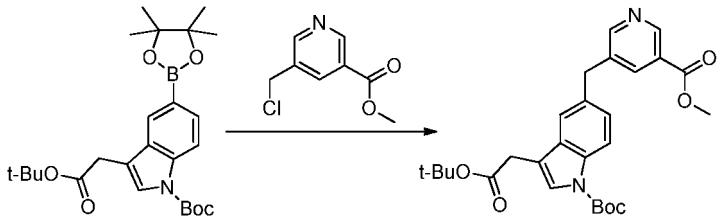
Пример 137. Получение 2-(5-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты



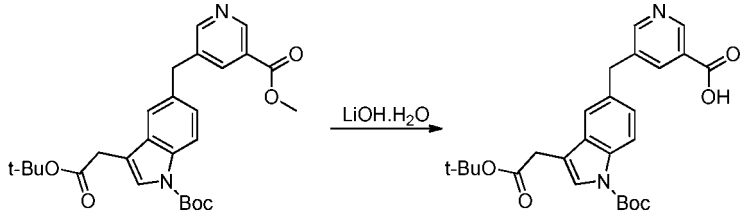
В раствор (5-бром-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (2,8 г, 11,0 ммоль, 1 экв.) в t-BuOH (20 мл)/THF (60 мл) добавляли Boc_2O (12,0 г, 55,0 ммоль, 5 экв.) и DMAP (134 мг, 1,1 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/100) с получением трет-бутилового сложного эфира 5-бром-3-трет-бутоксикарбонилметил-индол-1-карбоновой кислоты (1,29 г, 29%) в виде желтого твердого вещества.



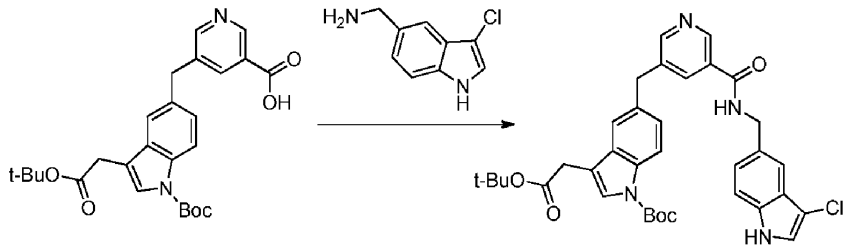
В раствор трет-бутилового сложного эфира 5-бром-3-трет-бутоксикарбонилметил-индол-1-карбоновой кислоты (1,20 г, 2,93 ммоль, 1 экв.) и $B_2(Pin)_2$ (895 мг, 3,52 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (25 мл) добавляли KOAc (862 мг, 8,79 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (120 мг, 0,15 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч и разбавляли EA водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением трет-бутилового сложного эфира 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 75%) в виде белого твердого вещества.



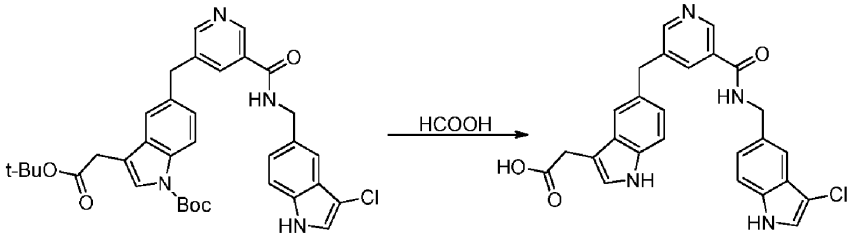
В раствор трет-бутилового сложного эфира 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)индол-1-карбоновой кислоты (1,14 г, 2,5 ммоль, 1 экв.) и метилового эфира 5-хлорметил-никотиновой кислоты (555 мг, 2,5 ммоль, 1 экв.) в диоксане (25 мл) и воде (5 мл) добавляли K_2CO_3 (1,38 г, 10,0 ммоль, 4 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (150 мг, 0,125 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч в атмосфере азота и затем разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали.. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/5) с получением трет-бутилового сложного эфира 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-(5-метоксикарбонил-пиридин-3-илметил)индол-1-карбоновой кислоты (1,02 г, 85%) в виде бесцветного масла.



В раствор трет-бутилового сложного эфира 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-(5-метоксикарбонил-пиридин-3-илметил)индол-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,08 ммоль, 1 экв.) в THF (7 мл), MeOH (7 мл) и H_2O (7 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (96 мг, 2,29 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь экстрагировали EA и объединенный органический слой сушили и концентрировали. Остаток (945 мг, колич.) в виде белого твердого вещества напрямую использовали без дополнительной очистки.



В раствор трет-бутилового сложного эфира 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-(5-карбокси-пиридин-3-илметил)индол-1-карбоновой кислоты (200 мг, 0,43 ммоль, 1 экв.) и с-(3-хлор-1H-индол-5-ил)метиламина (102 мг, 0,473 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли HOBT (88 мг, 0,645 ммоль, 1,5 экв.), EDCI (124 мг, 0,645 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (0,18 мл, 1,29 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/1) с получением трет-бутилового сложного эфира 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-{5-[(3-хлор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}индол-1-карбоновой кислоты (200 мг, 74%) в виде белого твердого вещества.

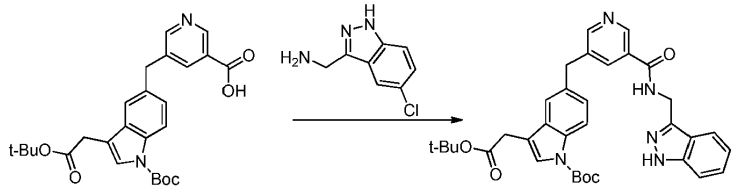


трет-Бутиловый сложный эфир 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-{5-[(3-хлор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}индол-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0,127 ммоль) обрабатывали HCOOH (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-(5-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (19 мг, 32%) в виде белого твердого вещества.

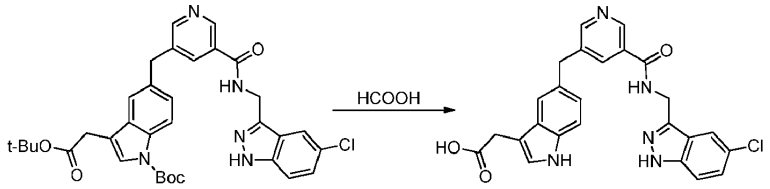
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 473.1, найдено: 473.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.77 (с, 1H), 8.51 (с, 1H), 8.10 (с, 1H), 7.47 (с, 1H), 7.40 (с, 1H), 7.30 (д, 1H), 7.25 (д, 1H), 7.20 (с, 1H), 7.15 (дд, 1H), 7.13 (с, 1H), 6.91 (дд, 1H), 4.60 (с, 2H), 4.07 (с, 2H), 3.68 (с, 2H).

Пример 138. Получение 2-(5-((5-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты



В раствор трет-бутилового сложного эфира 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-(5-карбокси-пиридин-3-илметил)индол-1-карбоновой кислоты (230 мг, 0,49 ммоль, 1 экв.) и С-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)метиламина (108 мг, 0,59 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (5 мл) добавляли HOBT (100 мг, 0,74 ммоль, 1,5 экв.), EDCI (142 мг, 0,74 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (0,21 мл, 1,48 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/1) с получением трет-бутилового сложного эфира 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-{5-[(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}индол-1-карбоновой кислоты (210 мг, 67%) в виде белого твердого вещества.



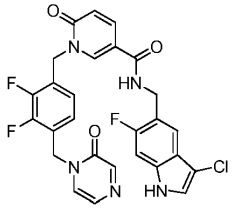
трет-Бутиловый сложный эфир 3-трет-бутоксикарбонилметил-5-{5-[(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}индол-1-карбоновой кислоты (80 мг, 0,128 ммоль) обрабатыва-

ли HCOOH (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 ч. Смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-(5-((5-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-3-ил)уксусной кислоты (25 мг, 42%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 474.1, найдено: 474.1.

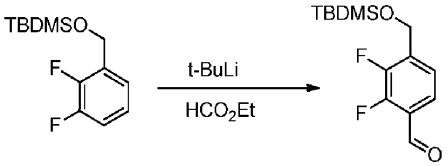
^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.82 (с, 1H), 8.58 (с, 1H), 8.13 (с, 1H), 7.88 (д, 1H), 7.49 (д, 1H), 7.46 (с, 1H), 7.35 (дд, 1H), 7.31 (д, 1H), 7.18 (с, 1H), 6.98 (дд, 1H), 4.90 (с, 2H), 4.16 (с, 2H), 3.73 (с, 2H).

Пример 139. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

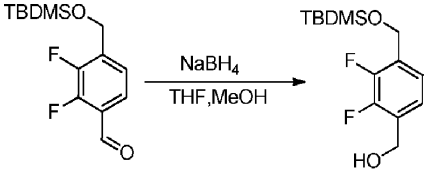


N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4 -((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

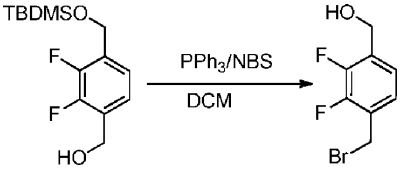
В раствор (2,3-дифторфенил)метанола (50 г, 0,35 моль, 1,0 экв.) и имидазола (70,9 г, 1,05 моль, 3,0 экв.) в сухом THF (1 л) добавляли TBDMSCl (62,7 г, 0,42 моль, 1,2 экв.) в ванне с ледяной водой. После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч смесь экстрагировали EA и промывали водой и 0,5 N HCl. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта (90 г), который напрямую использовали на следующей стадии.



1,3 N раствор t-BuLi в THF (292 мл, 0,38 моль, 1,1 экв.) добавляли в раствор трет-бутил-(2,3-дифторбензилокси)-диметилсилана (90 г, 0,35 моль, 1,0 экв.) в сухом THF (800 мл) при -78°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 2 ч добавляли DMF (28 г, 0,38 моль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и гасили насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали EA. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением 4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторбензальдегида (93 г) в виде бесцветного масла.

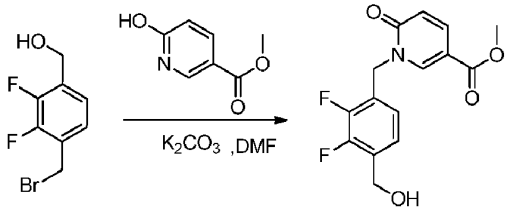


В раствор 4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторбензальдегида (93 г, 0,32 моль, 1,0 экв.) в THF (800 мл) добавляли $NaBH_4$ (8,6 г, 0,22 моль, 0,7 экв.) в ванне с ледяной водой и затем по каплям добавляли метанол до тех пор, пока анализ LRMS не показал расходование SM. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 20/1-10/1) с получением [4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторфенил]метанола (42 г, 45%) в виде желтого масла.

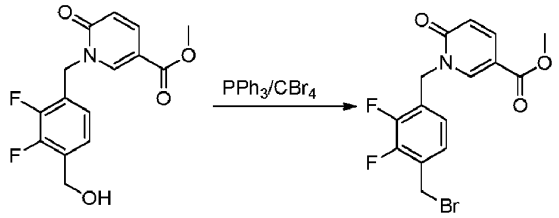


В раствор [4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторфенил]метанола (10 г, 0,03 моль, 1,0 экв.) в DCM (200 мл) добавляли PPh_3 (10,4 г, 0,04 моль, 1,15 экв.) и NBS (7,1 г, 0,04 моль, 1,15 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали CH_2Cl_2. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле

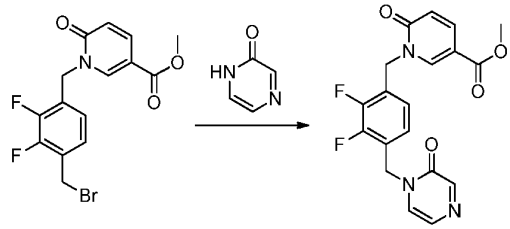
(DCM/MeOH = 300/1-200/1) с получением (4-бромметил-2,3-дифторфенил)метанола (4,4 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.



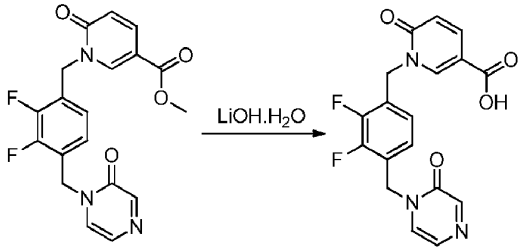
В раствор (4-бромметил-2,3-дифторфенил)метанола (4,4 г, 0,02 моль, 1,0 экв.) в DMF (100 мл) добавляли сложный метиловый эфир 6-гидрокси-никотиновой кислоты (2,84 г, 0,02 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (8,28 г, 0,06 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 200/ 1) с получением сложного метилового эфира 1-(2,3-дифтор-4-гидроксиметил-бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (4 г, 70%) в виде желтого твердого вещества.



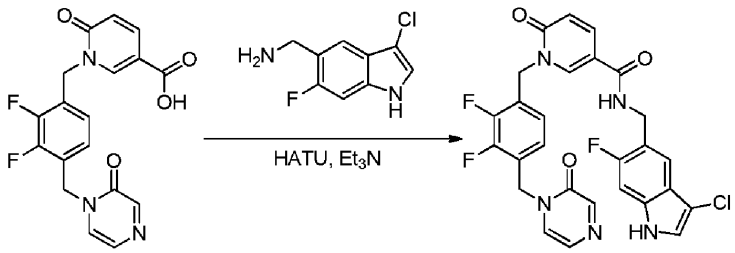
В раствор сложного метилового эфира 1-(2,3-дифтор-4-гидроксиметил-бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (2 г, 6,47 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл) добавляли PPh_3 (1,95 г, 7,44 ммоль, 1,15 экв.) и CBr_4 (2,47 г, 7,44 ммоль, 1,15 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали CH_2Cl_2. Органический слой сушили над $MgSO_4$ и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 300/1-200/1) с получением сложного метилового эфира 1-(4-бромметил-2,3-дифторбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (2,1 г, 87%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 1-(4-бромметил-2,3-дифторбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (2,1 г, 5,66 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли пиразин-2-ол (543 мг, 5,66 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (2,34 г, 17 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и гасили насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (DCM/MeOH = 20/1) с получением сложного метилового эфира 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (850 мг, 40%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (840 мг, 2,16 ммоль, 1,0 экв.) в THF (18 мл)/H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (100 мг, 2,38 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток (800 мг, 99%) в виде белого твердого вещества использовали напрямую без дополнительной очистки.

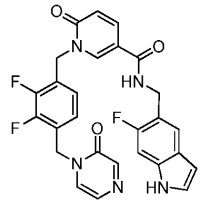


В раствор 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (50 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (98 мг, 0,257 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,12 мл, 0,856 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1) с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (62 мг, 52%) в виде белого твердого вещества.

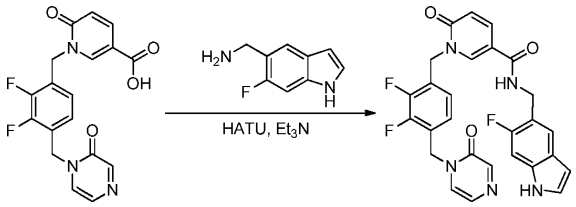
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 554.1, найдено: 554.1.

^1H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.42 (д, 1H), 8.07 (д, 1H), 8.00 (дд, 1H), 7.62 (д, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.42 (д, 1H), 7.27 (с, 1H), 7.14 (д, 1H), 7.15-7.06 (м, 2H), 6.57 (д, 1H), 5.30 (с, 2H), 5.22 (с, 2H), 4.69 (с, 2H).

Пример 140. Получение 1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((6-фтор-1 H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

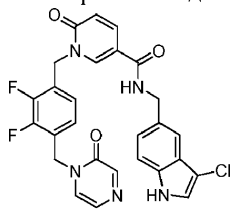


В раствор 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) и C-(6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (50 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (98 мг, 0,257 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,12 мл, 0,856 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1) с получением 1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (25 мг, 23%) в виде белого твердого вещества.

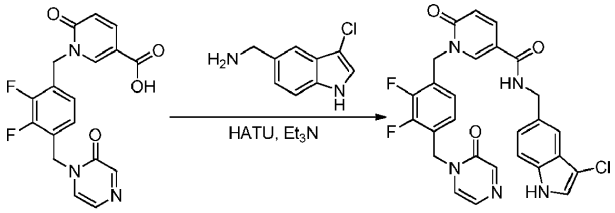
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 520.1.1, найдено: 520.1.

^1H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.40 (д, 1H), 8.07 (д, 1H), 8.00 (дд, 1H), 7.62 (д, 1H), 7.54 (д, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.23 (д, 1H), 7.16-7.06 (м, 3H), 6.56 (д, 1H), 6.43 (д, 1H), 5.30 (с, 2H), 5.22 (с, 2H), 4.66 (с, 2H).

Пример 141. Получение N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2 H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

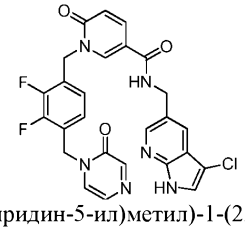


В раствор 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,268 ммоль, 1,0 экв.) и C-(3-хлор-1H-индол-5-ил)метиламина (70 мг, 0,322 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (123 мг, 0,322 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,11 мл, 0,804 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1) с получением N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (60 мг, 42%) в виде грязно-белого твердого вещества.

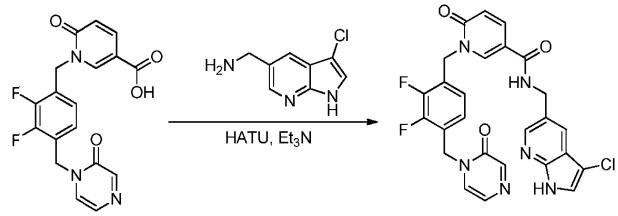
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 536.1, найдено: 536.1.

^1H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.36 (д, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.95 (дд, 1H), 7.57 (д, 1H), 7.48 (с, 1H), 7.37 (д, 1H), 7.32 (д, 1H), 7.22 (с, 1H), 7.17 (д, 1H), 7.12-7.02 (м, 2H), 6.52 (д, 1H), 5.26 (с, 2H), 5.18 (с, 2H), 4.61 (с, 2H).

Пример 142. Получение N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

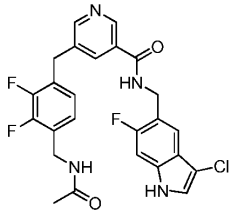


В раствор 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,268 ммоль, 1,0 экв.) и C-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метиламина (72 мг, 0,322 ммоль, 1,2 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (123 мг, 0,322 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,11 мл, 0,804 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1) с получением N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (48 мг, 34%) в виде грязно-белого твердого вещества.

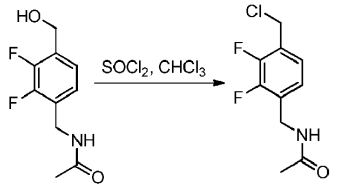
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 537.1, найдено: 537.1.

^1H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.41 (д, 1H), 8.32 (д, 1H), 8.06 (д, 1H), 8.00 (д, 1H), 7.97 (дд, 1H), 7.61 (д, 1H), 7.44 (с, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.16-7.06 (м, 2H), 6.56 (д, 1H), 5.30 (с, 2H), 5.22 (с, 2H), 4.68 (с, 2H).

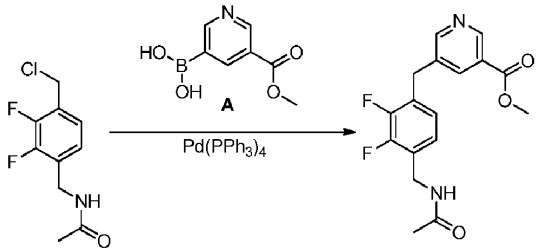
Пример 143. Получение 5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



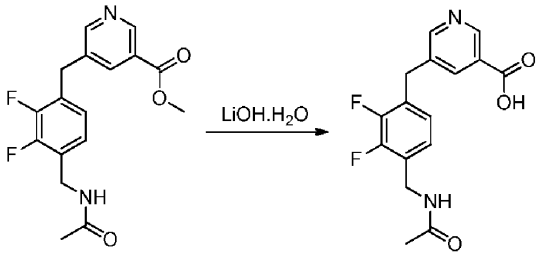
5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1 H-индол-5-ил)метил)никотинамид



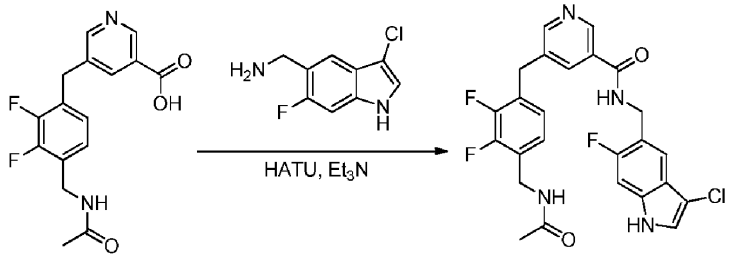
В раствор N-(2,3-дифтор-4-гидроксиметил-бензил)ацетамида (500 мг, 2,326 ммоль, 1 экв.) в $CHCl_3$ (15 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,21 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и остаток использовали напрямую на следующей стадии.



В раствор указанного выше соединения и бороновой кислоты A (524 мг, 2,894 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (16 мл) и воде (4 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ и Na_2CO_3 (740 мг, 6,98 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разбавляли водой и экстрагировали EA. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 2/1) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты (640 мг, 88%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 5-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты (640 мг, 1,94 ммоль, 1,0 экв.) в THF (18 мл)/H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (90 мг, 2,14 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и смесь подкисляли до pH 5 1н. раствором HCl. Смесь экстрагировали DCM и объединенные экстракты концентрировали в вакууме. Остаток (420 мг, выход 67%) в виде желтого твердого вещества использовали напрямую без дополнительной очистки.



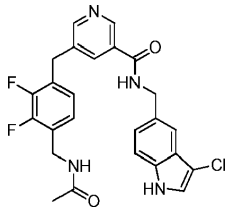
В раствор 5-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты (68 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (50 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) до-

бавляли HATU (98 мг, 0,257 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,12 мл, 0,856 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1) с получением 5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида (52 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

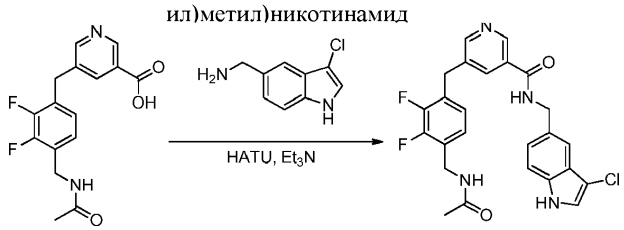
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501.1, найдено: 501.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.87 (д, 1H), 8.60 (д, 1H), 8.12 (с, 1H), 7.54 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.14 (д, 1H), 7.11-7.06 (м, 2H), 4.72 (с, 2H), 4.41 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 1.96 (с, 3H).

Пример 144. Получение 5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-индол- 5-ил)метил)никотинамид

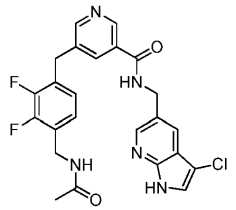


В раствор 5-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты (68 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) и C-(3-хлор-1H-индол-5-ил)метиламина (50 мг, 0,214 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (98 мг, 0,257 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,12 мл, 0,856 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1) с получением 5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида (60 мг, 55%) в виде белого твердого вещества.

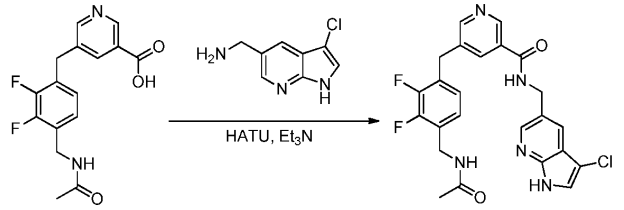
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 483.1, найдено: 483.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.86 (д, 1H), 8.56 (д, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.35 (д, 1H), 7.24 (с, 1H), 7.20 (дд, 1H), 7.09-7.00 (м, 2H), 4.66 (с, 2H), 4.39 (с, 2H), 4.06 (с, 2H), 1.97 (с, 3H).

Пример 145. Получение 5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)никотинамида



5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)никотинамид



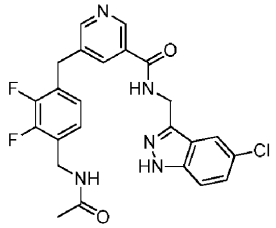
В раствор 5-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты (70 мг, 0,219 ммоль, 1,0 экв.) и C-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метиламина (48 мг, 0,219 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (100 мг, 0,263 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,12 мл, 0,876 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1) с получением

5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-никотинамида (66 мг, 63%) в виде белого твердого вещества.

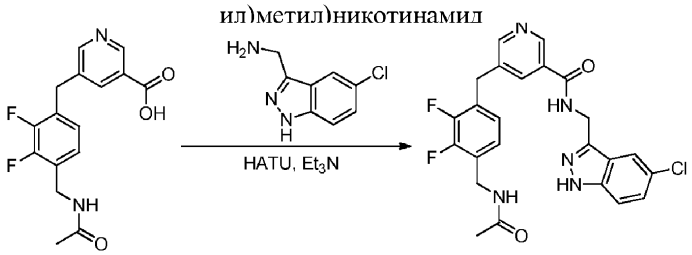
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484.1, найдено: 484.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.88 (д, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.34 (д, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.01 (д, 1H), 7.44 (с, 1H), 7.13-7.05 (м, 2H), 4.72 (с, 2H), 4.41 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 1.96 (с, 3H).

Пример 146. Получение 5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида



5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((5-хлор-1H-индазол- 3-ил)метил)никотинамид

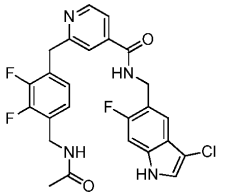


В раствор 5-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты (70 мг, 0,219 ммоль, 1,0 экв.) и C-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)метиламина (56 мг, 0,219 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (100 мг, 0,263 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,15 мл, 1,1 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1) с получением 5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)никотинамида (65 мг, 61%) в виде белого твердого вещества.

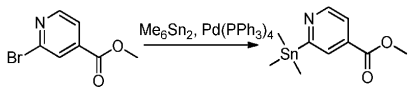
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484.1, найдено: 484.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.08 (с, 1H), 9.31 (с, 1H), 8.90 (с, 1H), 8.65 (с, 1H), 8.34 (с, 1H), 8.04 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.34 (д, 1H), 7.16-7.05 (м, 2H), 4.78 (с, 2H), 4.26 (с, 2H), 4.09 (д, 2H), 1.84 (с, 3H).

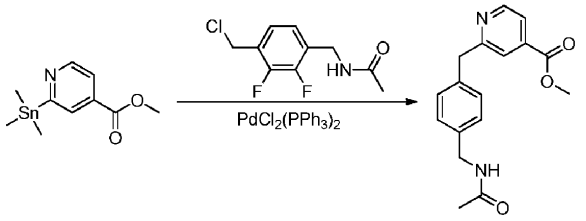
Пример 147. Получение 2-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиридин-4-карбоксамида



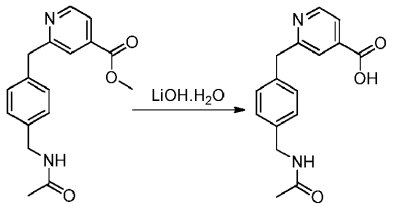
2-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиридин-4-карбоксамид



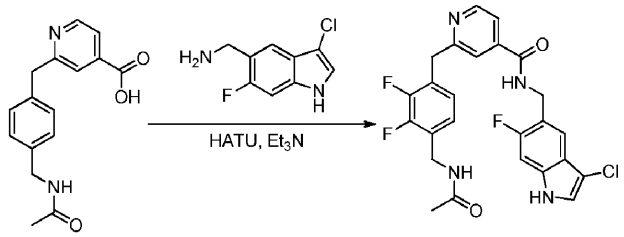
Раствор сложного метилового эфира 2-бром-изоникотиновой кислоты (1,2 г, 5,58 ммоль, 1 экв.), Me_6Sn_2 (1,4 мл, 6,70 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (324 мг, 0,28 ммоль, 0,05 экв.) в толуоле (28 мл) нагревали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали через слой целита. Фильтрат концентрировали и остаток использовали нарямую.



В раствор сложного метилового эфира 2-триметилстаннанилизоникотиновой кислоты (290 мг, 0,97 ммоль, 1,5 экв.) и N-(4-хлорметил-2,3-дифторбензил)ацетамида (150 мг, 0,64 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (23 мг, 0,032 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1) с получением сложного метилового эфира 2-[4-(ацетиламинометил)бензил]изоникотиновой кислоты (100 мг, 47%) в виде грязно-белого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 2-[4-(ацетиламинометил)бензил]изоникотиновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл)/H_2O (1 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (14 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки.

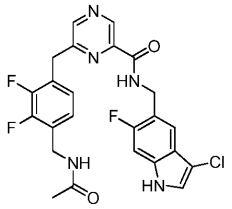


В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (60 мг, 0,27 ммоль, 0,9 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (137 мг, 0,36 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,17 мл, 1,2 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1) с получением 2-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-пиридин-4-карбоксамида (65 мг, выход 43% для 2 стадий) в виде грязно-белого твердого вещества.

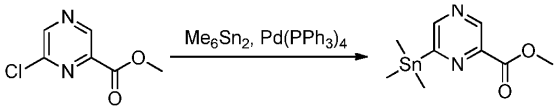
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501.1, найдено: 501.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.34 (д, 1H), 7.45 (с, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.29 (д, 1H), 7.01 (с, 1H), 6.90 (д, 1H), 6.85- 6.76 (м, 2H), 4.47 (с, 2H), 4.17 (с, 2H), 4.00 (с, 2H), 1.75 (с, 3H).

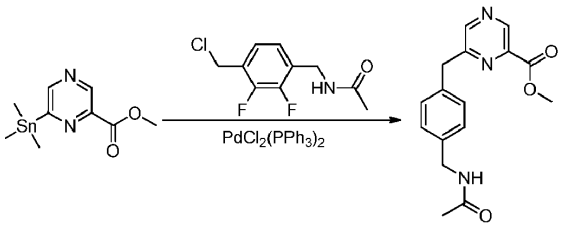
Пример 148. Получение 6-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиразин-2-карбоксамида



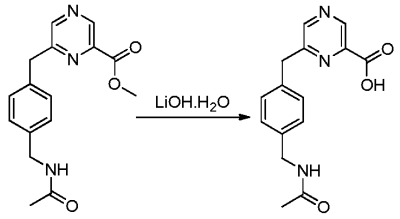
6-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиразин-2-карбоксамид



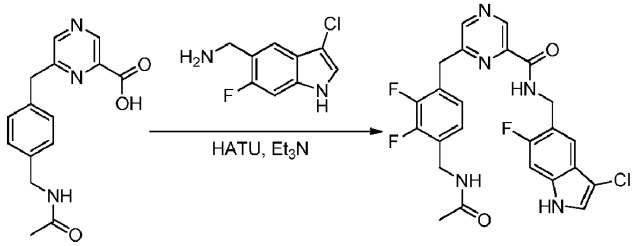
Раствор сложного метилового эфира 6-хлор-пиразин-2-карбоновой кислоты (690 мг, 4,0 ммоль, 1 экв.), Me_6Sn_2 (1,0 мл, 4,82 ммоль, 1,2 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (231 мг, 0,20 ммоль, 0,05 экв.) в толуоле (20 мл) нагревали при 80°C в течение 12 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/5) с получением сложного метилового эфира 6-триметилстаннанил-пиразин-2-карбоновой кислоты (360 мг, 30%) в виде желтого масла.



В раствор сложного метилового эфира 6-триметилстаннанил-пиразин-2-карбоновой кислоты (264 мг, 0,88 ммоль, 1,2 экв.) и N-(4-хлорметил-2,3-дифтобензил)ацетамида (170 мг, 0,73 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли $PdCl_2(PPh_3)_2$ (26 мг, 0,036 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1) с получением сложного метилового эфира 6-[4-(ацетиламинометил)бензил]пиразин-2-карбоновой кислоты (132 мг, 52%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 6-[4-(ацетиламинометил)бензил]пиразин-2-карбоновой кислоты (100 мг, 0,336 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл)/H_2O (1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (16 мг, 0,369 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки.

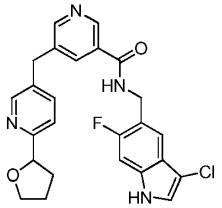


В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (46 мг, 0,194 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (153 мг, 0,403 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,19 мл, 1,344 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1) с получением 6-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиразин-2-карбоксамида (70 мг, выход 64% для 2 стадий) в виде белого твердого вещества.

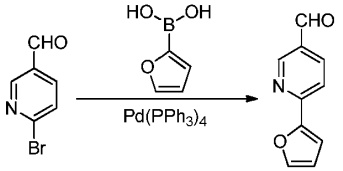
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 502.1, найдено: 502.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.13-9.11 (м, 1H), 9.06 (с, 1H), 8.79 (с, 1H), 8.36-8.32 (м, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.22 (д, 1H), 7.20-7.04 (м, 2H), 4.63 (д, 2H), 4.30 (с, 2H), 4.26 (д, 2H), 1.84 (с, 3H).

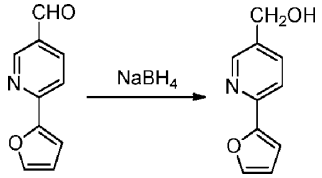
Пример 149. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида



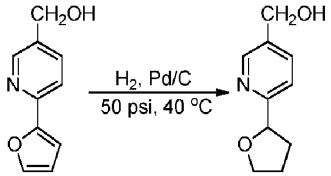
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6- (тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид



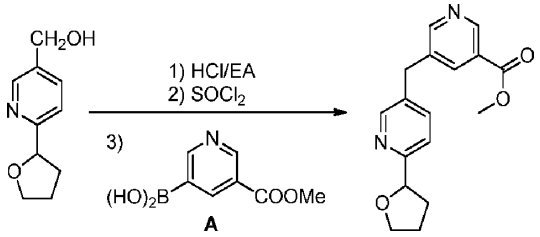
В раствор 6-бромпиридин-3-карбальдегида (5,58 г, 30 ммоль, 1 экв.) и фуран-2-бороновой кислоты (3,36 г, 30 ммоль, 1 экв.) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1,73 г, 1,5 ммоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (9,54 г, 90 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/5) с получением 6-фуран-2-ил-пиридин-3-карбальдегида (4,50 г, 86%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор 6-фуран-2-ил-пиридин-3-карбальдегида (2,2 г, 11,56 ммоль, 1 экв.) в MeOH (20 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (1,0 г, 26,59 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl. Объединенную смесь концентрировали для удаления MeOH и полученный водный раствор экстрагировали DCM, сушили и концентрировали с получением (6-фуран-2-ил-пиридин-3-ил)метанола (1,87 г, 93%).

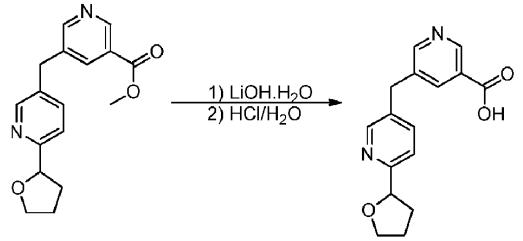


В раствор (6-фуран-2-ил-пиридин-3-ил)метанола (800 мг, 4,57 ммоль, 1 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли 10% Pd/C (200 мг). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 ч в присутствии H_2. Pd/C удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/1) с получением [6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил]метанола (540 мг, 66%) в виде бесцветного масла.

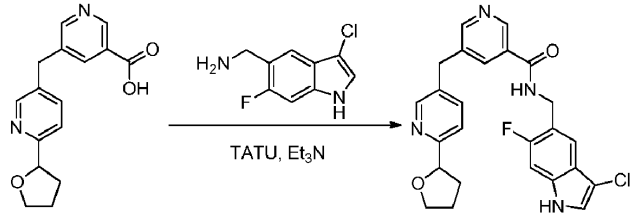


В раствор [6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил] метанола (500 мг, 2,79 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и избыточный реагент удаляли путем выпаривания Остаток обрабатывали $SOCl_2$ (7 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыточный реагент удаляли в вакууме. В раствор указанного выше остатка и бороновой кислоты A (2,8 ммоль, 1 экв.) в диоксане (14 мл) и воде (3,5 мл) добавляли Na_2CO_3 (1,2 г, 11,2 ммоль, 4 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (162 мг, 0,14 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и во-

дой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/15) с получением сложного метилового эфира 5-[6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (690 мг, 83%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 5-[6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (100 мг, 0,194 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл)/H_2O (1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (9 мг, 0,213 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки.

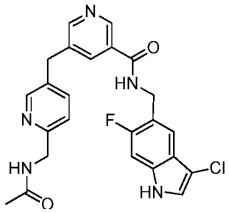


В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (46 мг, 0,194 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (89 мг, 0,233 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,11 мл, 0,776 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1) с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида (40 мг, выход 41% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

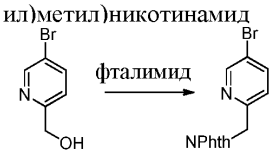
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 465.1, найдено: 465.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.74 (д, 1H), 8.48 (д, 1H), 8.28 (д, 1H), 7.98 (т, 1H), 7.55 (дд, 1H), 7.39 (д, 1H), 7.30 (д, 1H), 7.11 (с, 1H), 7.00 (д, 1H), 4.81-4.77 (м, 1H), 4.57 (с, 2H), 3.98 (с, 2H), 3.98-3.93 (м, 1H), 3.84-3.78 (м, 1H), 2.30-2.21 (м, 1H), 1.90-1.82 (м, 2H), 1.77-1.70 (м, 1H).

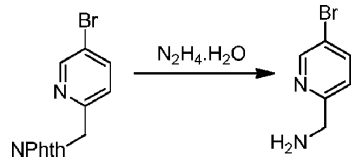
Пример 150. Получение 5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



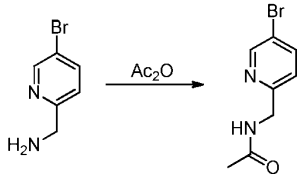
5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



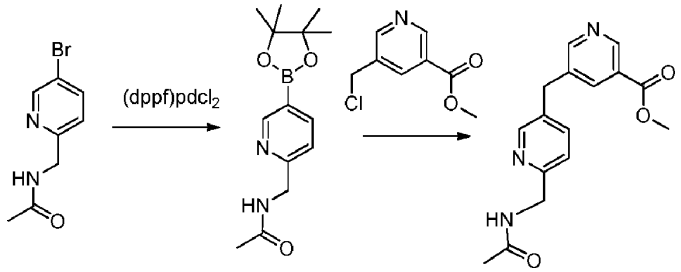
В раствор (5-бромпиридин-2-ил)метанола (5 г, 26,6 ммоль, 1,0 экв.), Ph_3P (8,38 г, 32,0 ммоль, 1,2 экв.), фталимида (4,69 г, 32,0 ммоль, 1,2 экв.) в безводном THF в атмосфере азота добавляли DIAD (6,46 г, 32,0 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и избыточный реагент удаляли в вакууме. Смесь экстрагировали EA и очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE) с получением 2-(5-бромпиридин-2-илметил)изоиндол-1,3-диона (8 г, 95%) в виде белого твердого вещества.



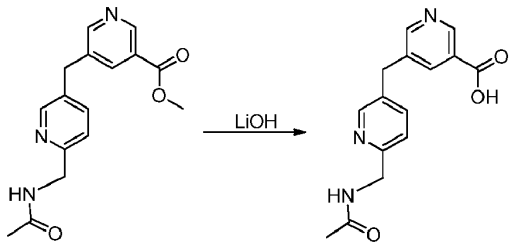
В раствор 2-(5-бромпиридин-2-илметил)изоиндол-1,3-диона (8 г, 25 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (50 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (8 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 ч. Осадок удаляли путем фильтрации. Фильтрат концентрировали и остаток очищали флэш-колоночной хроматографией на силикагеле (PE) с получением C-(5-бромпиридин-2-ил)метиламина (4,7 г, 99%) в виде оранжевого твердого вещества.



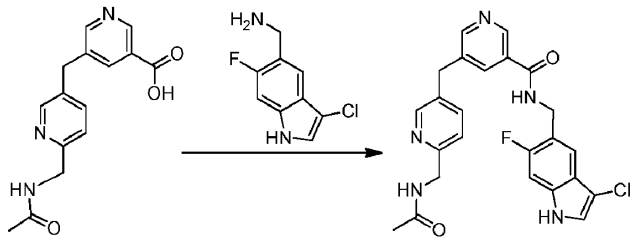
В раствор C-(5-бромпиридин-2-ил)метиламина (4,7 г, 25 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) добавляли Ac_2O (5,13 г, 50 ммоль, 2 экв.) с последующим Et_3N (5,13 г, 50 ммоль, 2 экв.) при 0°C в атмосфере азота. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь заливали в воду и экстрагировали EA. Органический раствор сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA) с получением N-(5-бромпиридин-2-илметил)-ацетамида (5,29 г, 91,8%) в виде белого твердого вещества.



В раствор N-(5-бромпиридин-2-илметил)ацетамида (0,5 г, 2,2 ммоль, 1 экв.) и $B_2(Pin)_2$ (0,67 г, 2,6 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (25 мл) добавляли KOAc (0,65 г, 6,6 ммоль, 3 экв.) и $(dppf)PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (90 мг, 0,11 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в атмосфере азота в течение 12 ч и охлаждали с получением N-[5-(4,4,5,5N-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-илметил]ацетамида в виде сырого соединения. В раствор N-[5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-илметил]ацетамида и сложного метилового эфира 5-хлорметил-никотиновой кислоты (0,487 г, 2,2 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли Na_2CO_3 (0,7 г, 6,6 ммоль, 3 экв.) и $(dppf)PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (90 мг, 0,11 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1) с получением сложного метилового эфира 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (0,59 г, 91%) в виде желтого масла.



В раствор сложного метилового эфира 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (2,37 г, 7,9 ммоль, 1 экв.) в THF (90 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH (0,366 г, 8,7 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч and подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки.

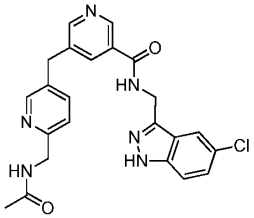


В раствор 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (60 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (50 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) в DMF (4 мл) добавляли HATU (88 мг, 0,231 ммоль, 1,1 экв.) и Et_3N (0,1 мл, 0,84 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1) с получением 5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида (10 мг, 10%) в виде грязно-белого твердого вещества.

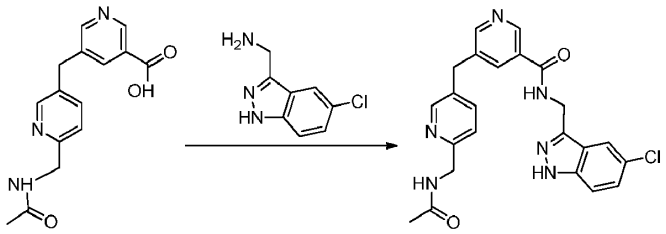
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 466.1, найдено: 466.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.1(с, 1 H) 9.3 (т, 1H), 8.9 (с, 1H), 8.6 (с, 1H), 8.5 (с, 1H), 8.36 (т, 1H), 8.1 (с, 1H),7.9 (с, 1H), 7.6 (д, 1H), 7.5 (д, 1H), 7.3 (д, 1H), 7.2 (д, 1H), 4.8 (д, 2H), 4.3 (д, 2H), 4.0 (с, 2H), 1.9 (с, 3H).

Пример 151. Получение 5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамида



5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид

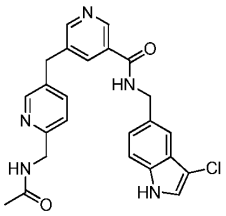


В раствор 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (131 мг, 0,46 моль, 1 экв.) и C-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)метиламина (100 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) в DMF (4 мл) добавляли HOBT (75 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (106 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,186 г, 1,84 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1) с получением 5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-никотинамида (16 мг, 8%) в виде грязно-белого твердого вещества.

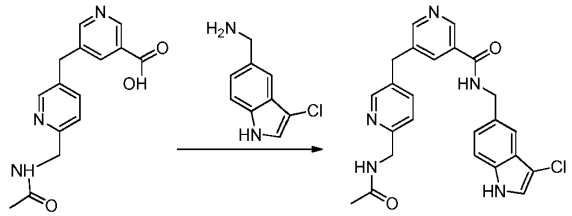
LRMS (M+H+) m/z: вычислено: 449.1, найдено: 449.1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.8 (д, 1H), 8.6 (д, 1H), 8.4 (д, 1H), 8.2 (с, 1H), 7.9 (т, 1H), 7.6 (с, 1H), 7.45 (м, 1H), 7.36-7.34 (д, 1H), 7.25-7.2 (м, 2H), 4.75-4.74 (д, 2H), 4.52-4.51 (д, 2H), 4.02 (с, 1H), 2.06 (с, 3H).

Пример 152. Получение 5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

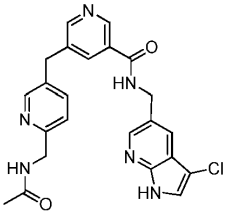


В раствор 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметила] (131 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) и C-(3-хлор-1H-индол-5-ил)метиламина (100 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) в DMF (4 мл) добавляли HOBT (75 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (106 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,186 г, 1,84 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1) с получением 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметил]-N-(3-хлор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (52 мг, выход 25%) в виде грязно-белого твердого вещества.

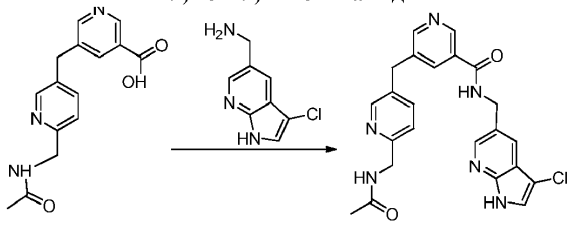
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 448.1, найдено: 448.1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.8 (д, 1H), 8.6 (д, 1H), 8.4 (д, 1H), 8.2 (с, 1H), 7.9 (т, 1H), 7.6 (с, 1H), 7.45 (м, 1H), 7.36-7.34 (д, 1H), 7.25-7.24 (м, 2H), 4.75-4.74 (м, 2H), 4.52-4.51 (м, 2H), 4.02 (с, 1H), 2.06 (с, 3H).

Пример 153. Получение 5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)никотинамида



5-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)никотинамид

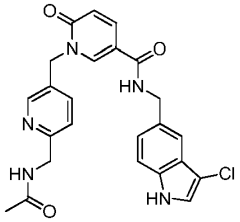


В раствор 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметила] (131 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) и C-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метиламина (100 мг, 0,46 ммоль, 1 экв.) в DMF (4 мл) добавляли HOBT (75 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (106 мг, 0,552 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,186 г, 1,84 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1) с получением 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметил]-N-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илметил)никотинамида (42 мг, 20%) в виде грязно-белого твердого вещества.

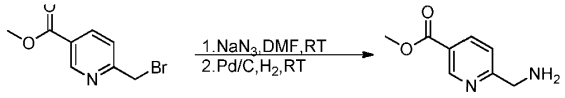
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 449.1, найдено: 449.1.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11.9 (с, 1H), 9.2 (т, 1H), 8.9 (д, 1H), 8.7 (д, 1H), 8.5 (с, 1H), 8.4 (т, 1H), 8.3 (д, 1H), 8.1 (с, 1H), 7.9 (с, 1H), 7.67 (д, 1H), 7.65-7.62 (м, 1H), 7.21 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.29 (д, 2H), 4.0 (с, 2H), 1.9 (с, 3H).

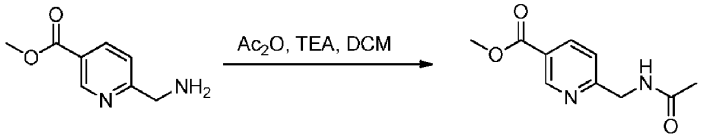
Пример 154. Получение 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



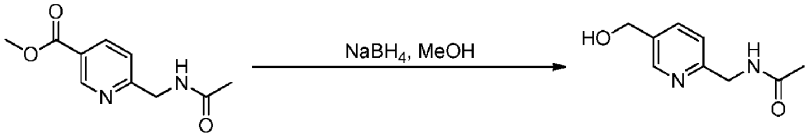
1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол- 5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



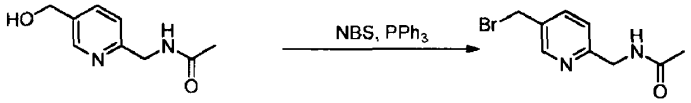
В раствор метил 6-(бромметил)никотината (9,0 г, 39,12 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (60 мл) добавляли NaN_3 (3,8 г, 58,68 ммоль, 1,5 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. В реакционную смесь добавляли воду и экстрагировали DCM, и органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и добавляли 10% Pd/C (500 мг). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм.). Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 10/1) с получением метил 6-(аминометил)никотината (3,0 г, 46%) в виде коричневого твердого вещества.



В раствор метил 6-(аминометил)никотината (3,0 г, 18,05 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (30 мл) добавляли TEA (3,7 г, 36,11 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и затем по каплям добавляли Ac_2O (3,7 г, 36,11 ммоль, 2,0 экв.) в течение 5 мин. Полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч, и реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 20/1) с получением метил 6-(ацетамидометил)никотината (3,6 г, 95%) в виде желтого твердого вещества.

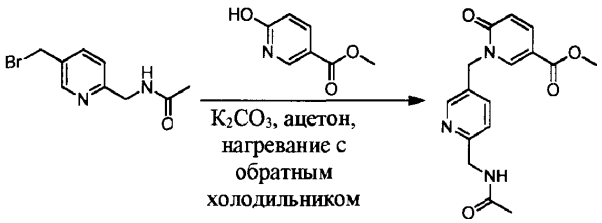


В раствор метил 6-(ацетамидометил)никотината (3,6 г, 17,29 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли $NaBH_4$ (1,3 г, 34,58 ммоль, 2,0 экв.) при 0°C и затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали на колонке (DCM/MeOH = 10/1) с получением N-((5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)ацетамида (2,2 г, 71%) в виде желтого твердого вещества.

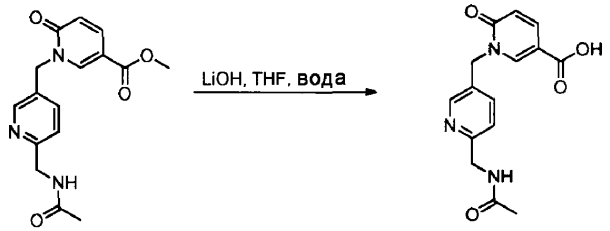


В перемешанный раствор N-((5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)метил)ацетамида (2,2 г, 12,21 моль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли PPh_3 (4,8 г, 18,31 ммоль, 1,5 экв.) с последующим NBS (2,6 г, 14,65 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C в атмосфере N_2. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили водой (100 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 15/1) с получением N-((5-(бромметил)пиридин-2-ил)метил)ацетамида (1,7 г, 57%) в виде розового твердого вещества.

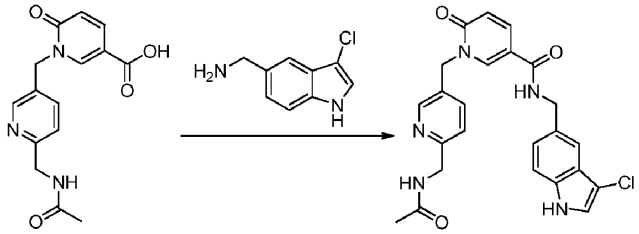
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 242, 244, найдено: 243, 245 $[M+H]^+$.



В раствор метил 6-гидроксиникотината (0,63 г, 4,11 ммоль, 1,0 экв.) в ацетоне (50 мл) добавляли K_2CO_3 (1,1 г, 8,22 ммоль, 2,0 экв.) с последующим N-((5-(бромметил)пиридин-2-ил)метил)ацетамидом (1,0 г, 4,11 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь нагревали до появления конденсата и перемешивание продолжали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 15/1) с получением метил 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,1 г, 85%) в виде розового твердого вещества.



В раствор метил 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (1,0 г, 3,17 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF/вода (5 мл/5 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (0,2 г, 4,76 ммоль, 1,5 экв.). Перемешивание полученной смесь продолжали в течение 2 ч. Анализ LRMS показал полное расходование SM и органический растворитель удаляли. Реакционную смесь подкисляли до pH 5 с помощью HCl (1н.), и затем смесь концентрировали с получением сырой 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,4 г) в виде розового твердого вещества, которое использовали напрямую без дополнительной очистки.

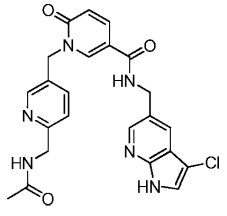


В раствор 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (140 мг, сырое вещество) в DMSO (10 мл) добавляли (3-хлор-1H-индол-5-ил)метанамина гидрохлорид (72 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (76 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (54 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (100 мг, 0,99 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 10/1) с получением 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (25 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

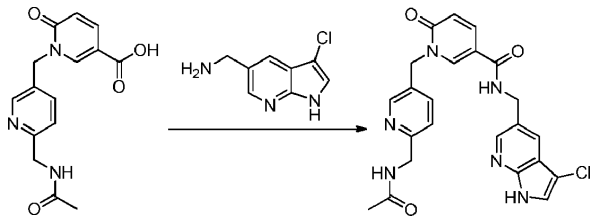
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 464.1 найдено: 464.1 $[M+H]^+$.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.86 (с, 3H), 4.29 (д, 2H), 4.52 (д, 2H), 5.16 (с, 2H), 6.45 (д, 1H), 7.14 (д, 1H), 7.25(д, 1H), 7.36 (д, 1H), 7.41 (с, 1H), 7.49 (д, 1H), 7.70 (д, 1H), 7.92 (д, 1H), 8.39 (т, 1H), 8.53 (д, 1H), 8.80 (т, 1H), 11.32 (с, 1H).

Пример 155. Получение 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

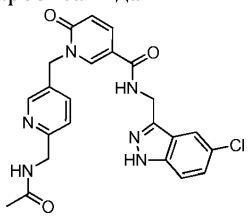


В раствор 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (140 мг, сырое вещество) в DMSO (10 мл) добавляли (3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамина гидрохлорид (72 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (76 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (54 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (100 мг, 0,99 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 10/1) с получением 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (32 мг, 8%) в виде белого твердого вещества.

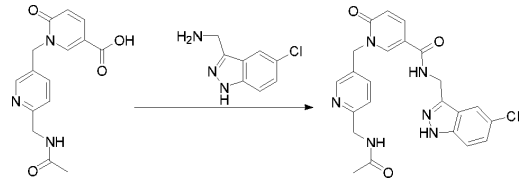
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 465.1, найдено: 465.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.86 (с, 3H), 4.29 (д, 2H), 4.54 (д, 2H), 5.15 (с, 2H), 6.44 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.67-7.70 (м, 2H), 7.86-7.92 (м, 2H), 8.29(д, 1H), 8.40 (т, 1H), 8.54 (д, 1H), 8.85 (т, 1H), 11.95 (с, 1H).

Примера 156. Получение 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

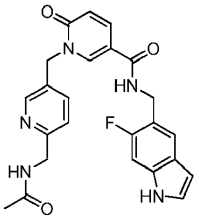


В раствор 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (140 мг, сырое вещество) в DMSO (10 мл) добавляли (5-хлор-1H-индазол-3-ил)метанамина гидрохлорид (72 мг, 0,33 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (76 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (54 мг, 0,40 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (100 мг, 0,99 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали, концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 10/1) с получением 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (12 мг, 8%) в виде белого твердого вещества.

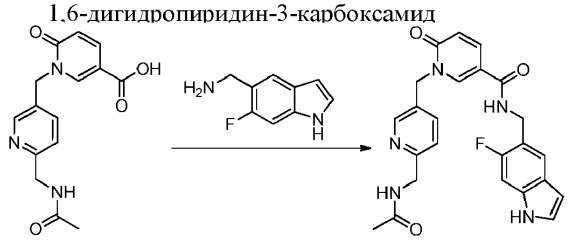
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 465.1, найдено: 465.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.86 (с, 3H), 4.28 (д, 2H), 4.74 (д, 2H), 5.15 (с, 2H), 6.44 (д, 2H), 7.24 (д, 1H), 7.34 (д, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.90-7.93 (м, 2H), 8.42 (т, 1H), 8.52 (д, 1H), 8.57 (д, 1H), 8.92 (т, 1H),13.09 (с, 1H).

Пример 157. Получение 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

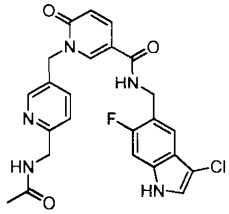


В раствор 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (300 мг, сырое вещество) в DMSO (20 мл) добавляли (6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамин (164 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (228 мг, 1,20 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (162 мг, 1,2 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (304 мг, 3,00 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь очищали препаративной HPLC с получением 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (150 мг, 34%) в виде белого твердого вещества.

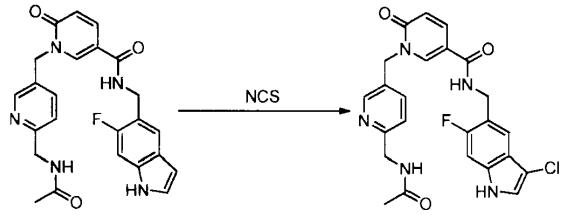
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 448.1, найдено: 448.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.86 (с, 3H), 4.30 (д, 2H), 4.52 (д, 2H), 5.16 (с, 2H), 6.40-6.46 (м, 2H), 7.16 (д, 1H), 7.25(д, 1H), 7.31 (д, 1H), 7.49 (д, 1H), 7.70 (д, 1H), 7.93(д, 1H), 8.41 (т, 1H), 8.53-8.57 (м, 2H), 8.71 (т, 1H), 11.10 (с, 1H).

Пример 158. Получение 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6- фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6- фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

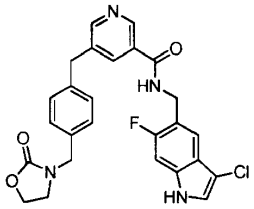


В раствор 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (100 мг, сырое вещество) в DCM (20 мл) добавляли NCS (164 мг, 1,00 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Анализ LRMS расходование SM. Реакционную смесь очищали препаративной HPLC с получением 1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (12 мг, 15%) в виде белого твердого вещества.

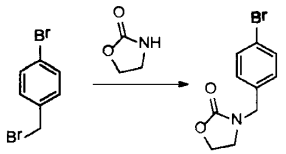
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 482.1, найдено: 482.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.86 (с, 3H), 4.29 (д, 2H), 4.54 (д, 2H), 5.15 (с, 2H), 6.45 (д, 1H), 7.20-7.26 (м, 2H), 7.44 (д, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.92 (д, 1H), 8.40 (т, 1H), 8.52 (д, 1H), 8.56 (д, 1H), 8.76 (т, 1H), 11.39 (т, 1H).

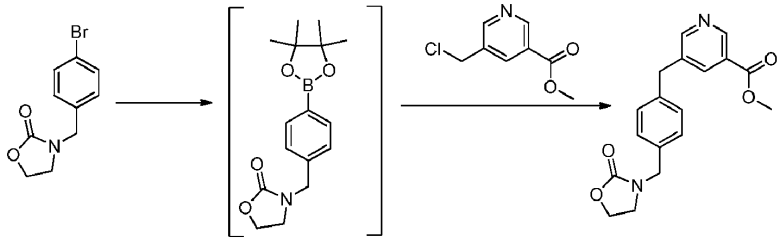
Пример 159. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамида



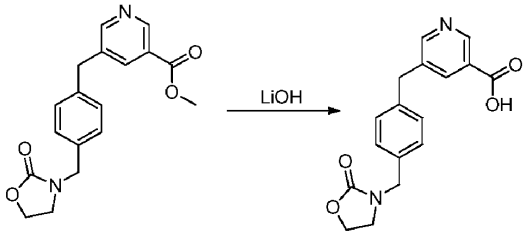
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2- оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамид



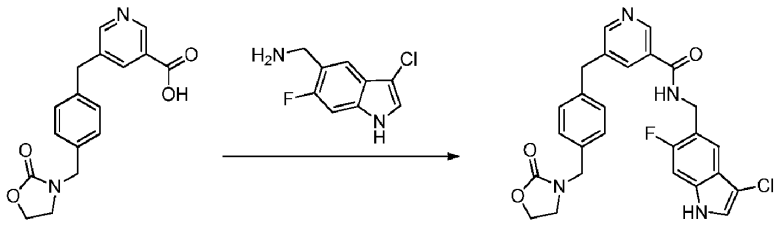
В смесь оксазолидин-2-она (1,0 г, 11,48 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (30 мл) добавляли NaH (60%, 2,3 г, 57,40 ммоль, 5 экв.) при 0°C. Полученную смесь продолжали перемешивать в течение 30 мин. Добавляли раствор 1-бром-4-(бромметил)бензола (2,9 г, 11,48 ммоль, 1 экв.) в DMF (10 мл) и затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 1 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM, и органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE/EA = 3/1) с получением 3-(4-бромбензил)оксазолидин-2-она (2,2 г, 76%) в виде белого твердого вещества.



Смесь 3-(4-бромбензил)оксазолидин-2-она (1,0 г, 3,91 ммоль, 1,0 экв.), $(Pin)_2B_2$ (1,2 г, 4,69 ммоль, 1,2 экв.), $PdCl_2(dppf)\cdot DCM$ (160 мг, 0,20 ммоль, 0,05 экв.), KOAc (1,1 г, 11,73 ммоль, 3,0 экв.) в диоксане (50 мл) нагревали до 100°C и перемешивание продолжали в течение 2 ч в атмосфере N_2. И затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Затем добавляли метил 5-(хлорметил)никотинат (726 мг, 3,91 ммоль, 1,0 экв.), Na_2CO_3 (1,2 г, 11,73 ммоль, 3,0 экв.), $PdCl_2(dppf)\cdot DCM$ (160 мг, 0,20 ммоль, 0,05 экв.) и воду (5 мл). Полученную смесь нагревали до 100°C и перемешивание продолжали в течение 2 ч в атмосфере N_2. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 30/1) с получением метил 5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотината (1,0 г, 77%) в виде белого твердого вещества.



В раствор метил 5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотината (1,0 г, 3,06 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF/вода (10 мл/10 мл) добавляли $LiOH\cdot H_2O$ (193 мг, 4,60 ммоль, 1,5 экв.) и затем реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением сырого продукта 5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (1,2 г) в виде коричневого твердого вещества.

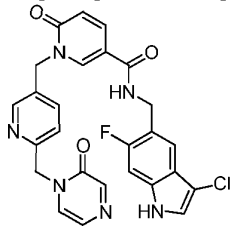


В раствор 5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотиновой кислоты (100 мг, сырое вещество) в DMSO (10 мл) добавляли (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метанамина гидрохлорид (75 мг, 0,32 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (74 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (52 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (97 мг, 0,96 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Анализ LRMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 10/1) с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамида (25 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

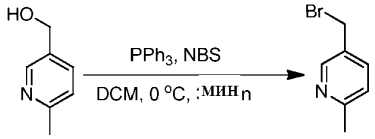
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 493.1, найдено: 493.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 3.38 (т, 2H), 4.03 (с, 2H), 4.23 (т, 2H), 4.29 (с, 4H), 4.58 (д, 2H), 7.20-7.29 (м, 5H), 7.45 (д, 1H), 7.50 (с, 1H), 8.08 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 8.89 (с, 1H), 9.15 (т, 1H), 11.38 (с, 1H).

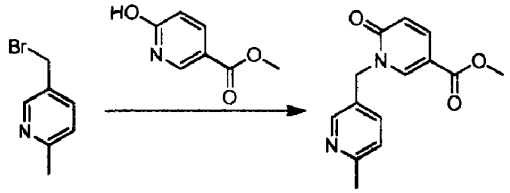
Пример 160. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



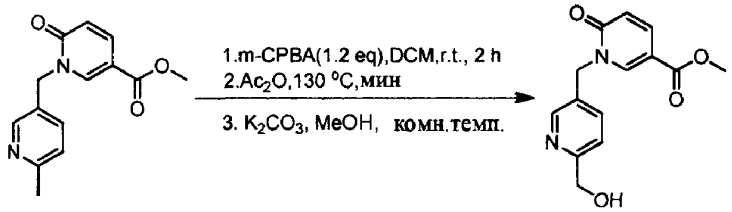
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



В смесь (6-метилпиридин-3-ил)метанола (11,0 г, 89,32 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (250 мл) добавляли PPh_3 (35,1 г, 133,98 ммоль, 1,5 экв.) при 0°C с последующим NBS (17,5 г, 98,25 ммоль, 1,1 экв.). Полученную смесь продолжали перемешивать в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали до 50 мл. Сырой 5-бромметил-2-метилпиридин использовали напрямую на следующей стадии без дополнительной очистки.

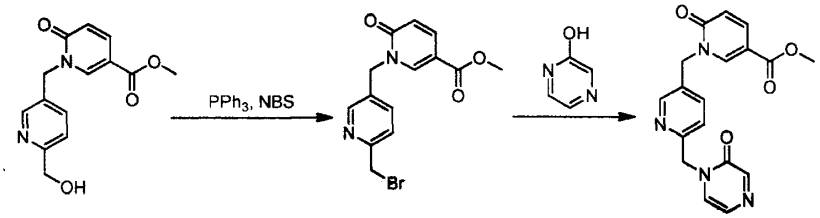


В раствор сложного метилового эфира 6-гидрокси-никотиновой кислоты (13,6 г, 89,32 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (150 мл) добавляли K_2CO_3 (24,7 г, 178,64 ммоль, 2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин и затем добавляли сырой 5-бромметил-2-метилпиридин. Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (300 мл) и смесь экстрагировали DCM. Органическую фазу промывали солевым раствором и водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали на колонке (EA) с получением сложного метилового эфира 1-(6-метилпиридин-3-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (10 г, 43%) в виде желтого масла.

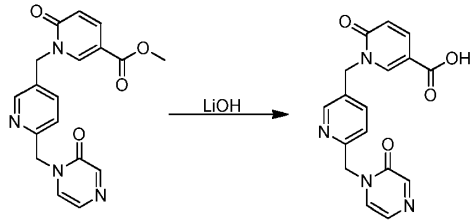


В раствор сложного метилового эфира 1-(6-метилпиридин-3-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (10,0 г, 38,72 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли m-CPBA (8,0 г, 46,46 ммоль, 1,2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. И затем добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в Ac_2O (50 мл) и полученную смесь нагревали до 130°C и перемешивание продолжали в течение 30 мин. Растворитель удаляли в вакууме. Добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ и смесь экстрагировали DCM. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH и добавляли K_2CO_3 (10,7 г, 77,44 ммоль, 2,0 экв), перемешивание продолжали в течение

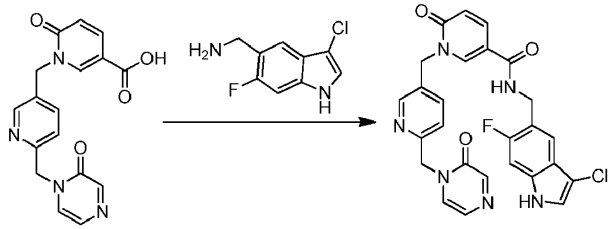
2 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали на колонке (DCM/MeOH = 30/1) с получением сложного метилового эфира 1-(6-гидроксиметилпиридин-3-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,8 г, 19%) в виде белого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 1-(6-гидроксиметилпиридин-3-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 мг, 3,65 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли PPh_3 (1,1 г, 4,38 ммоль, 1,2 экв.) с последующим добавлением порциями NBS (0,65 г, 3,65 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали до 8 мл и суспензию добавляли в раствор пиразин-2-ола (351 мг, 3,65 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (1,5 г, 10,95 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 30/1) с получением сложного метилового эфира 6-оксо-1-[6-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 77%) в виде белого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 6-оксо-1-[6-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 г, 2,84 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF/вода (10 мл/10 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (179 мг, 4,26 ммоль, 1,5 экв.) и затем реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 6-оксо-1-[6-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,2 г) в виде коричневого твердого вещества.

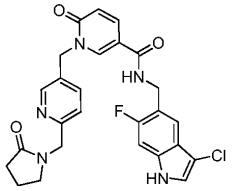


В раствор 6-оксо-1-[6-(2-оксо-2H-пиразин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламин (68 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (67 мг, 0,35 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (47 мг, 0,35 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (88 мг, 0,87 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Анализ LRMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 10/1) с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (25 мг, 17%) в виде белого твердого вещества.

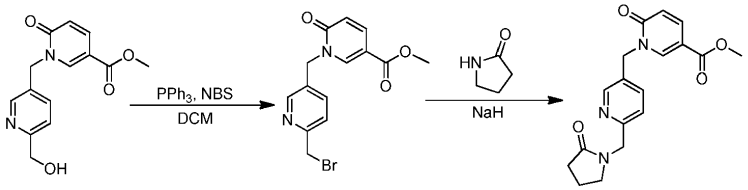
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 519.1, найдено: 519.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 4.53 (д, 2H), 5.15 (с, 4H), 6.44 (д, 1H), 7.21 (д, 1H), 7.31-7.36 (м, 2H), 7.44 (д, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.71-7.74 (м, 2H), 7.92 (д, 1H), 8.00 (с, 1H), 8.50 (с, 1H), 8.55 (с, 1H), 8.75 (т, 1H), 11.39 (с, 1H).

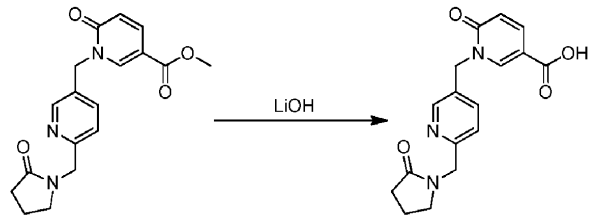
Пример 161. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



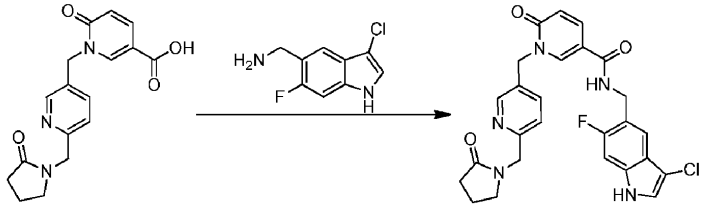
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



В раствор сложного метилового эфира 1-(6-гидроксиметилпиридин-3-илметил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,0 мг, 3,65 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли PPh_3 (1,1 г, 4,38 ммоль, 1,2 экв.) с последующим добавлением порциями NBS (0,65 г, 3,65 ммоль, 1,0 экв.) при 0°C. Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч. Анализ LRMS показал расходование SM. Реакционную смесь концентрировали до 8 мл и остаток очищали на колонке с получением сырого промежуточного соединения бромида. Указанное соединение добавляли в раствор пирролидин-2-она (310 мг, 3,65 ммоль, 1,0 экв.) и NaH (60%, 0,73 г, 10,95 ммоль, 3,0 экв.) в DMF (30 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM/MeOH = 30/1) с получением сложного метилового эфира 6-оксо-1-[6-(2-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 42%) в виде белого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 6-оксо-1-[6-(2-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,5 г, 1,46 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF/вода (5 мл/5мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (92 мг, 2,2 ммоль, 1,5 экв.) и затем реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением сырой 6-оксо-1-[6-(2-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (0,7 г) в виде коричневого твердого вещества.

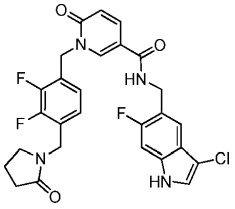


В раствор 6-оксо-1-[6-(2-оксопирролидин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламин (73 мг, 0,31 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (70 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (50 мг, 0,37 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (94 мг, 0,93 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Анализ LCMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (20 мг, 13%) в виде белого твердого вещества.

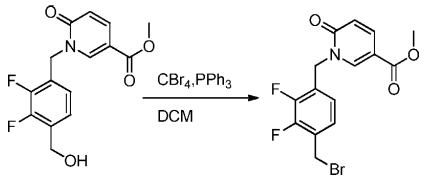
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 508.1, найдено: 508.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 2.07 (м, 2H), 2.46 (т, 2H), 3.43 (т, 2H), 4.57 (с, 2H), 4.68 (с, 2H), 5.26 (с, 2H), 6.58 (д, 1H), 7.14 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.32 (д, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.83 (д, 1H), 8.99(д, 1H), 8.47 (с, 1H), 8.57 (с, 1H).

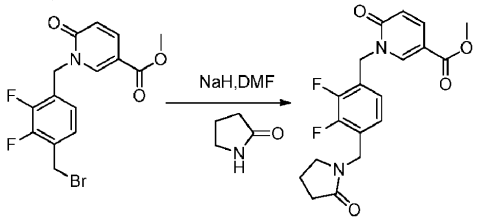
Пример 162. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



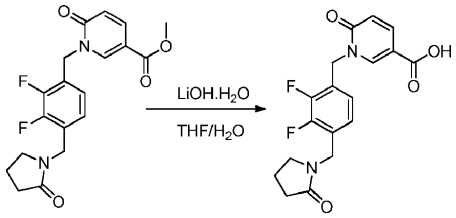
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор- 4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



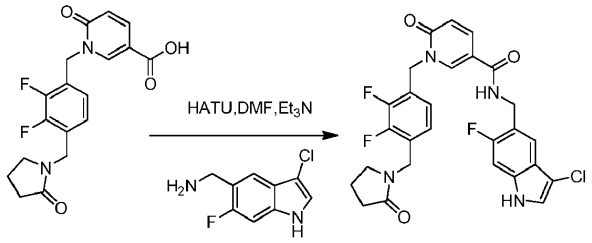
В раствор сложного метилового эфира 1-(2,3-дифтор-4-гидроксиметил-бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (1,2 г, 3,88 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли PPh_3 (1,22 г, 4,66 ммоль, 1,2 экв.) и CBr_4 (1,55 г, 4,66 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1-1/1) с получением сложного метилового эфира 1-(4-бромметил-2,3-дифторбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (400 мг, 29%).



В раствор сложного метилового эфира 1-(4-бромметил-2,3-дифторбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли NaH (30 мг, 1,35 ммоль, 5,0 экв.) и 2-пирролидон (26 мг, 0,3 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1-1/1) с получением сложного метилового эфира 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксопирролидин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (80 мг, 79%).



Смесь сложного метилового эфира 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксопирролидин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) и $LiOH{\cdot}H_2O$ (18 мг, 0,43 ммоль, 2,0 экв.) в THF (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с помощью HCl (1н.) и экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксопирролидин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, колич.).

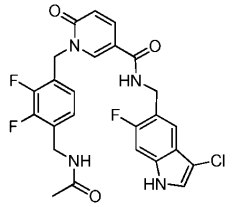


В раствор 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксопирролидин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламин (50 мг, 0,21 ммоль, 1,0 экв.) с последующим HATU (96 мг, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (106 мг, 1,05 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ LCMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением желаемого продукта N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (20 мг) в виде белого твердого вещества.

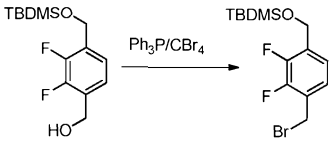
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 543.1, найдено: 543.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): δ 1.89-1.94 (м, 2H), 2.29 (т, 2H), 3.24 (т, 2H), 4.41 (с, 2H), 4.55 (с,1H), 5.16 (с, 2H), 6.44 (д, 1H), 6.94 (м, 2H), 7.02 (д, 1H), 7.12 (с, 1H), 7.39 (д, 1H), 7.87 (д, 1H), 8.28 (с, 1H).

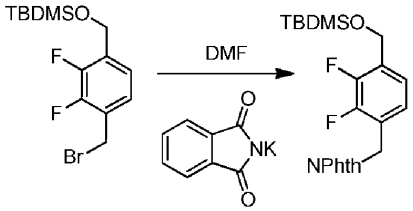
Пример 163. Получение 1-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1,6-дигидро-6-оксопиридин-3-карбоксамида



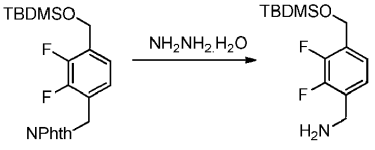
1-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1,6-дигидро-6-оксопиридин-3-карбоксамид



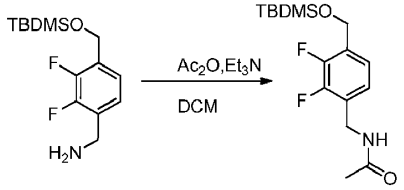
В раствор [4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторфенил] метанола (10,0 г, 34,7 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (100 мл) добавляли PPh_3 (10,1 г, 38,2 ммоль, 1,1 экв.) и CBr_4 (12,7 г, 38,2 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь экстрагировали CH_2Cl_2. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 10/1-5/1) с получением (4-бромметил-2,3-дифторбензилоху)трет-бутил-диметилсилана в виде белого твердого вещества (4,1 г, 34%).



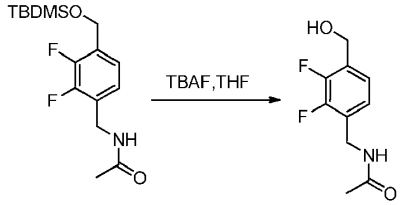
В раствор (4-бромметил-2,3-дифторбензилоху)трет-бутил-диметилсилана (4,1 г, 11,4 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (50 мл) в атмосфере N_2 добавляли фталимид калия (17,5 г, 94 ммоль, 1,5 экв.) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь заливали в воду и экстрагировали EtOAc (2×200 мл). Объединенные органические слои промывали водой и солевым раствором, сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали. Сырой продукт подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 10/1-5/1) с получением 2-[4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторбензил]-изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества (3.6 г, 75.7%).



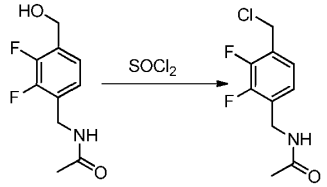
В раствор 2-[4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторбензил]изоиндол-1,3-диона (3,6 г, 8,6 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (50 мл) добавляли N_2 $H_4 \cdot H_2O$ (2,2 г, 43,2 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре, добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта 4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторбензиламина, который использовали без дополнительной очистки (2,8 г, колич.).



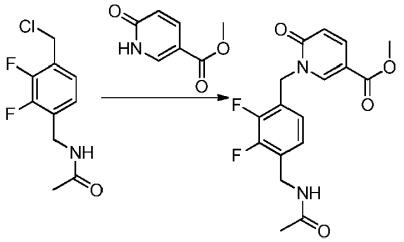
В раствор 44-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторбензиламина (2,8 г, 10,0 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли Ac_2O (2,1 г, 20,0 ммоль, 2,0 экв.) и Et_3N (2,1 г, 20 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1-2/1) с получением N-[4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторбензил]ацетамида в виде белого твердого вещества (2,95 г, 90%).



В раствор N-[4-(трет-бутил-диметил-силанилоксиметил)-2,3-дифторбензил]ацетамида (2,95 г, 9,0 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл) добавляли TBAF (4,2 г, 13,5 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Растворитель удаляли и добавляли воду. Затем смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1-2/1) с получением N-(2,3-дифтор-4-гидроксиметилбензил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (1,1 г, 56,8%).

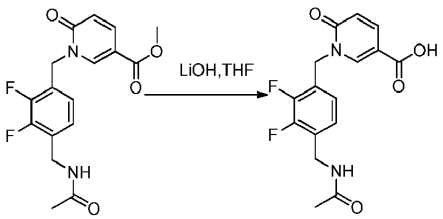


В раствор N-(2,3-дифтор-4-гидроксиметил-бензил)ацетамида (0,6 г, 2,8 ммоль, 1,0 экв.) в $CHCl_3$ (20 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,5 г, 4,2 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 80°C. Растворитель удаляли и добавляли воду. Затем смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 10/1-5/1) с получением N-(4-хлорметил-2,3-дифторбензил)ацетамида в виде грязно-белого твердого вещества (0,5 г, 76,6%).

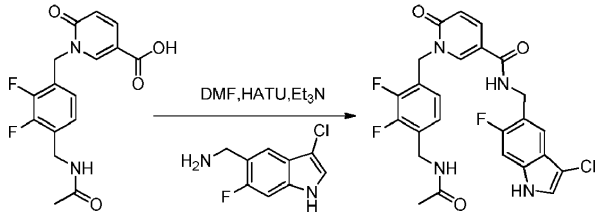


В раствор N-(4-хлорметил-2,3-дифторбензил)ацетамида (150 мг, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (177 мг, 1,28 ммоль, 2,0 экв.) и сложный метиловый эфир 6-гидроксиникотиновой кислоты (117 мг, 0,77 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 35°C. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1-1/1) с получением сложного метилового эфира 1-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества (220 мг, 99%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.84 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 4.26 (д, 2H), 6.45 (д, 1H), 6.97 (т, 1H), 7.08 (т, 1H), 7.83 (д, 1H), 8.36 (т, 1H), 8.65 (с, 1H).



В раствор сложного метилового эфира 1-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (220 мг, 0,63 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (30 мг, 0,7 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 35°C. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта 1-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки (200 мг, 96%).

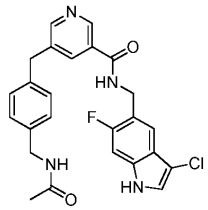


В раствор 1-[4-(ацетиламинометил)-2,3-дифторбензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,234 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламин (50 мг, 0,213 ммоль, 1,0 экв.) с последующим HATU (97 мг, 0,26 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (108 мг, 1,07 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ LCMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 1-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1,6-дигидро-6-оксопиридин-3-карбоксамида (60 мг) в виде белого твердого вещества.

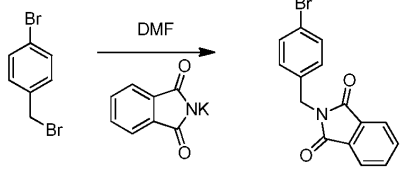
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 517.1, найдено: 517.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.83 (с, 3H), 4.26 (д, 2H), 4.54 (д, 2H), 5.20 (с, 2H), 6.45 (д, 1H), 6.96 (т, 1H),7.08 (д, 1H), 7.22 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.94-7.97 (м, 1H), 8.35 (т, 1H), 8.47 (с, 1H), 8.76 (т, 1H), 11.38 (с, 1H).

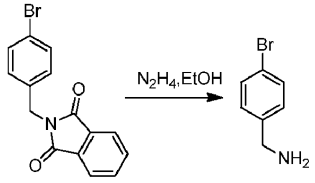
Пример 164. Получение 5-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиридин-3-карбоксамида



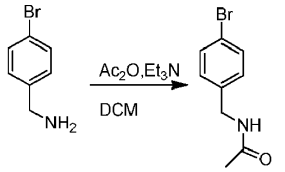
5-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиридин-3-карбоксамид



В раствор 1-бром-4-бромметил-бензола (3,0 г, 12,0 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (40 мл) добавляли фталимид калия (4,4 г, 24,0 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 2-(4-бромбензил)изоиндол-1,3-диона в виде белого твердого вещества (4,0 г, колич.), который использовали без дополнительной очистки.

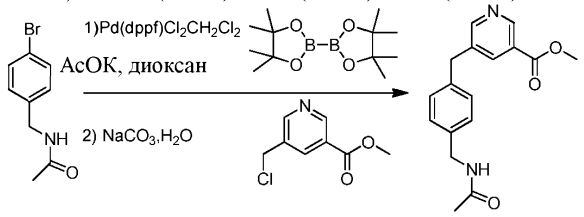


В раствор 2-(4-бромбензил)изоиндол-1,3-диона (4,1 г, 13,1 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (50 мл) добавляли N_2 $H_4 \cdot H_2O$ (3,3 г, 65,5 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 4-бромбензиламина в виде белого твердого вещества (2,83 г, колич.), которое использовали без очистки.



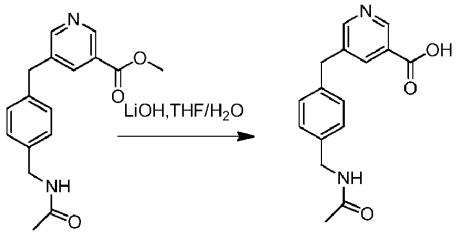
В раствор 4-бромбензиламина (2,83 г, 15,3 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли Ac_2O (2,34 г, 23,0 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (2,34 г, 23,0 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель выпаривали и добавляли воду, и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1-2/1) с получением N-(4-бромбензил)ацетамида в виде белого твердого вещества (1,5 г, 43%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.86 (с, 3H), 4.21 (д, 2H), 7.20 (д, 2H), 7.50 (д, 2H), 8.36 (с, 1H).

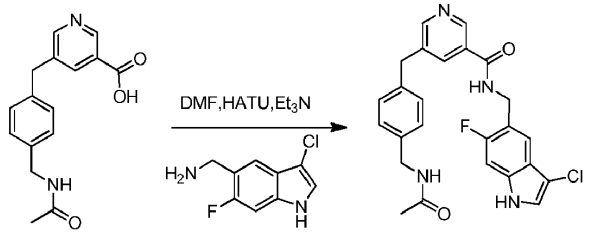


В раствор N-(4-бромбензил)ацетамида (1,5 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (40 мл) добавляли 4,4,5,5,4',4',5',5'-октаметил-[2,2']би[[1,3,2]диоксабороланил] (1,7 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (0,29 г, 0,66 ммоль, 0,1 экв.) и AcOK (1,94 г, 19,8 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Затем в эту смесь добавляли сложный метиловый эфир 5-хлорметил-никотиновой кислоты (1,47 г, 6,6 ммоль, 1,0 экв.), $NaCO_3$ (2,12 г, 19,8 ммоль, 3,0 экв.) и H_2O (8 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (3×100 мл). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1-2/1) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(ацетиламинометил)-бензил]никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества (1,2 г, 61%).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц): δ 1.84 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 4.04 (с, 2H), 4.19 (д, 2H), 7.17-7.25 (м, 4H), 8.09 (т, 2H), 8.30 (с, 1H), 8.75 (д, 2H), 8.91 (д, 2H).



В раствор сложного метилового эфира 5-[4-(ацетиламинометил)бензил]никотиновой кислоты (100 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (22 мг, 0,51 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 35°C. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 5-[4-(ацетиламинометил)-бензил]никотиновой кислоты в виде желтого масла (95 мг, 99%), которую использовали без очистки.



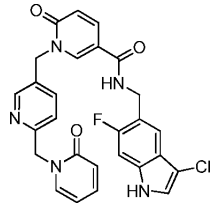
В раствор 5-[4-(ацетиламинометил)бензил]никотиновой кислоты (95 мг, 0,34 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламин (70 мг, 0,31 ммоль, 0,9 экв.) с последующим HATU (155 мг, 0,41 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (172 мг, 1,7 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ LCMS показал расходование SM. Добав-

ляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиридин-3-карбоксамида (65 мг, 46%) в виде белого твердого вещества.

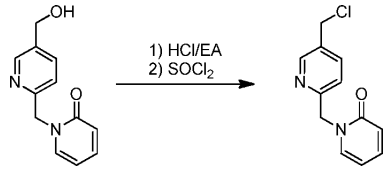
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 465.1, найдено: 465.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.83 (с, 3H), 4.00 (с, 2H), 4.19 (д, 2H), 4.58 (д, 2H), 7.17-7.23 (м, 5H), 7.45 (д, 2H), 7.50 (д, 2H), 8.05 (с, 1H), 8.26 (т, 2H), 8.53 (с, 1H), 8.88 (с, 1H), 9.15 (т, 2H), 11.39 (с, 1H).

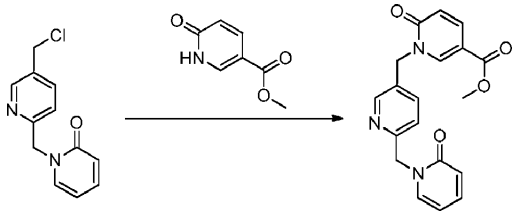
Пример 165. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



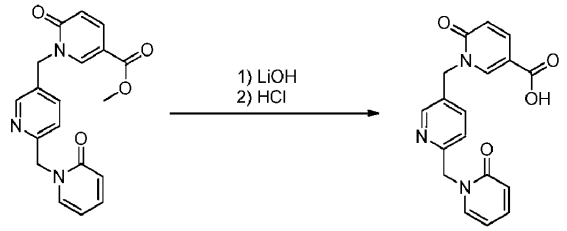
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



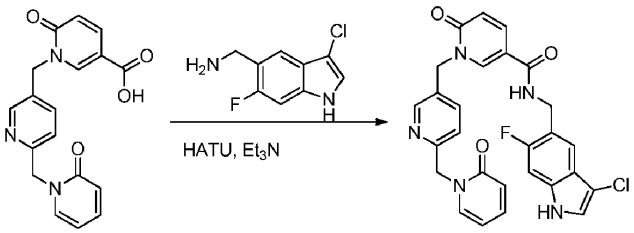
В раствор [6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил]-метанола (1,6 г, 7,40 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и избыточный реагент удаляли путем выпаривания. Остаток обрабатывали $SOCl_2$ (18 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыточный реагент удаляли в вакууме с получением 1-(5-хлорметилпиридин-2-илметил)-1H-пиридин-2-она в виде желтого твердого вещества (1,92 г, 96%).



В раствор 1-(5-хлорметилпиридин-2-илметил)-1H-пиридин-2-она (500 мг, 1,85 ммоль, 1 экв.) и сложного метилового эфира 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (284 мг, 1,85 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,28 г, 9,25 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 24 ч и растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA) с получением сложного метилового эфира 6-оксо-1-[6-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде грязно-белого твердого вещества (100 мг, 15%).



В раствор сложного метилового эфира 6-оксо-1-[6-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл)/H_2O (1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (14 мг, 0,342 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и подкисляли до pH 5 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки.

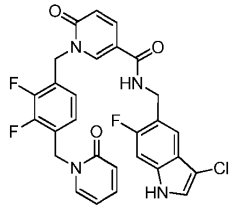


В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (67 мг, 0,284 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (130 мг, 0,342 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,16 мл, 1,136 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1) с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (32 мг, выход 22% за 2 стадии).

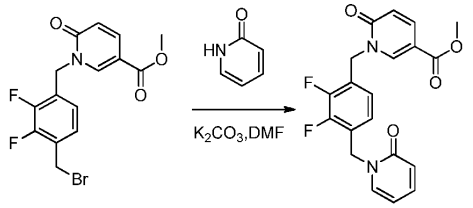
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 518.1, найдено: 518.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц): 8.32 (с, 1H), 8.20 (с, 1H), 7.72 (д, 1H), 7.56-7.50 (м, 2H), 7.33-7.27 (м, 2H), 7.07-7.00 (м, 2H), 6.89 (д, 1H), 6.34-6.30 (м, 2H), 6.18 (т, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.99 (с, 2H), 4.23 (с, 2H).

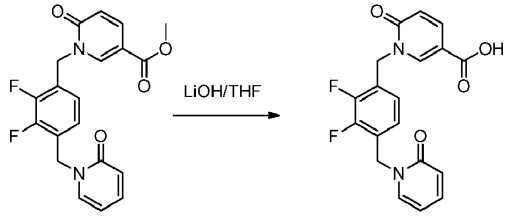
Пример 166. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



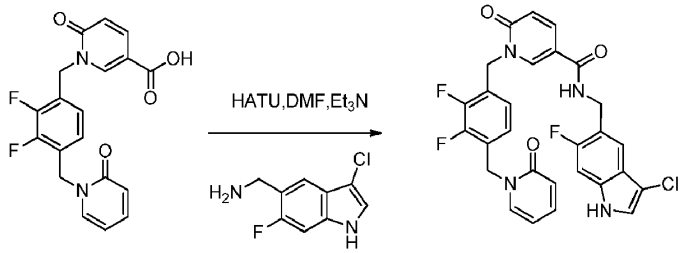
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2- оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



В раствор сложного метилового эфира 1-(4-бромметил-2,3-дифторбензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (160 мг, 0,43 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли K_2CO_3 (82 мг, 0,87 ммоль, 2,0 экв.) и пиридин-2-ол (72 мг, 0,52 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1-1/1) с получением сложного метилового эфира 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (110 мг, 66%).



Смесь сложного метилового эфира 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (110 мг, 0,285 ммоль, 1,0 экв.) и $LiOH \cdot H_2O$ (18 мг, 0,43 ммоль, 1,5 экв.) в THF (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с помощью HCl (1н.) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором и водой, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, колич.).

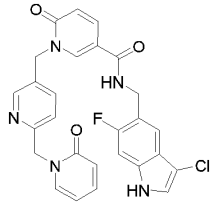


В раствор 1-[2,3-дифтор-4-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,27 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли С-(3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метиламин (70 мг, 0,30 ммоль, 1,1 экв.) с последующим HATU (125 мг, 0,33 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (164 мг, 1,62 ммоль, 6,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ LCMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением желаемого продукта N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества (45 мг, 30%).

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 553.1, найдено: 553.1.

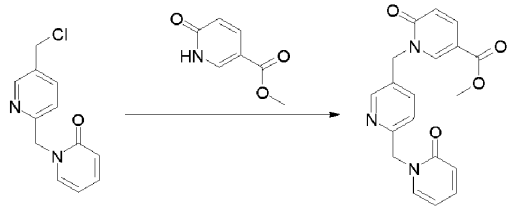
^{1}Н ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 4.54 (д, 2Н), 5.13 (с, 2Н), 5.20 (с, 2Н), 6.25 (т, 1Н), 6.38 (д, 1Н), 6.43 (д, 1Н), 6.92 (м, 2Н), 7.20 (д, 1Н), 7.44 (м, 2Н), 7.50 (с, 1Н), 7.73 (д, 1Н), 7.95 (м, 1Н), 8.47 (с, 1Н), 8.74 (т, 1Н), 11.37 (с, 1Н).

Пример 167. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

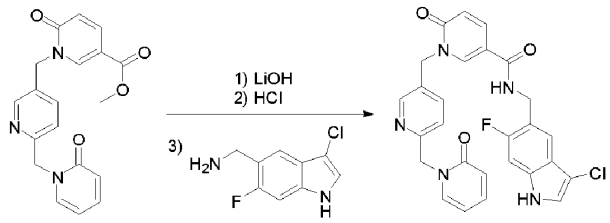


N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

В раствор [6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил]метанола (1,6 г, 7,40 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и избыточный реагент удаляли путем выпаривания. Остаток обрабатывали $SOCl_2$ (18 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыточный реагент удаляли в вакууме с получением 1-(5-хлорметилпиридин-2-илметил)-1Н-пиридин-2-она (1,92 г, 96%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор 1-(5-хлорметилпиридин-2-илметил)-1Н-пиридин-2-она (500 мг, 1,85 ммоль, 1 экв.) и сложного метилового эфира 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (284 мг, 1,85 ммоль, 1 экв.) в ацетоне (20 мл) добавляли K_2CO_3 (1,28 г, 9,25 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 24 ч и растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA) с получением сложного метилового эфира 6-оксо-1-[6-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 15%) в виде грязно-белого твердого вещества.

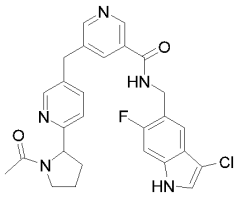


В раствор сложного метилового эфира 6-оксо-1-[6-(2-оксо-2Н-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (100 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл)/H_2O (1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (14 мг, 0,342 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и подкисляли до pH 5 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метиламина (67 мг, 0,284 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (130 мг, 0,342 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,16 мл, 1,136 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1, об./об.) с получением N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (32 мг, выход 22% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

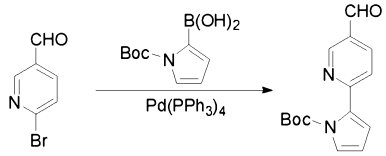
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 517.1, найдено: 517.1.

^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.32 (с, 1Н), 8.20 (с, 1Н), 7.72 (д, 1Н), 7.56-7.50 (м, 2Н), 7.33-7.27 (м, 2Н), 7.07-7.00 (м, 2Н), 6.89 (д, 1Н), 6.34-6.30 (м, 2Н), 6.18 (т, 1Н), 5.02 (с, 2Н), 4.99 (с, 2Н), 4.23 (с, 2Н).

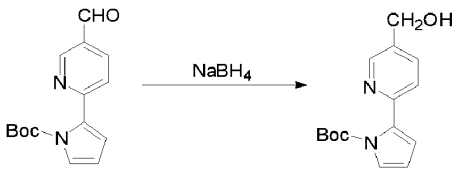
Пример 168. Получение 5-((6-(1-ацетилпирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)никотинамида



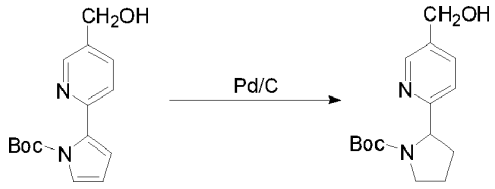
5-((6-(1-ацетилпирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)никотинамид



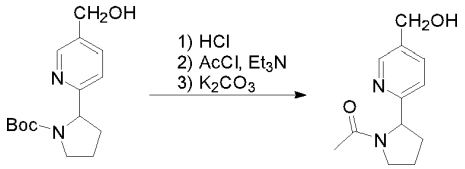
В раствор 6-бромпиридин-3-карбальдегида (4,4 г, 23,70 ммоль, 1 экв.) и N-Boc-2-пирролбороновой кислоты (5,0 г, 23,70 ммоль, 1 экв.) в диоксане (160 мл) и воде (40 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1,37 г, 1,19 ммоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (7,54 г, 71,10 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/5, об./об.) с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(5-формилпиридин-2-ил)пиррол-1-карбоновой кислоты (4,20 г, 66%) в виде желтого твердого вещества.



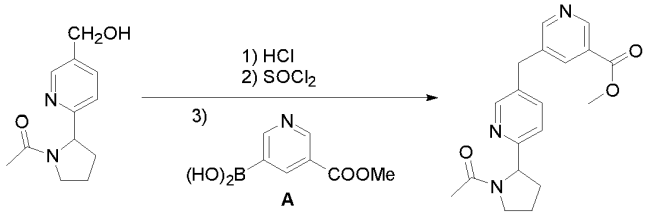
В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(5-формилпиридин-2-ил)пиррол-1-карбоновой кислоты (2,2 г, 8,09 ммоль, 1 экв.) в MeOH (40 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (615 мг, 16,18 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl. Объединенную смесь концентрировали для удаления MeOH и полученный водный раствор экстрагировали DCM, сушили и концентрировали с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)пиррол-1-карбоновой кислоты (2,2 г, колич.).



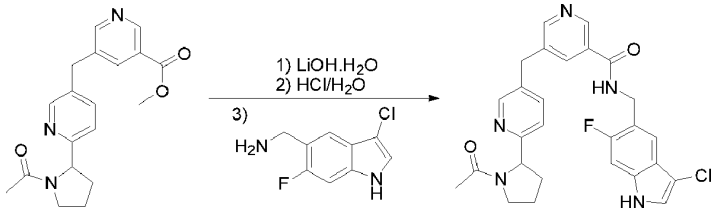
В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)пиррол-1-карбоновой кислоты (2,2 г, 8,09 ммоль, 1 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли 10% Pd/C (600 мг). Смесь перемешивали при 50 psi и 40°C в атмосфере H_2 в течение 30 ч. Pd/C удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 89%) в виде желтого масла.



В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (400 мг, 1,527 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в сухом DCM (15 мл). В раствор добавляли AcCl (362 мг, 4,58 ммоль, 3 экв.) и Et_3N (0,73 мл, 6,108 ммоль, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и промывали 1н. раствором HCl и солевым раствором. Смесь сушили и концентрировали в вакууме. В раствор указанного выше сырого продукта в MeOH (15 мл) добавляли K_2CO_3 (421 мг, 3,054 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/1, об./об.) с получением 1-[2-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил]этанона (240 мг, 71% за 3 стадии) в виде желтого масла.



В раствор 1-[2-(5-гидроксиметилпиридин-2-ил)пирролидин-1-ил]этанона (240 мг, 1,09 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и избыточный реагент удаляли путем выпаривания. Остаток обрабатывали $SOCl_2$ (5 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыточный реагент удаляли в вакууме. В раствор указанного выше остатка и бороновой кислоты A (1,64 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (8,2 мл) и воде (2,1 мл) добавляли Na_2CO_3 (462 мг, 4,36 ммоль, 4 экв.) и $(dppf)PdCl_2$ (44 мг, 0,055 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 5-[6-(1-ацетилпирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (300 мг, выход 81% за 3 стадии) в виде коричневого масла.



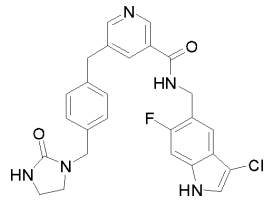
В раствор сложного метилового эфира 5-[6-(1-ацетилпирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (300 мг, 0,88 ммоль, 1,0 экв.) в THF (9 мл)/H_2O (1 мл) добавляли $LiOH{\cdot}H_2O$ (41 мг, 0,968 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (207 мг, 0,88 ммоль, 1 экв.) в DCM (8 мл) добавляли HATU (401 мг, 1,056 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,50 мл, 3,52 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и

разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1, об./об.) с получением 5-((6-(1-ацетилпирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида (300 мг, выход 67% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

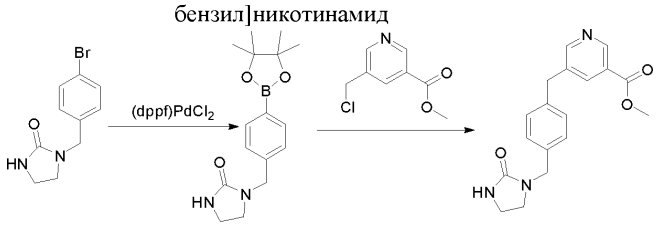
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 506.1, найдено: 506.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.77-8.76 (м, 1H), 8.52-8.50 (м, 1H), 8.36 (с, 0.35H), 8.30 (с, 0.65H), 8.00 (с, 1H), 7.61-7.52 (м, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.14-7.09 (м, 2H), 7.02 (д, 1H), 4.96-4.95 (м, 1H), 4.59 (с, 2H), 4.03 (с, 0.70H), 4.00 (с, 1.30H), 3.75-3.51 (м, 2H), 2.34-2.19 (м, 1H), 2.00 (с, 1.95H), 1.91-1.77 (м, 3H), 1.67 (с, 1.05H).

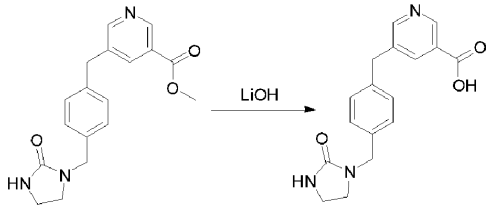
Пример 169. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[4-(2-оксоимидазолидин-1-илметил)бензил]никотинамида



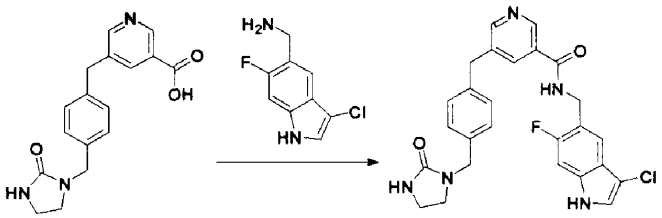
N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[4-(2-оксо-имидазолидин-1-илметил)-бензил]никотинамид



В раствор 1-(4-бромбензил)-имидазолидин-2-она (0,7 г, 2,7 ммоль, 1 экв.) и $B_2(Pin)_2$ (0,84 г, 3,3 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (25 мл) добавляли KOAc (0,79 г, 8,1 ммоль, 3 экв.) и $(dppf)PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (110 мг, 0,11 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в атмосфере азота в течение 2 ч и охлаждали с получением 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензил]-имидазолидин-2-она в виде сырого соединения. В раствор соединения 1-[4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)бензил]-имидазолидин-2-она и сложного метилового эфира 5-хлорметил-никотиновой кислоты (0,6 г, 2,7 ммоль, 1 экв.) в диоксане (20 мл) и воде (5 мл) добавляли Na_2CO_3 (0,86 г, 8,1 ммоль, 3 экв.) и $(dppf)PdCl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (110 мг, 0,135 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(2-оксоимидазолидин-1-илметил)бензил]никотиновой кислоты (0,82 г, 92%) в виде оранжевого твердого вещества.



В раствор соединения сложного метилового эфира 5-[4-(2-оксоимидазолидин-1-илметил)бензил]никотиновой кислоты (0,82 г, 2,5 ммоль, 1 экв.) в THF (90 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH (0,138 г, 3,3 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки.



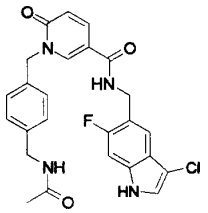
В раствор соединения 5-[4-(2-оксоимидазолидин-1-илметил)бензил]никотиновой кислоты (100 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (76 мг, 0,3 ммоль, 1 экв.) в DMF (4 мл)

добавляли HOBT (52 мг, 0,386 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (74 мг, 0,386 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,13 г, 1,3 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1, об./об.) с получением N-(6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[4-(2-оксоимидазолидин-1-илметил)бензил]никотинамида (40 мг, выход 25,3%) в виде грязно-белого твердого вещества.

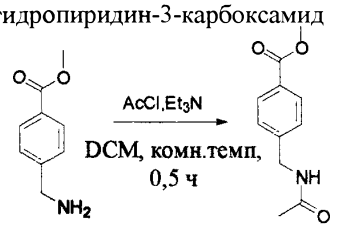
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 492.1, найдено: 492.1.

^1H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.1 (т, 1H), 8.9 (д, 1H), 8.6 (д, 1H), 8.1 (с, 1H), 7.5 (с, 1H), 7.46-7.44 (д, 1H), 7.3-7.15 (м, 5H), 6.4 (с, 1H), 4.6 (д, 2H), 4.18 (с, 2H), 4.02 (с, 2H), 3.2-3.1 (м, 5H).

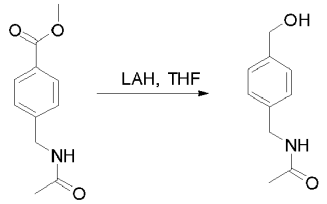
Пример 170. Получение 1-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



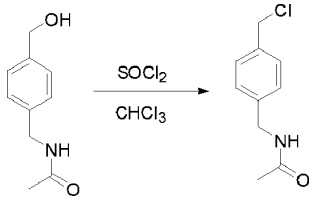
1-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



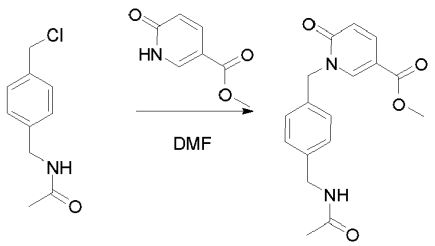
В раствор сложного метилового эфира 4-аминометил-бензойной кислоты (3,0 г, 14,9 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (50 мл) добавляли AcCl (1,76 г, 22,3 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (4,51 г, 44,7 ммоль, 3,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали флэш-хроматографии (PE/EA = 3/1-1/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 4-(ацетиламинометил)бензойной кислоты в виде белого твердого вещества (2,95 г, 95.8%).



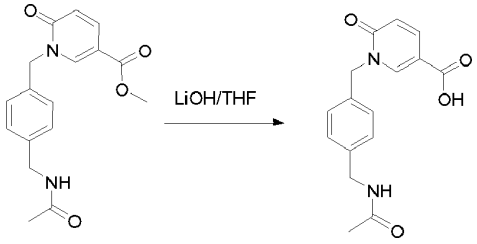
Смесь сложного метилового эфира 4-(ацетиламинометил)бензойной кислоты (2,8 г, 13,5 ммоль, 1,0 экв.) и LAH (0,62 г, 16,2 ммоль, 1,2 экв.) в THF (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили H_2O и экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали флэш-хроматографии (PE/EA = 3/1-1/1, об./об.) с получением N-(4-гидроксиметил-бензил)ацетамида в виде желтого твердого вещества (0,6 г, 25,6%).



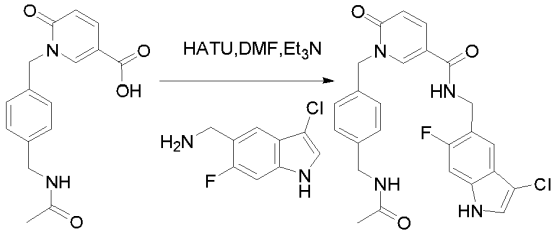
В раствор N-(4-гидроксиметил-бензил)ацетамида (600 мг, 3,33 ммоль, 1,0 экв.) в $CHCl_3$ (30 мл) добавляли $SOCl_2$ (600 мг, 5,0 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 80°C. Анализ LCMS показал расходование SM. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали флэш-хроматографии (PE/EA = 5/1-2/1, об./об.) с получением N-(4-хлорметил-бензил)ацетамида в виде желтого твердого вещества (400 мг, 58%).



В раствор N-(4-хлорметил-бензил)ацетамида (100 мг, 0,48 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (133 мг, 0,96 ммоль, 2,0 экв.) и сложный метиловый эфир 6-гидрокси-никотиновой кислоты (88 мг, 0,58 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали флэш-хроматографии (PE/EA = 3/1-1/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 1-[4-(ацетиламинометил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (80 мг, 53%).



Смесь сложного метилового эфира 1-[4-(ацетиламинометил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 0,255 ммоль, 1,0 экв.) и $LiOH \cdot H_2O$ (21 мг, 0,51 ммоль, 2,0 экв.) в THF (5 мл) и воде (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь подкисляли до pH 3 с помощью HCl (1н.) и экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта 1-[4-(ацетиламинометил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 93%).

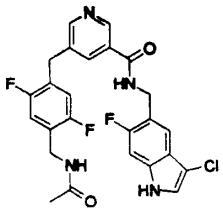


В раствор 1-[4-(ацетиламинометил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (70 мг, 0,255 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламин (60 мг, 0,255 ммоль, 1,0 экв.) с последующим HATU (116 мг, 0,306 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (129 мг, 1,275 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ LCMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением желаемого продукта 1-[4-(ацетиламинометил)бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)амида (10 мг) в виде белого твердого вещества.

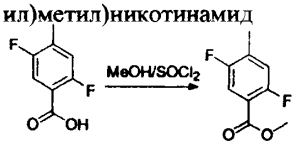
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 481.1, найдено: 481.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 1.95 (с, 3H), 4.31 (с, 2H), 4.64 (с, 2H), 5.19 (с, 2H), 4.55 (д, 1H), 7.10 (д, 1H), 7.22 (с, 1H), 7.25-7.31 (м, 4H), 7.48 (д, 1H), 7.93-7.96 (м, 1H), 8.35 (с, 1H).

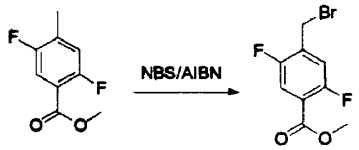
Пример 171. Получение 5-(4-(ацетамидометил)-2,5-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



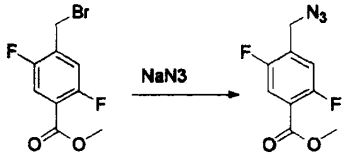
5-(4-(ацетамидометил)-2,5-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



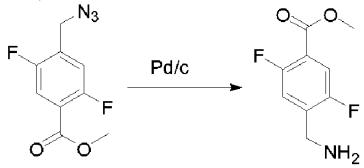
В раствор 2,5-дифтор-4-метил-бензойной кислоты (5 г, 29,0 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (200 мл) добавляли $SOCl_2$ (17,2 г, 145 ммоль, 5 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и избыточный реагент удаляли в вакууме. Смесь экстрагировали EA и очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 2,5-дифтор-4-метил-бензойной кислоты (4,5 г, выход 83%) в виде бесцветного масла.



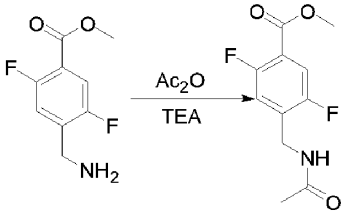
Смесь сложного метилового эфира 2,5-дифтор-4-метил-бензойной кислоты (4.0 г, 21,5 ммоль, 1,0 экв.), NBS (4,0 г, 22,5 ммоль, 1,05 экв.) и AIBN (0,088 г, 1,07 ммоль, 0,05 экв.) в CCl_4 (100 мл) перемешивали при 80°C в течение ночи. Смесь заливали в воду и экстрагировали CH_2Cl_2. Органический раствор сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 4-бромметил-2,5-дифторбензойной кислоты (4 г, 70,1%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 4-бромметил-2,5-дифторбензойной кислоты (4,0 г, 15,1 ммоль, 1 экв.) в DMF (150 мл) добавляли NaN_3 (1,17 г, 18,12 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь заливали в воду и экстрагировали EA. Органический раствор сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 4-азидометил-2,5-дифторбензойной кислоты (1,8 г, 52.3%) в виде желтого масла.

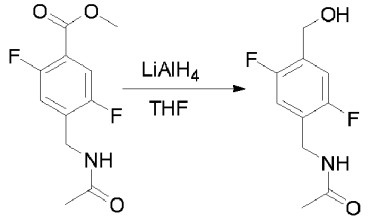


В раствор соединения сложного метилового эфира 4-азидометил-2,5-дифторбензойной кислоты (1,8 г, 7,9 ммоль, 1 экв.) в MeOH (80 мл) добавляли 10% Pd/C (700 мг) и смесь перемешивали под заполненным H_2 баллоном в течение ночи. Pd/C удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток использовали напрямую без дополнительной очистки.

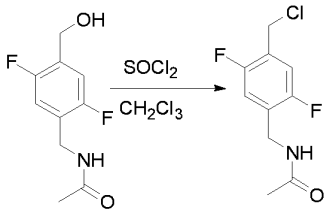


В раствор соединения сложного метилового эфира 4-аминометил-2,5-дифторбензойной кислоты (1,9 г, 9,4 ммоль, 1 экв.) и Ac_2O (2,9 г, 28,2 ммоль, 3 экв.) в CH_2Cl_2 (100 мл) добавляли TEA (1,9 г, 18,8 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Затем смесь зали-

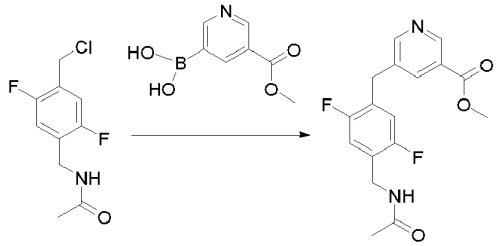
вали в воду и экстрагировали EA. Органический раствор сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-колоночной хроматографией (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензойной кислоты (900 мг, 40%) в виде желтого масла.



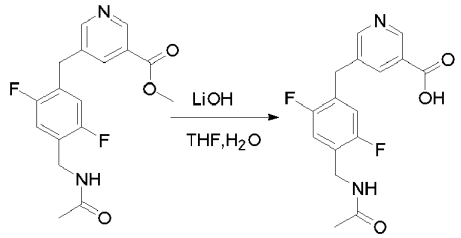
В раствор соединения сложного метилового эфира 4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензойной кислоты (900 мг, 3,7 ммоль, 1 экв.) в THF (40 мл) добавляли $LiAlH_4$ (562 мг, 16,1 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Смесь заливали в воду и экстрагировали CH_2Cl_2. Органический раствор сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-колоночной хроматографией (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением N-(2,5-дифтор-4-гидроксиметилбензил)ацетамида (600 мг, 75%) в виде желтого твердого вещества.



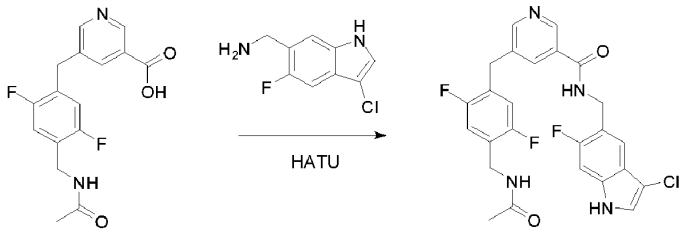
В раствор N-(2,5-дифтор-4-гидроксиметил-бензил)ацетамида (350 мг, 0,93 ммоль, 1 экв.) в $CHCl_3$ (16 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,2 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель выпаривали и получали сырой продукт (600 мг, колич.), который использовали напрямую без дополнительной очистки.



В раствор N-(4-хлорметил-2,5-дифторбензил)ацетамида (300 мг, 1,28 ммоль, 1,0 экв.) и бороновой кислоты (345 мг, 1,92 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (12 мл) и воде (3 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (52 мг, 0,06 ммоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (545 мг, 5,12 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разбавляли водой и экстрагировали EA. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 2/1) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензил]никотиновой кислоты (100 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 5-[4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензил]никотиновой кислоты (100 мг, 0,29 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл)/H_2O (0,5 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (25 мг, 0,07 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и смесь подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь экстрагировали DCM и объединенные экстракты концентрировали в вакууме. Остаток (120 мг, желтое твердое вещество) использовали напрямую без дополнительной очистки.

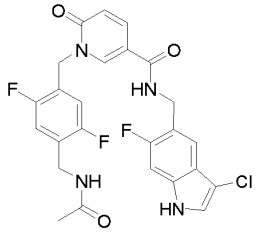


В раствор 5-[4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензил]никотиновой кислоты (120 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (96 мг, 0,40 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (142 мг, 0,37 ммоль, 1,0 экв.) и Et_3N (0,26 мл, 1,85 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида (17 мг, 9,2%) в виде белого твердого вещества.

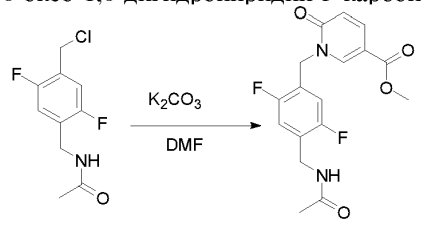
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501.1, найдено: 501.1.

^1H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.87 (д, 1H), 8.60 (д, 1H), 8.12 (с, 1H), 7.54 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.16-7.07 (м, 3H), 4.72 (с, 2H), 4.37 (с, 2H), 4.10 (с, 2H), 1.99 (с, 3H).

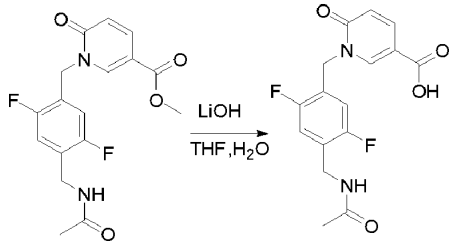
Пример 172. Получение (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)амида 1-[4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



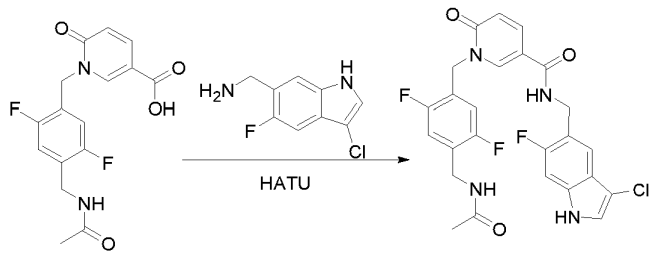
(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)амид 1-[4-(ацетиламино-метил)-2,5-дифтор-бензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновая кислота



Смесь соединения 5-[6-(ацетиламинометил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (140 мг, 0,6 моль, 1 экв.), сложного метилового эфира 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (110 мг, 7,2 ммоль, 1,2 экв.) и K_2CO_3 (100 мг, 1,2 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 2/1) с получением 5-[6-(ацетиламинометил)-пиридин-3-илметил]-N-3-илметил)никотинамида (139 мг, 66%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 1-[4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (18,3 мг, 0,39 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл)/H_2O (0,5 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (25 мг, 0,42 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 30 мин и растворитель удаляли в вакууме. Остаток разбавляли водой и смесь подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь экстрагировали DCM и объединенные экстракты концентрировали в вакууме. Остаток (140 мг, желтое твердое вещество) использовали напрямую без дополнительной очистки.

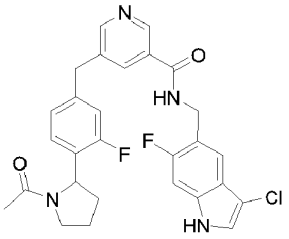


В раствор 1-[4-(1-[4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (140 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) и С-(3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метиламина (107 мг, 0,45 ммоль, 1,1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (157 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) и Et_3N (0,22 мл, 1,85 ммоль, 1,64 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением (3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-илметил)амида 1-[4-(ацетиламинометил)-2,5-дифторбензил]-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (10,3 мг) в виде белого твердого вещества.

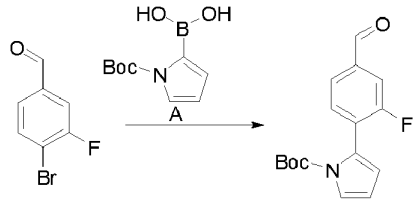
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 517.1, найдено: 517.1.

^{1}Н ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.87 (д, 1Н), 7.76-7.84 (м, 1Н), 7.41 (д, 1Н), 7.12 (с, 1Н), 7.103-6.95 (м, 3Н), 6.45 (д, 1Н), 5.10 (с, 2Н), 4.56 (с, 2Н), 4.25 (с, 2Н), 1.87 (с, 3Н).

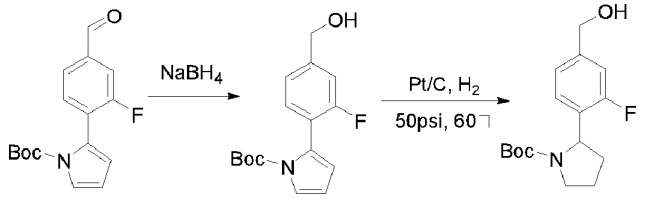
Пример 173. Получение 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-3-фторбензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-илметил)никотинамида



5-[4-(1-ацетил-пирролидин-2-ил)-3-фтор-бензил]-N-(3-хлор-6 -фтор-1Н-индол-5-илметил)никотинамид

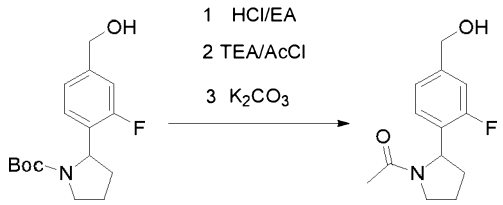


В раствор 4-бром-3-фторбензальдегида (2 г, 9,85 ммоль, 1 экв.) и бороновой кислоты А (2,08 г, 9,85 ммоль, 1 экв.) в диоксане (100 мл) и воде (20 мл) добавляли Na_2CO_3 (3,13 г, 30 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (570 мг, 0,49 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 100°С в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(2-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (1,24 г, 43.6%) в виде белого твердого вещества.

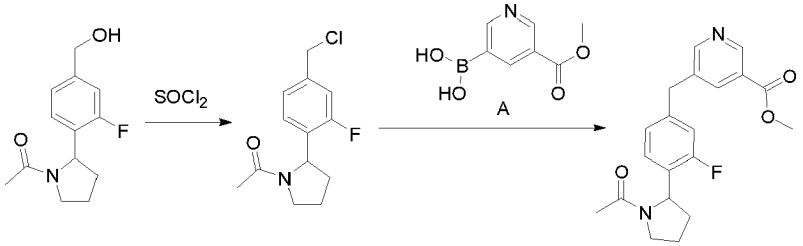


В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(2-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (1,24 г, 4,3 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (0,32 г, 8,6 ммоль, 2 экв.) при 0°С. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl. Объединенную смесь концентрировали для удаления MeOH и полученный водный раствор экстрагировали DCM, сушили и концентрировали с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(2-фтор-4-гидроксиметилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (1,2 г, 99%) в виде черного твердого вещества. В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(2-фтор-4-гидроксиметилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (1,2 г, 4,3 ммоль, 1 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли 10% Pd/C (370 мг). Смесь перемешивали при 60°С в течение 30 ч в атмосфере H_2. Pd/C удаляли путем

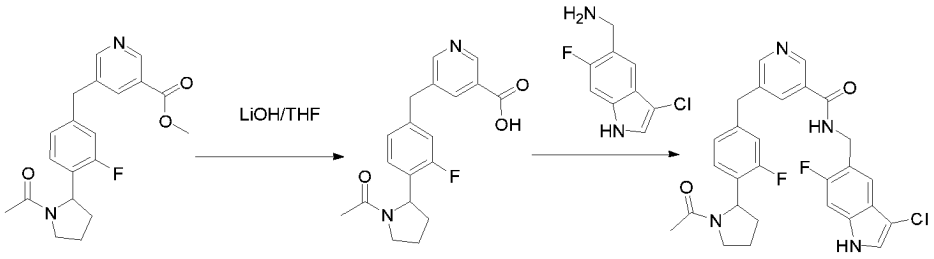
фильтрации и фильтрат концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/5, об./об.) с получением [6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил]метанола (1,2 г, 98,4%) в виде бесцветного масла.



В раствор [6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил]метанола (1,2 г, 4,3 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температурев течение 0,5 ч и избыточный реагент удаляли путем выпаривания. В раствор остатка в DCM (50 мл) добавляли TEA(1,3 г, 12,9 ммоль, 3 экв.) и ацетилхлорид (1,01 г, 12,9 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и избыточный реагент удаляли в вакууме. В раствор остатка в CH3OH (50 мл) добавляли K_2CO_3 (1,12 г, 8,14 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA) с получением 1-[2-(2-фтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-ил]этанона (0,92 г, 56,2%) в виде желтого масла.



В раствор указанного выше остатка и бороновой кислоты (5 ммоль, 1 экв.) в диоксане (25 мл) и воде (5 мл) добавляли Na_2CO_3 (1,64 г, 20 ммоль, 4 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (158 мг, 0,19 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-3-фторбензил]никотиновой кислоты (900 мг, 65%) в виде черного твердого вещества.

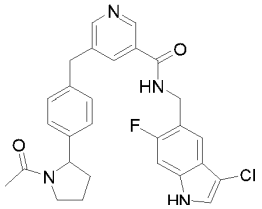


В раствор сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-3-фторбензил]никотиновой кислоты (0,1 г, 2,8 ммоль, 1 экв.) в THF (90 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH (0,015 г, 3,7 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напряму без дополнительной очистки. В раствор 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-3-фторбензил]никотиновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (66 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) в DMF (4 мл) добавляли HATU (117 мг, 0,31 ммоль, 1,12 экв.) и Et_3N (0,13 г, 1,12 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1, об./об.) с получением 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-3-фторбензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (38 мг, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества.

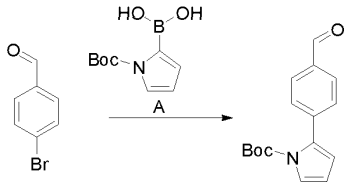
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 523.1, найдено: 523.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.7 (м, 1H), 8.5 (м, 1H), 8.0 (м, 1H), 7.4 (д, 1H), 7.1 (д, 1H), 7.0-6.8 (м, 4H), 5.15 (т, 1H), 4.6 (с, 2H), 4.6 (д, 2H), 4.0-3.9 (д, 2H), 3.56-3.51 (м, 2H), 2.25-2.05 (м, 1H), 2.0 (с, 2H), 1.9-1.6 (м, 5H).

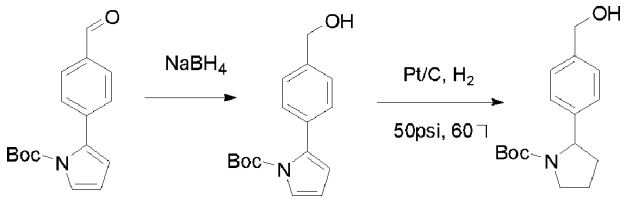
Пример 174. Получение 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида



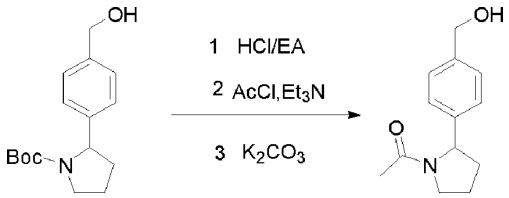
5-[4-(1-ацетил-пирролидин-2-ил)-бензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1 H-индол -5-илметил)никотинамид



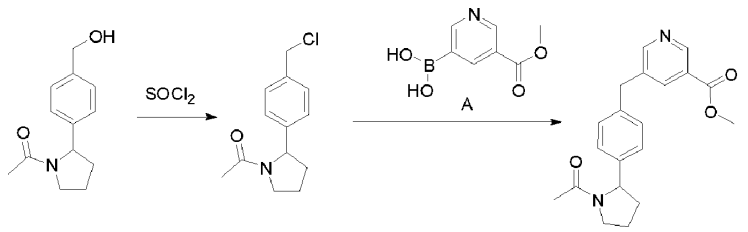
В раствор 4-бром-бензальдегида (4 г, 21,6 ммоль, 1 экв.) и 1-трет-бутоксикарбонилпиррол-2-илбороновой кислоты (5,47 г, 25,9 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (200 мл) и воде (40 мл) добавляли Na_2CO_3 (6,88 г, 65 ммоль, 3 экв.) и $Pd(PPh_3)_4$ (1,25 г, 1,08 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 100°C в течение 3 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждеться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (4,83 г, 82,4%) в виде оранжевого твердого вещества.



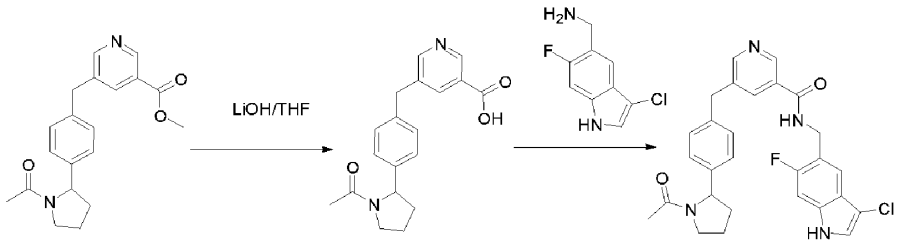
В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (1,24 г, 4,3 ммоль, 1 экв.) в MeOH (400 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (1,35 г, 35,6 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl. Объединенную смесь концентрировали для удаления MeOH и полученный водный раствор экстрагировали DCM, сушили и концентрировали с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(4-гидроксиметилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (4,5 г, 92%) в виде черного твердого вещества. В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(4-гидроксиметилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (4,5 г, 16,5 ммоль, 1 экв.) в MeOH (160 мл) добавляли 10% Pd/C (1,35 г). Смесь перемешивали при 60°C в течение 30 ч в атмосфере H_2. Pd/C удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/5, об./об.) с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (4,5 г, 98%) в виде бесцветного масла.



В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (4,5 г, 16,5 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и избыточный реагент удаляли путем выпаривания. В раствор остатка в DCM (200 мл) добавляли TEA (5 г, 49,5 ммоль, 3 экв.) и ацетилхлорид (3,89 г, 49,5 ммоль, 3 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и избыточный реагент удаляли в вакууме. В раствор остатка в CH_3OH (200 мл) добавляли K_2CO_3 (4,55 г, 33 ммоль, 2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Остаток очищали на колонке с силикагелем (EA) с получением 1-[2-(4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-ил]этанона (2,1 г, 56,2%) в виде желтого масла.



В раствор 1-[2-(4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-ил]этанона в $CHCl_3$ (100 мл) добавляли $SOCl_2$ (1,3 г) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыточный реагент удаляли в вакууме. В раствор указанного выше остатка и бороновой кислоты (11,8 ммоль, 1 экв.) в диоксане (60 мл) и воде (15 мл) добавляли Na_2CO_3 (3,87 г, 36,5 ммоль, 4 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (373 мг, 0,46 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил]никотиновой кислоты (1,2 г, 39%) в виде черного твердого вещества.

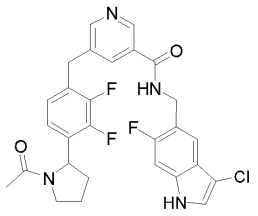


В раствор сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил]никотиновой кислоты (0,1 г, 3 ммоль, 1 экв.) в THF (90 мл) и воде (10 мл) добавляли LiOH (0,016 г, 3,9 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 3 ч и подкисляли до pH 5-6 1н. раствором HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил]никотиновой кислоты (100 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (66 мг, 0,28 ммоль, 1 экв.) в DMF (4 мл) добавляли HATU (120 мг, 0,33 ммоль, 1,1 экв.) и Et_3N (0,13 г, 1,2 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/CH_3OH = 10/1, об./об.) с получением 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (40 мг, 26,7%) в виде белого твердого вещества.

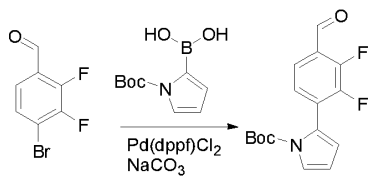
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 505.1, найдено: 505.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.7 (м, 1H), 8.45 (м, 1H), 8.0 (м, 1H), 7.4 (д, 1H), 7.0-6.8 (м, 6H), 5.15 (т, 1H), 4.6 (с, 2H), 4.0-3.9 (д, 2H), 3.56-3.51 (м, 2H), 2.25-2.05 (м, 1H), 2.0 (с, 1H), 1,9-1,6 (м, 5H).

Пример 175. Получение 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида

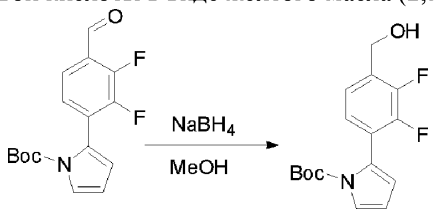


5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

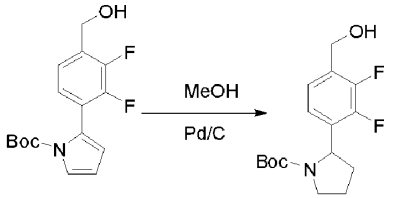


В раствор 4-бром-2,3-дифторбензальдегида (4,3 г, 19,5 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (50 мл) добавляли бороновую кислоту B (4,11 г, 19,5 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (1,7 г, 1,95 ммоль, 0,1 экв.), Na_2CO_3 (6,2 г, 58,5 ммоль, 3,0 экв.) и H_2O (10 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч и остав-

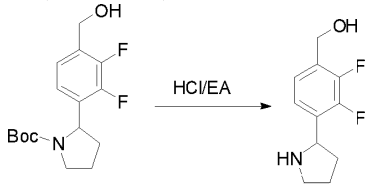
ляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали флэш-хроматографии (PE/EA = 5/1-2/1, об./об.) с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(2,3-дифтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты в виде желтого масла (2,3 г, 38,3%).



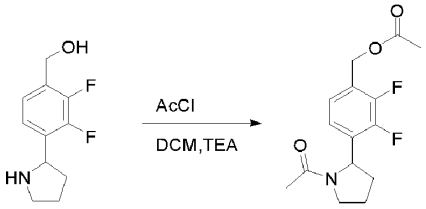
Смесь трет-бутилового сложного эфира 2-(2,3-дифтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (2,3 г, 7,5 ммоль, 1,0 экв.) и $NaBH_4$ (0,57 г, 15,0 ммоль, 2,0 экв.) в MeOH (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта трет-бутилового сложного эфира 2-(2,3-дифтор-4-гидроксиметилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты в виде желтого масла (2,25 г, 98%).



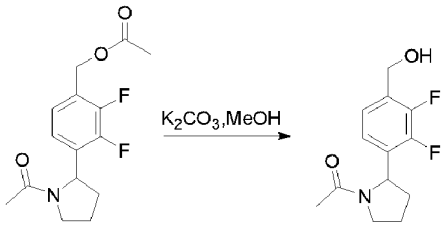
Смесь трет-бутилового сложного эфира 2-(2,3-дифтор-4-гидроксиметилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (2,25 г, 7,28 ммоль, 1,0 экв.) и Pd/C (0,4 г, 20%) в MeOH (50 мл) перемешивали при 60°C в течение 30 ч в атмосфере H_2 (60 psi). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта трет-бутилового сложного эфира 2-(2,3-дифтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества (2,0 г, 89%).



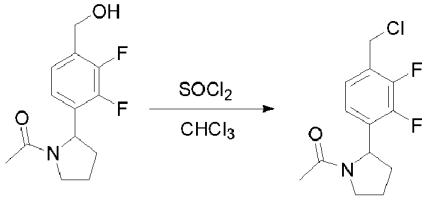
Смесь трет-бутилового сложного эфира 2-(2,3-дифтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (2,0 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли HCl. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта (2,3-дифтор-4-пирролидин-2-илфенил)метанола в виде белого твердого вещества (сырое вещество 1,9 г, колич.).



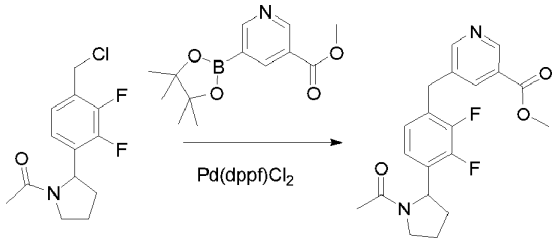
Смесь (2,3-дифтор-4-пирролидин-2-илфенил)метанола (1,9 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.), AcCl (2,02 г, 25,6 ммоль, 4,0 экв.) и TEA (2,59 г, 25,6 ммоль, 4,0 экв.) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта 4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензилового сложного эфира уксусной кислоты в виде белого твердого вещества (сырое вещество 2,1 г, колич.).



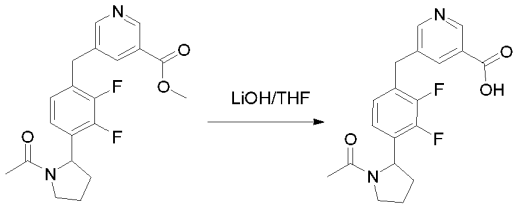
В раствор 4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензилового сложного эфира уксусной кислоты (2,1 г, 6,4 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли K_2CO_3 (1,77 г, 12,8 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали флэш-хроматографии (PE/EA = 3/1-1/1, об./об.) с получением 1-[2-(2,3-дифтор-4-гидроксиметилфенил)-пирролидин-1-ил]этанона в виде желтого масла (1,37 г, 84%).



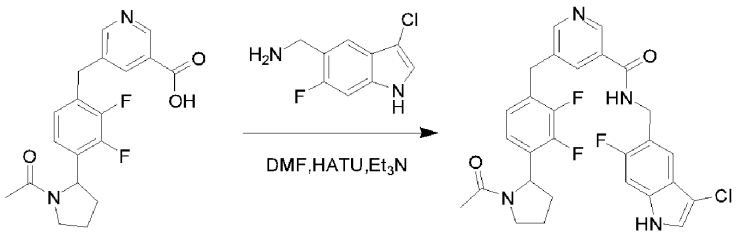
В раствор 1-[2-(2,3-дифтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-ил]этанона (1,37 г, 5,37 ммоль, 1,0 экв.) в $CHCl_3$ (30 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,96 г, 8,06 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали флэш-хроматографии (PE/EA = 5/1-3/1, об./об.) с получением 1-[2-(4-хлорметил-2,3-дифторфенил)пирролидин-1-ил]этанона в виде белого твердого вещества (1,36 г, 92,5%).



В раствор 1-[2-(4-хлорметил-2,3-дифторфенил)пирролидин-1-ил]этанона (0,36 г, 1,31 ммоль, 1,0 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли сложный метиловый эфир 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)никотиновой кислоты (0,34 г, 1,31 ммоль, 1,0 экв.), $Pd(dppf)Cl_2CH_2Cl_2$ (114 мг, 0,13 ммоль, 0,1 экв.), Na_2CO_3 (417 мг, 3,93 ммоль, 3,0 экв.) и H_2O (2 мл). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч и оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Реакционную смесь экстрагировали EtOAc (100 мл ×3). Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали флэш-хроматографии (PE/EA = 5/1-1/1) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты в виде желтого масла (0,4 г, 81,6%).



В раствор сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензил]-никотиновой кислоты (400 мг, 1,07 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл) и H_2O (1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (90 мг, 2,14 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты в виде желтого масла (360 мг, 93,3%), которую использовали напрямую без дополнительной очистки.

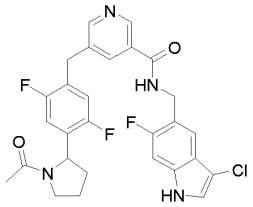


В раствор 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензил]никотиновой кислоты (100 мг, 0,317 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламин (70 мг, 0,317 ммоль, 1,0 экв.) с последующим HATU (144 мг, 0,38 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (160 мг, 1,58 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Анализ LCMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (60 мг, 35,3%) в виде белого твердого вещества.

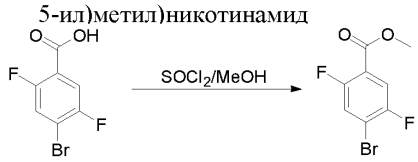
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 541.1, найдено: 541.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 1.69-1.94 (м, 4H), 2.00 (с, 2H), 2.18-2.33 (м, 1H), 3.40-3.75 (м, 2H), 4.10 (д, 2H), 4.59 (д, 2H), 5.10-5.24 (м, 1H), 6.86-6.92 (м, 1H), 7.04-7.17 (м, 1H), 7.22 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 8.08 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 8.92 (с, 1H), 9.18 (т, 1H), 11.39 (с, 1H).

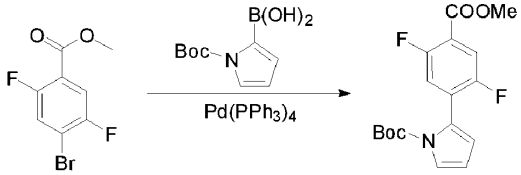
Пример 176. Получение 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



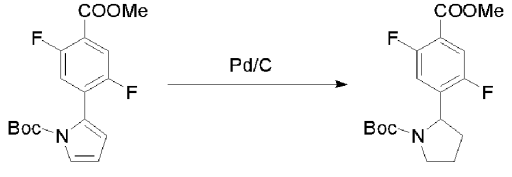
5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



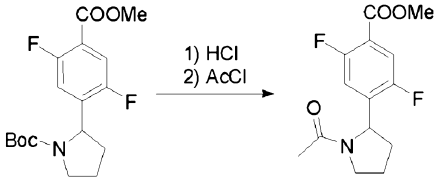
В раствор 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоты (5,0 г, 21,18 ммоль, 1 экв.) в сухом MeOH (70 мл) добавляли $SOCl_2$ (3,1 мл, 42,36 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 3 ч и избыточный реагент удаляли в вакууме. Остаток разбавляли EA и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и солевым раствором. Органическую фазу сушили и концентрировали с получением сложного метилового эфира 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоты (4,7 г, 89%) в виде серого твердого вещества.



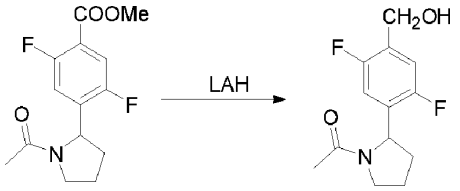
В раствор сложного метилового эфира 4-бром-2,5-дифторбензойной кислоты (3,23 г, 12,93 ммоль, 1 экв.) и N-boc-2-пирролбороновой кислоты (3,0 г, 14,22 ммоль, 1,1 экв.) в диоксане (60 мл) и воде (15 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (747 мг, 0,647 ммоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (4,12 г, 38,79 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 4 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/40, об./об.) с получением трет -бутилового сложного эфира 2-(2,5-дифтор-4-метоксикарбонилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 69%) в виде бесцветного масла.



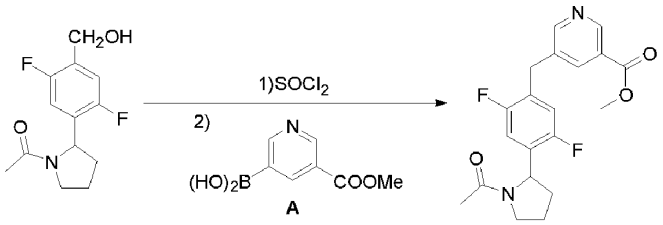
В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(2,5-дифтор-4-метоксикарбонилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (3,0 г, 9,34 ммоль, 1 экв.) в MeOH (50 мл) добавляли 10% Pd/C (900 мг). Смесь перемешивали при 50 psi и 40°C в атмосфере H_2 в течение 24 ч. Pd/C удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/20, об./об.) с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(2,5-дифтор-4-метоксикарбонилфенил)-пирролидин-1-карбоновой кислоты (1,95 г, 64%) в виде бесцветного масла.



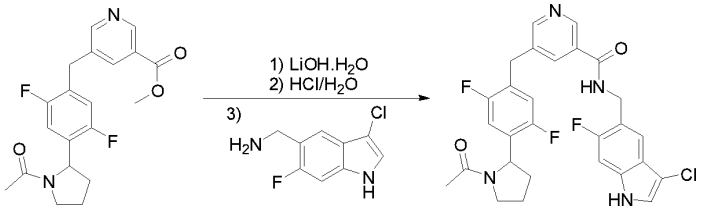
В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(2,5-дифтор-4-метоксикарбонилфенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (1,95 г, 6 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в сухом DCM (60 мл). В раствор добавляли AcCl (1,3 мл, 18 ммоль, 3 экв.) и Et_3N (3,3 мл, 24 ммоль, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и промывали 1н. раствором HCl и солевым раствором. Смесь сушили и концентрировали в вакууме с получением сложного метилового эфира 4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,5-дифторбензойной кислоты (1,6 г, 94% за 2 стадии) в виде коричневого масла.



В раствор сложного метилового эфира 4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,5-дифторбензойной кислоты (1,60 г, 5,65 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (50 мл) добавляли LAH (650 мг, 17 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и гасили путем добавления EA. Смесь концентрировали в вакууме и остаток разбавляли водой. Смесь экстрагировали EA и объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA) с получением 1-[2-(2,5-дифтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-ил]этанона (250 мг, 17%) в виде желтого масла.



В раствор 1-[2-(2,5-дифтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-ил]этанона (180 мг, 0,70 ммоль, 1 экв.) в $CHCl_3$ (5 мл) добавляли $SOCl_2$ (0,05 мл, 0,85 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч и избыточный реагент удаляли путем выпаривания. В раствор указанного выше остатка и бороновой кислоты A (0,85 ммоль, 1,2 экв.) в диоксане (4,2 мл) и воде (1.0 мл) добавляли Na_2CO_3 (300 мг, 2,82 ммоль, 4 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (29 мг, 0,035 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 1 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 2/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,5-дифторбензил]никотиновой кислоты (90 мг, выход 34% за 2 стадии) в виде желтого твердого вещества.



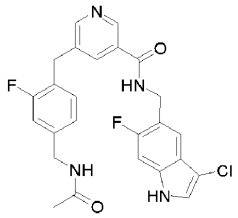
В раствор сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,5-дифторбензил]-никотиновой кислоты (90 мг, 0,24 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл)/H_2O (1 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (12 мг, 0,29 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 1н. раствором

HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (57 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в DCM (4 мл) добавляли HATU (92 мг, 0,29 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,13 мл, 0,96 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида (90 мг, выход 69% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

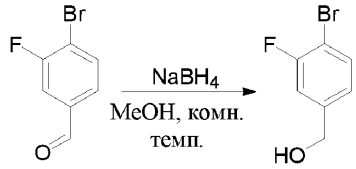
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 541.1, найдено: 541.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.76-8.74 (м, 1H), 8.50-8.47 (м, 1H), 8.00 (с, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.12 (с, 1H), 7.06-6.93 (м, 2H), 6.79-6.72 (м, 1H), 5.15-5.08 (м, 1H), 4.59 (с, 2H), 3.99 (с, 1H), 3.95 (с, 1.3H), 3.74-3.49 (м, 2H), 2.32-2.16 (м, 1H), 2.02 (с, 2H), 1.90-1.71 (м, 3H), 1.72 (с, 1H).

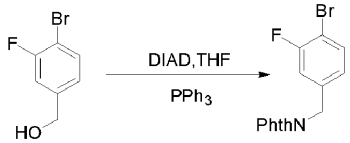
Пример 177. Получение 5-[4-(ацетиламинометил)-2-фторбензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида



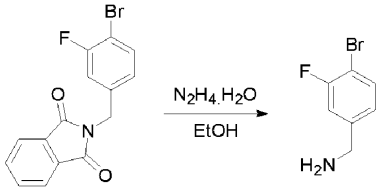
5-[4-(ацетиламино-метил)-2-фтор-бензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида



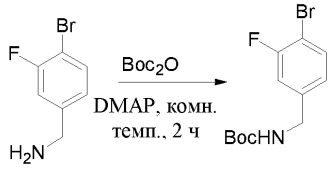
В раствор 4-бром-3-фторбензальдегида (10,1 г, 49,8 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли $NaBH_4$ (3,8 г, 99,6 ммоль, 2,0 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта (4-бром-3-фторфенил)метанола (10,3 г, 100%).



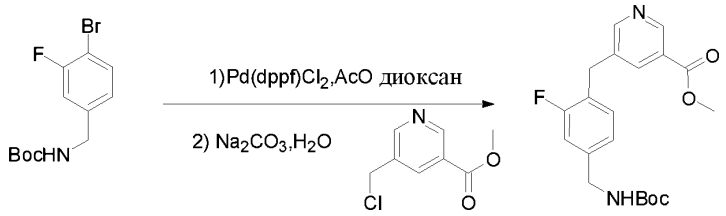
Смесь (4-бром-3-фторфенил)метанола (10,3 г, 50,0 ммоль, 1,0 экв.), PPh_3 (15,7 г, 60,0 ммоль, 1,2 экв.) и DIAD (12,1 г, 60,0 ммоль, 1,2 экв.) в THF (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили H_2O. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и органический слой промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 10/1-5/1, об./об.) с получением 2-(4-бром-3-фторбензил)изоиндол-1,3-диона (16,4 г, 98%) в виде белого твердого вещества.



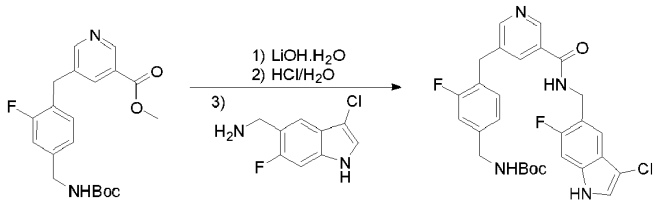
В раствор 2-(4-бром-3-фторбензил)изоиндол-1,3-диона (5,0 г, 15,0 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (100 мл) добавляли $N_2H_4 \cdot H_2O$ (3,75 г, 75 ммоль, 5,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляли в вакууме и остаток экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1-1/1, об./об.) с получением 4-бром-3-фторбензиламина (1,5 г, 46%) в виде желтого масла.



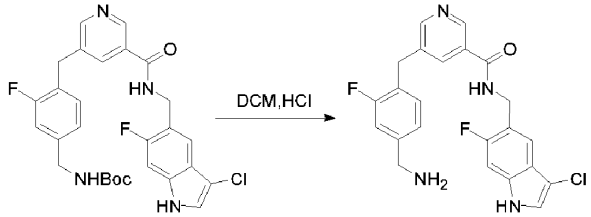
В раствор 4-бром-3-фторбензиламина (1,5 г, 7,35 ммоль, 1,0 экв.) в THF (50 мл) добавляли Boc_2O (3,2 г, 14,7 ммоль, 2,0 экв.) и DMAP (96 мг, 0,74 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом, промывали солевым раствором и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 20/1-10/1, об./об.) с получением трет-бутилового сложного эфира (4-бром-3-фторбензил)карбаминовой кислоты (800 мг, 36%) в виде белого твердого вещества.



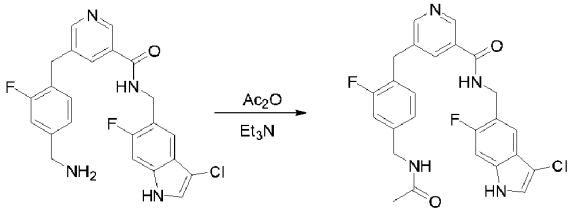
Сложный метиловый эфир 5-[4-(трет-бутоксикарбониламинометил)-2-фторбензил]никотиновой кислоты (1,0 г, 41%) получали, как описано для сложного метилового эфира 5-(6-гидроксиметилпиридин-3-илметил)никотиновой кислоты.



трет-Бутиловый сложный эфир (4-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}-3-фторбензил)карбаминовой кислоты (500 мг, 100%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.



В раствор трет-бутилового сложного эфира (4-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}-3-фторбензил)карбаминовой кислоты (500 мг, 0,93 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (20 мл) добавляли HCl (80 мг, 2,3 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и выпаривали с получением 5-(4-аминометил-2-фторбензил)-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида в виде белого твердого вещества (440 мг, 98%), которое использовали без очистки.

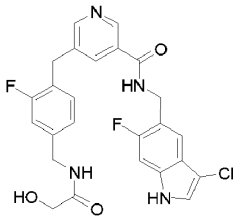


В раствор 5-(4-аминометил-2-фторбензил)-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли Et_3N (47 мг, 0,46 ммоль, 2,0 экв.) и Ac_2O (100 мг, 0,46 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-[4-(ацетиламинометил)-2-фторбензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (30 мг, 27%) в виде белого твердого вещества.

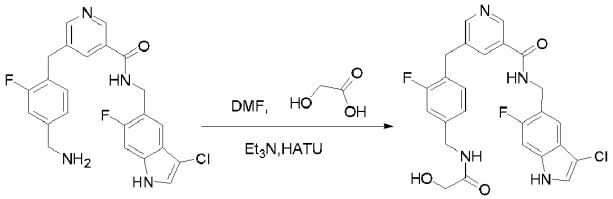
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 483.1, найдено: 483.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.38 (с, 1H), 9.17 (д, 1H), 8.90 (д, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.32 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.31 (т, 1H), 7.21 (д, 1H), 7.04 (д, 2H), 4.58 (с, 2H), 4.21 (д, 2H), 4.04 (с, 2H), 1.85 (с, 3H).

Пример 178. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-{2-фтор-4-[(2-гидрокси-ацетиламино)метил]бензил}никотинамида



N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-{2-фтор-4-[(2-гидрокси-ацетиламино)метил]бензил}никотинамид

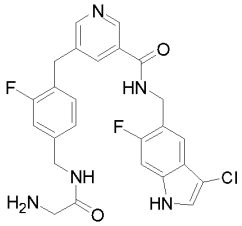


В раствор 5-(4-аминометил-2-фторбензил)-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (100 мг, 0,23 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли Et_3N (47 мг, 0,46 ммоль, 2,0 экв.), гидроксиуксусную кислоту (34 мг, 0,46 ммоль, 2,0 экв.) и HATU (105 мг, 0,28 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 5-{4-[(2-аминоацетиламино)метил]-2-фторбензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (30 мг, 27%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 498.1, найдено: 498.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.38 (с, 1H), 9.16 (с, 1H), 8.90 (д, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.31 (т, 1H), 8.01 (с, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.29 (т, 1H), 7.22 (д, 2H), 7.06 (д, 2H), 5.48 (т, 1H), 4.58 (с, 2H), 4.26 (д, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.84 (д, 2H).

Пример 179. Получение 5-{4-[(2-аминоацетиламино)метил]-2-фторбензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида



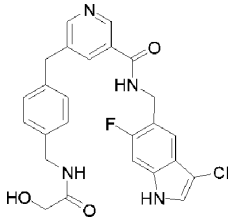
5-{4-[(2-амино-ацетиламино)-метил]-2-фтор-бензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамид

5-{4-[(2-Аминоацетиламино)метил]-2-фторбензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамид (18 мг, 17%) получали, как описано для 5-{4-[(2-аминоацетиламино)метил]-2-фторбензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 497.1, найдено: 497.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.17 (т, 1H), 8.90 (д, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.32 (с, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.44-7.50 (м, 2H), 7.06 (д, 2H), 4.58 (с, 2H),4.26 (д, 2H), 4.03 (с, 2H), 3.12 (с, 2H), 4.03 (с, 2H).

Пример 180. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-гидроксиацетамидо)-метил)бензил)никотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-гидроксиацетамидо)метил)бензил)никотинамид

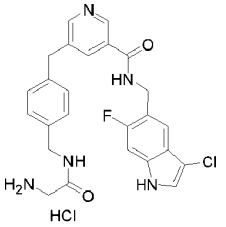
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-гидроксиацетамидо)метил)бензил)никотинамид (50 мг, 87%) получали, как описано для 5-{4-[(2-аминоацетиламино)метил]-2-фторбензил}-N-(3-хлор-6-

фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H+) m/z: вычислено: 481.1, найдено: 481.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.16 (т, 1H), 8.90 (с, 1H), 8.64 (с, 1H), 8.21 (т, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.47 (д, 1H), 7.24 (с, 1H), 7.21 (с, 4H), 5.45 (т, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.26 (д, 2H), 4.01 (с, 2H), 3.84 (д, 2H).

Пример 181. Получение 5-(4-((2-аминоацетамидо)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



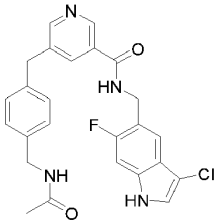
5-(4-((2-аминоацетамидо)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

5-(4-((2-Аминоацетамидо)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида гидрохлорид (40 мг, 80%) получали, как описано для 5-(4-аминометил-бензил)-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида, в виде светло-желтого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 480.1, найдено: 480.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.48 (с, 1H), 9.40 (т, 1H), 9.04 (с, 1H), 8.86 (т, 1H), 8.79 (д, 1H), 8.37 (с, 1H), 8.11 (с, 3H), 7.51 (д, 1H), 7.48 (д, 1H), 7.25 (с, 5H), 4.60 (д, 2H), 4.29 (д, 4H), 4.10 (с, 2H), 3.57 (к, 2H).

Пример 182. Получение 5-(4-(ацетамидометил)-3-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



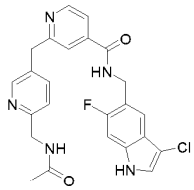
5-(4-(ацетамидометил)-3-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

5-(4-(Ацетамидометил)-3-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид (50 мг, 44%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбаминовой кислоты, в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 483, найдено: 483.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (уш.с, 1H), 9.15 (т, 1H), 8.90 (д, 1H), 8.65 (д, 1H), 8.25 (т, 1H), 8.08 (т, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.21-7.26 (м, 2H), 7.07-7.14 (м, 2H), 4.59 (д, 2H), 4.22 (д, 2H), 4.03 (с, 2H), 1.83 (с, 3H).

Пример 183. Получение 2-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



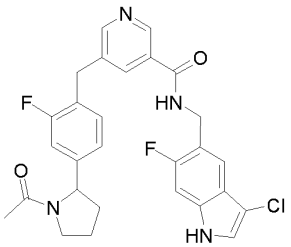
2-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-((6-(Ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-изоникотинамид 2,2,2-трифторацетат (25 мг, выход за 2 стадии 29%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

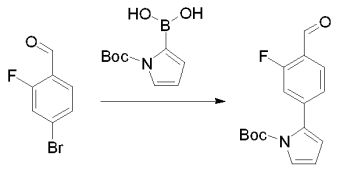
LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 467.1, найдено: 467.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.69 (д, 1H) 8.62 (д, 1H), 8.38 (д, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.81 (д, 1H), 7.71 (дд, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.22 (с, 1H), 7.11 (д, 1H), 4.69 (с, 2H),4.62 (с, 2H), 4.41 (с, 2H), 2.03 (с, 3H).

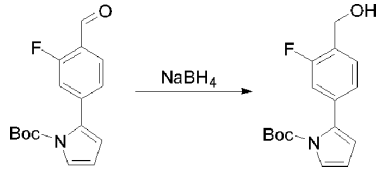
Пример 184. Получение метил 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



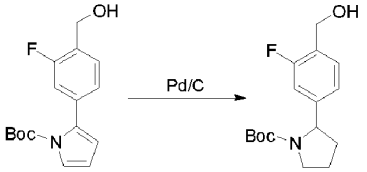
метил 5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



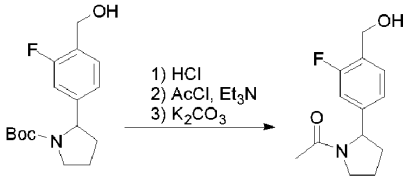
В раствор 4-бром-2-фторбензальдегида (4 г, 19,7 ммоль, 1 экв.) и N-Boc-2-пирролбороновой кислоты (5,4 г, 25,61 ммоль, 1,3 экв.) в диоксане (160 мл) и воде (40 мл) добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (1,48 г, 1,28 ммоль, 0,05 экв.) и Na_2CO_3 (6,26 г, 59,10 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли в вакууме и остаток разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/5, об./об.) с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (4,4 г, 77%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (4,5 г, 15,60 ммоль, 1 экв.) в MeOH (150 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (1,18 г, 31,20 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли насыщенным водным раствором NH_4Cl. Объединенную смесь концентрировали для удаления MeOH и полученный водный раствор экстрагировали DCM, сушили и концентрировали с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-гидроксиметилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (4 г, колич.).

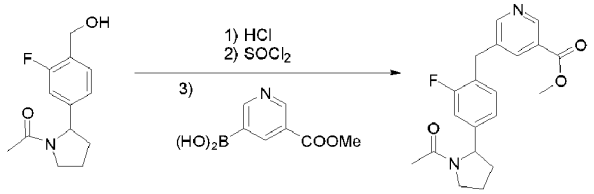


В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-гидроксиметилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты (4 г, 13,7 ммоль, 1 экв.) в MeOH (100 мл) добавляли 10% Pd/C (3 г). Смесь перемешивали при 40°C в атмосфере H_2 (50 psi) в течение 30 ч. Pd/C удаляли путем фильтрации и фильтрат концентрировали с получением трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (3,5 г, 86%) в виде желтого масла.

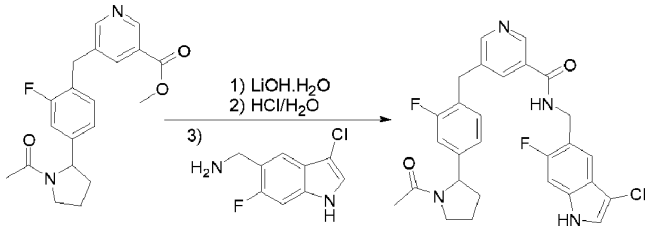


В раствор трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-карбоновой кислоты (4,7 г, 15,93 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в сухом DCM (150 мл) и в этот раствор добавляли AcCl (7,2 г, 47,79 ммоль, 3 экв.) и Et_3N (13 мл, 63,72 ммоль, 4 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и промывали 1н. раствором HCl и солевым раствором. Смесь сушили и концентри-

ровали в вакууме. В указанный выше сырой продукт в MeOH (100 мл) добавляли K_2CO_3 (4,39 г, 31,86 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA/PE = 1/1, об./об.) с получением 1-[2-(3-фтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-ил]этанона (3 г, выход 79% за 3 стадии) в виде желтого масла.



В раствор 1-[2-(3-фтор-4-гидроксиметилфенил)пирролидин-1-ил]этанона (1 г, 4,21 ммоль, 1 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и избыточный реагент удаляли путем выпаривания. Остаток обрабатывали $SOCl_2$ (5 мл) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 ч. Избыточный реагент удаляли в вакууме. В указанный выше остаток и сложный метиловый эфир 5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)никотиновой кислоты (6,31 ммоль, 1,5 экв.) в диоксане (40 мл) и воде (10 мл) добавляли Na_2CO_3 (1,7 г, 16.84 ммоль, 4 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2$ (0,17 г, 0,21 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 5-[4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил]никотиновой кислоты (284 мг, выход 19% за 3 стадии) в виде коричневого масла.

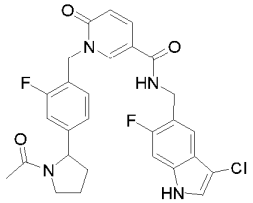


5-(4-(1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид (106 мг, выход 25% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 523.1, найдено: 523.1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.81 (с, 2H), 8.58 (с, 0.54 H), 8.47 (с, 0.46 H), 7.80 (с, 0.54H), 7.93 (с, 0.46H), 7.59-7.56 (м, 1H), 7.12-7.08 (м, 1.5H), 7.00-6.92 (м, 2H), 6.87-6.76 (м, 2.5H), 5.12 (дд, 0.46H), 4.85 (дд, 0.54H), 4.76-4.72 (м, 2H), 4.00 (с, 1H), 3.90 (с, 1H), 3.72-3.57 (м, 2H), 2.45-2.25 (м, 2H), 2.12 (с, 1H), 1.97-1.80 (м, 4H), 1.81 (с, 2H).

Пример 185. Получение 1-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида



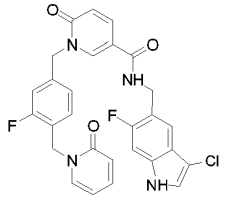
1-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

1-(4-(1-Ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид (70 мг, выход 49% для 2 стадий) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

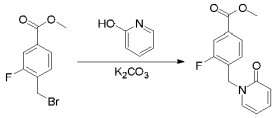
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 539.1, найдено: 539.1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.12 (с, 0.6H), 8.97 (с, 0.4H), 8.21 (с, 0.4H), 8.18 (с, 0.6H), 7.73-7.66 (м, 1H), 7.52-7.45 (м, 1.6H), 7.06-6.67 (м, 5H), 6.42 (д, 0.4H), 6.36 (д, 0.6H), 5.08 (с, 1H), 4.97-4.83 (м, 2H), 4.66-4.61 (м, 2H), 3.67-3.50 (м, 2H), 2.36-2.06 (м, 2H), 2.09 (с, 1.2 H), 1.90-1.72 (м, 4H), 1.77 (с, 1.8H).

Пример 186. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида

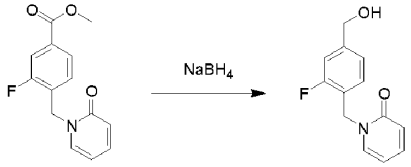


N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид



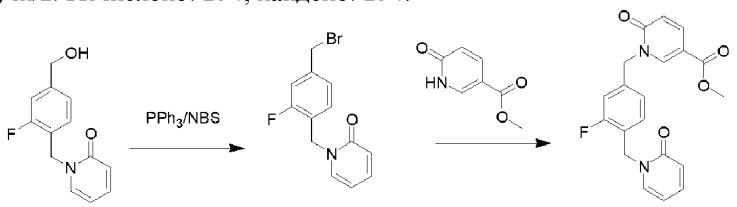
В смесь пиридин-2-ола (311 мг, 3,27 ммоль, 1,05 экв.) в DMF (5 мл) добавляли K_2CO_3 (862 мг, 6,24 ммоль, 2,0 экв.) с последующим метил 4-(бромметил)-3-фторбензоатом (770 мг, 3,12 ммоль, 1,0 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч и затем добавляли воду (80 мл). Смесь экстрагировали EA и органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE-PE/EA = 2/1, об./об.) с получением метил 3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (650 мг, 80%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 262, найдено: 262.



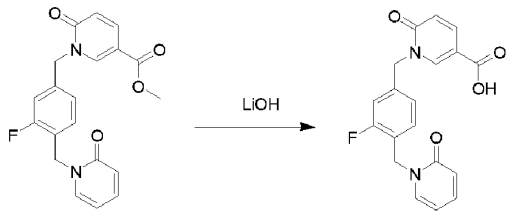
В смесь метил 3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата (650 мг, 2,49 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (30 мл) добавляли $NaBH_4$ (1,9 г, 49,80 ммоль, 20,0 экв.). Полученную смесь продолжали перемешивать в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM~DCM/MeOH = 10/1, об./об.) с получением 1-(2-фтор-4-(гидроксилметил)-бензил)пиридин-2(1H)-она (150 мг, 25%) в виде бесцветного масла.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 234, найдено: 234.



В смесь 1-(2-фтор-4-(гидроксилметил)бензил)пиридин-2(1H)-она (150 мг, 0,64 ммоль, 1.0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли PPh_3 (253 мг, 0,96 ммоль, 1,5 экв.) с последующим NBS (125 мг, 0,70 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч и затем концентрировали. Остаток добавляли в смесь метил 6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (98 мг, 0,64 ммоль, 1,0 экв.) и K_2CO_3 (176 мг, 1,28 ммоль, 2,0 экв.) в DMF (10 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли воду (20 мл) и смесь экстрагировали EA. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE-PE/EA = от 10/1 до EA) с получением метил 1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (150 мг, 63%) в виде белого твердого вещества.

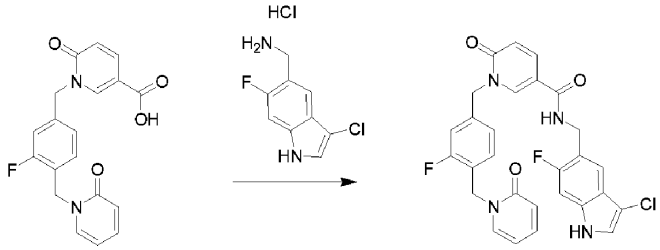
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 369, найдено: 369.



В смесь метил 1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилата (150 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) в смеси THF/вода (2 мл/2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (26 мг,

0,61 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь продолжали перемешивать в течение 2 ч и затем подкисляли до pH 6 с помощью 1н. HCl, и концентрировали с получением 180 мг сырой 1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты, которую использовали напрямую на следующей стадии.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 355, найдено: 355.

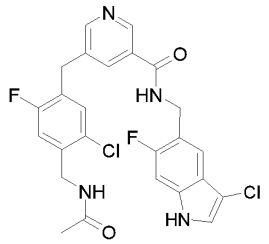


В раствор 1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (200 мг, сырое вещество) в DMF (5 мл) добавляли C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина гидрохлорид (76 мг, 0,41 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (92 мг, 0,48 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (65 мг, 0,48 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (124 мг, 1,23 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Анализ LRMS показал расходование SM. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида (15 мг, 7%) в виде белого твердого вещества.

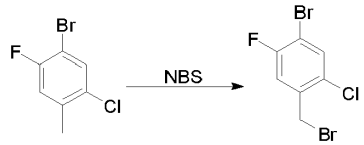
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 535, найдено: 535.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.39 (д, 1H), 7.98 (д, 1H), 7.68 (д, 1H), 7.51-7.55 (м, 2H), 7.25-7.30 (м, 2H), 7.12-7.18 (м, 3H), 6.54-6.60 (м, 2H), 6.38-6.42 (т, 1H), 5.27 (с, 4H), 4.67 (с, 2H).

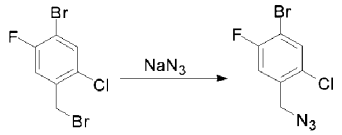
Пример 187. Получение 5-(4-(ацетамидометил)-5-хлор-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



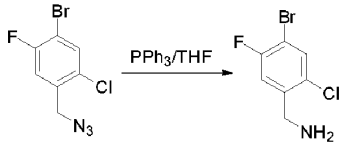
5-(4-(ацетамидометил)-5-хлор-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид



Смесь 1-бром-5-хлор-2-фтор-4-метил-бензола (10,0 г, 44,75 ммоль, 1,0 экв.), NBS (7,9 г, 44,75 ммоль, 1,0 экв.) и AIBN (736 мг, 4,48 ммоль, 0,1 экв.) в CCl_4 (250 мл) нагревали до появления конденсата и продолжали перемешивать в течение 3 ч в атмосфере N_2. Смесь концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE-PE/EA = 30/1, об./об.) с получением 1-бром-4-бромметил-5-хлор-2-фторбензола (7,5 г, 56%) в виде желтого масла.

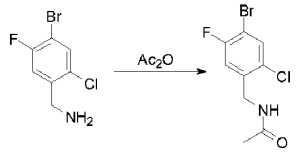


В смесь 1-бром-4-бромметил-5-хлор-2-фторбензола (7,5 г, 24,81 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (50 мл) добавляли NaN_3 (1,9 г, 29,77 ммоль, 1,2 экв.) при 0°C и затем полученную смесь нагревали до комнатной температуры и продолжали перемешивать в течение 2 ч. Добавляли EA (80 мл). Смесь промывали солевым раствором и органическую фазу сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (PE-PE/EA = 30/1, об./об.) с получением 1-азидометил-4-бром-2-хлор-5-фторбензола (6 г, сырое вещество) в виде желтого масла, которое использовали напрямую без дополнительной очистки.



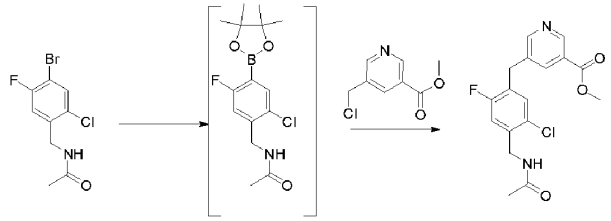
В раствор 1-азидометил-4-бром-2-хлор-5-фторбензола (4 г, 15,15 ммоль, 1,0 экв.) в THF (20 мл) и воде (5 мл) добавляли PPh_3 (5,9 г, 22,73 ммоль, 1.5 экв.) при 0°C и затем полученную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH = 10/1, об./об.) с получением 4-бром-2-хлор-5-фторбензиламина (1,8 г, 50%) в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 238, 240, найдено: 238, 240.



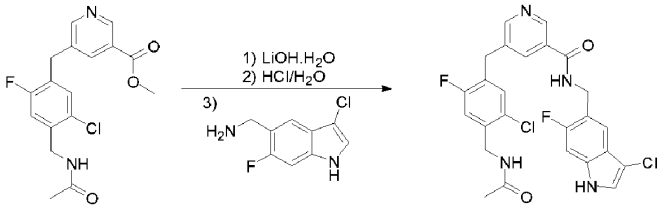
N-(4-бром-2-хлор-5-фторбензил)ацетамид (1,6 г, 76%) получали, как описано для 5-[4-(ацетиламинометил)-2-фторбензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 280, 282, найдено: 280, 282.



Сложный метиловый эфир 5-[4-(ацетиламинометил)-5-хлор-2-фторбензил]никотиновой кислоты (550 мг, 46%) получали, как описано для сложного метилового эфира 5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 351, найдено: 351.

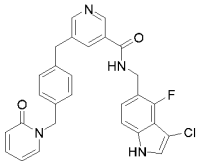


5-(4-(Ацетамидометил)-5-хлор-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-никотинамид (45 мг, 30%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 517, найдено: 517.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (уш.с, 1H), 9.18 (т, 1H), 8.91 (д, 1H), 8.64 (д, 1H), 8.34 (т, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.50-7.53 (д, 2H), 7.45 (д, 1H), 7.22 (д, 2H), 7.13 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.25 (д, 2H), 4.05 (с, 2H), 1.89 (с, 3H).

Пример 188. Получение N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамида



N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид

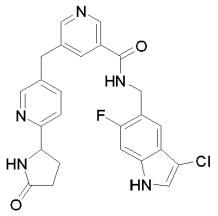
N-((3-Хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-никотинамид (20 мг, 13%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбаминовой кислоты, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501, найдено: 501.

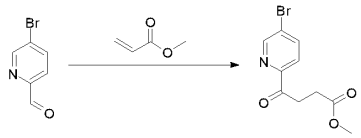
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.57 (уш.с, 1H), 9.11 (т, 1H), 8.86 (д, 1H), 8.60 (д, 1H), 8.04 (т, 1H),

7.72-7.75 (м, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.36-7.42 (м, 1H), 7.11-7.25 (м, 6H), 6.37-6.40 (м, 1H), 6.18-6.22 (м, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.56 (д, 2H), 3.99 (с, 2H).

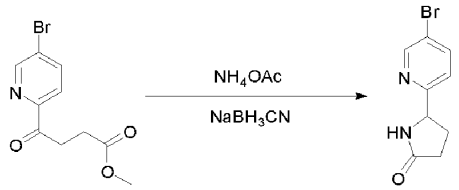
Пример 189. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида



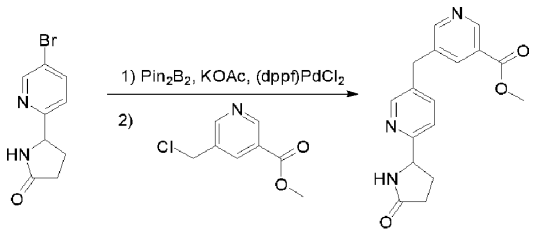
N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксо-пирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамид



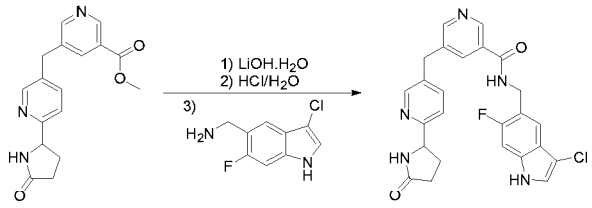
В раствор 5-бромпиридин-2-карбальдегида (2,82 г, 20 ммоль, 1,0 экв.) и 3-этил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолия бромида (1,0 г, 4,0 ммоль, 0,2 экв.) в сухом MeOH (100 мл) добавляли метилакрилат (2,2 мл, 24 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (8,4 мл, 60 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl. MeOH удаляли путем выпаривания. Водный слой экстрагировали EA. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 50/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 4-(5-бромпиридин-2-ил)-4-оксомасляной кислоты (1,6 г, 30%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор сложного метилового эфира 4-(5-бромпиридин-2-ил)-4-оксомасляной кислоты (840 мг, 3,1 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (15 мл) добавляли NH_4OAc (2,4 г, 31 ммоль, 10 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем добавляли $NaBH_3CN$ (215 мг, 3,41 ммоль, 1,1 экв.) и реакционную смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в EA и промывали водой. Органическую фазу сушили и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (EA) с получением 5-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-она (390 мг, 52%) в виде белого твердого вещества.



В раствор 5-(5-бромпиридин-2-ил)пирролидин-2-она (390 мг, 1,63 ммоль, 1 экв.) и $B_2(Pin)_2$ (413 мг, 1,63 ммоль, 1 экв.) в диоксане (10 мл) добавляли KOAc (478 мг, 4,88 ммоль, 3 экв.) и $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (66 мг, 0,08 ммоль, 0,05 экв.). Смесь перемешивали при 95°C в течение 30 ч. После охлаждения до комнатной температуры в смесь добавляли сложный метиловый эфир 5-хлорметил-никотиновой кислоты (363 мг, 1,96 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (66 мг, 0,08 ммоль, 0,05 экв.), Na_2CO_3 (517 мг, 4,88 ммоль, 3 экв.) и воду (3 мл). Смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (130 мг, 26%) в виде желтого твердого вещества.

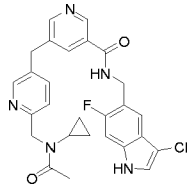


В раствор сложного метилового эфира 5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотиновой кислоты (130 мг, 0,42 ммоль, 1,0 экв.) в THF (5 мл)/H_2O (5 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (20 мг, 0,46 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 с помощью 1н. раствора HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (117 мг, 0,51 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HATU (194 мг, 0,51 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,18 мл, 1,25 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляли водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 10/1, об./об.) с получением N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида (60 мг, выход 30% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 478.1, найдено: 478.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.87 (д, 1H), 8.60 (д, 1H), 8.47 (д, 1H), 8.10 (т, 1H), 7.69 (дд, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.35 (д, 1H), 7.24 (с, 1H), 7.13 (д, 1H), 4.85-4.81 (м, 1H), 4.70 (с, 2H), 4.10 (с, 2H), 2.63-2.54 (м, 1H), 2.45-2.39 (м, 2H), 2.07-1.98 (м, 1H).

Пример 190. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамида



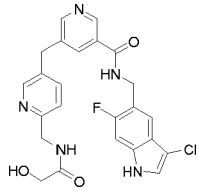
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид (45 мг, 36%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 506, найдено: 506.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.39 (уш.с, 1H), 9.16 (т, 1H), 8.90 (д, 1H), 8.66 (д, 1H), 8.45 (с, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.60 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.22 (д, 1H), 7.09 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.51 (с, 1H), 4.03 (с, 2H), 2.77-2.81 (м, 1H), 2.16 (с, 3H), 1.73-1.75 (м, 4H).

Пример 191. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-{6-[(2-гидроксиацетиламино)метил]пиридин-3-илметил}никотинамида



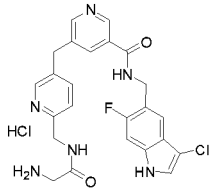
N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-{6-[(2-гидроксиацетиламино)метил]пиридин-3-илметил}никотинамид

N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-{6-[(2-гидрокси-ацетиламино)метил]пиридин-3-илметил}никотинамид (20 мг, 35%) получали, как описано для 5-{4-[(2-аминоацетиламино)метил]-2-фторбензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида в виде желтого масла.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 482.1, найдено: 482.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.86 (с, 1H), 8.57 (с, 1H), 8.39 (с, 1H), 8.08 (д, 1H), 7.60 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.28-7.22 (м, 2H), 7.11 (д, 1H), 4.68 (с, 2H), 4.51 (с, 2H), 4.05 (д, 1H).

Пример 192. Получение 5-((6-((2-аминоацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



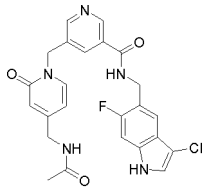
5-((6-((2-аминоацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

5-{6-[(2-Аминоацетиламино)метил]пиридин-3-илметил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамид (40 мг, 59,5%) получали, как описано для 5-(6-аминометилпиридин-3-илметил)-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида, в виде желтого твердого вещества.

LRMS (M+H+) m/z: вычислено: 481.1, найдено: 481.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.49 (с, 1H), 9.42 (т, 1H), 9.24 (т, 1H), 9.07 (д, 1H), 8.87 (д, 1H), 8.78 (д, 1H), 8.24 (с, 1H), 7.71 (д, 1H), 7.52-7.48 (м, 2H), 7.26-7.23 (м, 1H), 4.61 (д, 4H), 4.27 (с, 2H), 3.71-3.66 (м, 2H).

Пример 193. Получение 5-((4-(ацетамидометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



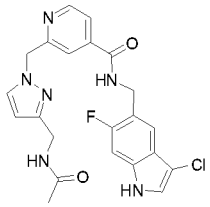
5-((4-(ацетамидометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

5-((4-(Ацетамидометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид (73 мг, выход 67% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 428.1, найдено: 428.1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 9.22 (т, 1H), 8.96 (д, 1H), 8.69 (д, 1H), 8.32 (т, 1H), 8.11 (с, 1H), 7.83 (д, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.47 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 6.23 (с, 1H), 6.17 (дд, 1H), 5.14 (с, 2H), 4.60 (д, 2H), 4.08 (с, 2H), 1.88 (с, 3H).

Пример 194. Получение 2-((3-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



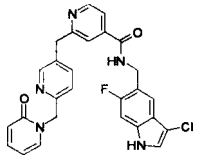
2-((3-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-((3-(Ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, выход 33% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 455.1, найдено: 455.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.40 (с, 1H), 9.28 (т, 1H), 8.68 (д, 1H), 8.15 (т, 1H), 7.79 (д, 1H), 7.72 (д, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.23 (д, 1H), 6.15 (д, 1H), 5.42 (с, 2H), 4.59 (д, 2H), 4.16 (д, 2H), 1.80 (с, 3H).

Пример 197. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид

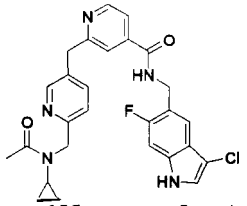
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид (50 мг, выход 42% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 502.1, найдено: 502.1.

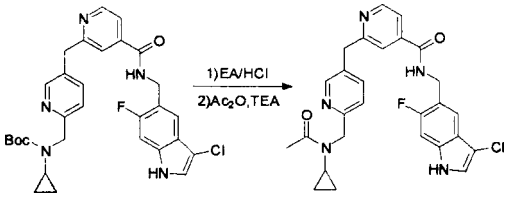
^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.60 (д, 1H), 8.46 (д, 1H), 7.74-7.70 (м, 4H), 7.56-7.53 (м, 2H), 7.25 (с, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.14 (д, 1H), 6.55 (д, 1H), 6.40 (дт, 1H), 5.24 (с, 2H), 4.71 (с, 2H), 4.22 (с, 2H).

Соединения в примерах 195, 196, 198, 199, 200 получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида.

Пример 201. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид

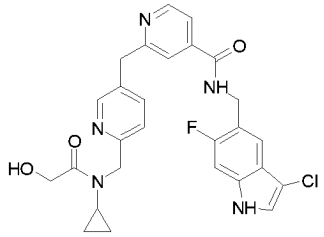


В раствор трет-бутилового сложного эфира (5-{4-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]-пиридин-2-илметил}пиридин-2-илметил)циклопропил-карбаминовой кислоты (70 мг, 0,12 ммоль, 1,0 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и в этот остаток в DCM добавляли Ac2O (25 мг, 0,24 ммоль, 2 экв.) и TEA (50 мг, 0,48 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь гасили водой. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида (27 мг, выход 43% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

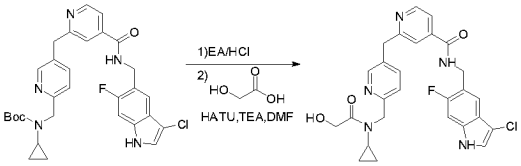
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 506.1, найдено: 506.1.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$, 400 МГц) δ 11.38 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.75 (с, 1H), 7.64-7.61 (м, 2H), 7.51 (д, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.11 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.52 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 2.80-2.77 (м, 1H), 2.17 (с, 3H), 0.76-0.74 (м, 4H).

Пример 202. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропил-2-гидроксиацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропил-2-гидроксиацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид

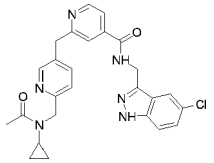


В суспензию трет-бутилового сложного эфира (5-{4-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-2-илметил}пиридин-2-илметил)циклопропил-карбаминовой кислоты (100 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) в EA добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Смесь концентрировали в вакууме и в остаток в DMF добавляли гидроксиуксусную кислоту (16 мг, 0,27 ммоль, 1,2 экв.), HATU (67 мг, 0,18 ммоль, 1,0 экв.) и TEA (89 мг, 0,9 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь гасили водой, экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропил-2-гидроксиацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида (19 мг, выход 21% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 522.1, найдено: 522.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.23 (т, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.45 (с, 1H), 7.75 (с, 1H), 7.64-7.62 (м, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.14 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.56 (с, 2H), 4.45 (т, 1H), 4.32 (д, 2H), 4.15 (с, 2H), 2.72-2.72 (м, 1H), 0.75-0.70 (м, 4H).

Пример 203. Получение N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)-метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида



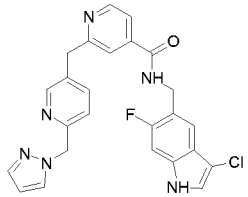
N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((5-Хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид (12 мг, 20%) получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамида, в виде белого твердого вещества.

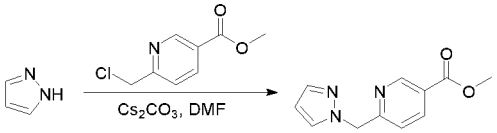
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 489.1, найдено: 489.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.09 (с, 1H), 9.38 (т, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.44 (с, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.75 (с, 1H), 7.62 (д, 2H), 7.55 (д, 1H), 7.36 (д, 1H), 7.11 (д, 1H), 4.80 (д, 2H), 4.52 (с, 2H), 4.15 (с, 2H), 2.81-2.79 (м, 1H), 2.18 (с, 3H), 0.76-0.75 (м, 4H).

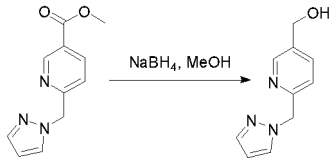
Пример 204. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(6-пиразол-1-илметилпиридин-3-илметил)изоникотинамида



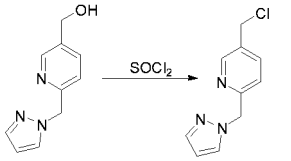
N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(6-пиразол-1-илметил-пиридин-3-илметил)изоникотинамид



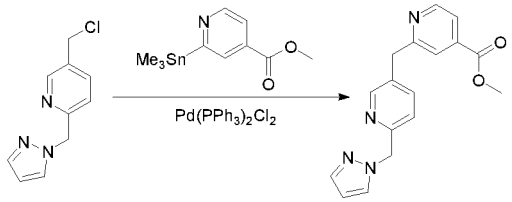
В раствор 1H-пиразола (1,4 г, 20,3 ммоль, 1,5 экв.) в THF (30 мл) добавляли Cs_2CO_3 (13,2 г, 40,5 ммоль, 3,0 экв.) и сложный метиловый эфир 6-хлорметил-никотиновой кислоты (2,5 г, 13,0 ммоль, 1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1-1/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 6-пиразол-1-илметил-никотиновой кислоты (1,9 г, 67%) в виде белого твердого вещества.



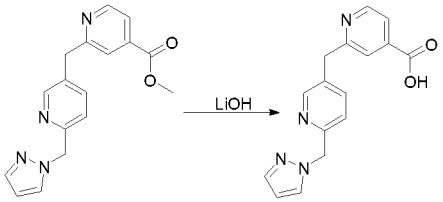
(6-Пиразол-1-илметилпиридин-3-ил)метанол (0,8 г, 50%) получали, как описано для 1-(2-фтор-4-(гидроксилметил)бензил)пиридин-2(1H)-она, в виде белого твердого вещества.



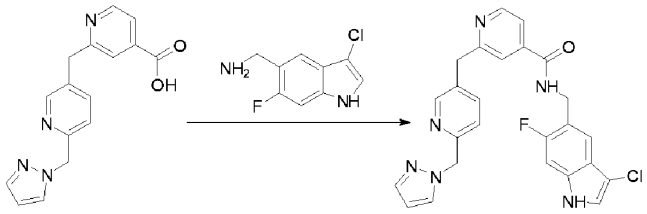
5-Хлорметил-2-пиразол-1-илметилпиридин (0,7 г, 81%) получали, как описано для 1-(4-хлорметил-2-метансульфонил-бензил)-1H-пиридин-2-она, в виде коричневого твердого вещества.



Сложный метиловый эфир 2-(6-пиразол-1-илметилпиридин-3-илметил)изоникотиновой кислоты (180 мг, 40%) получали, как описано для сложного метилового эфира 2-[6-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]изоникотиновой кислоты, в виде желтого твердого вещества.



2-(6-Пиразол-1-илметилпиридин-3-илметил)изоникотиновую кислоту (170 мг, сырое вещество) получали, как описано для 1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты, в виде белого твердого вещества, которое использовали без очистки.

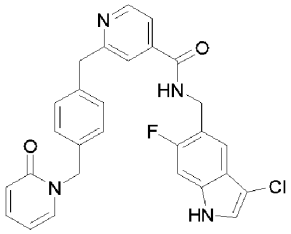


N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(6-пиразол-1-илметилпиридин-3-илметил)-изоникотинамид (140 мг, 50%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбаминовой кислоты в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 475.1, найдено: 475.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.21 (т, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.49 (с, 1H), 7.82 (д, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.62-7.66 (м, 2H), 7.51 (д, 2H), 7.44-7.45 (м, 2H), 7.21 (д, 1H), 6.91 (д, 1H), 6.27 (т, 1H), 5.38 (с, 2H), 4.79 (с, 1H), 4.58 (д, 2H), 4.16 (с, 2H).

Пример 205. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

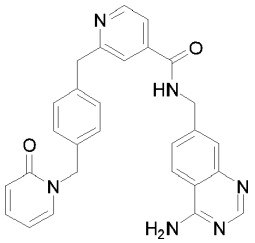
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (40 мг, выход 27% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501.1, найдено: 501.1.

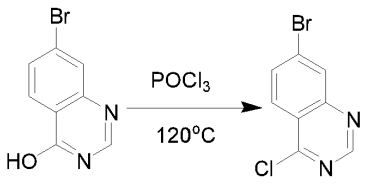
^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.54 (дд, 1H), 7.64 (с, 1H), 7.64-7.58 (м, 2H), 7.50-7.44 (м, 2H), 7.22-7.20 (м, 5H), 7.10 (д, 1H), 6.52 (д, 1H), 6.32 (т, 1H), 5.11 (с, 2H), 4.66 (с, 2H), 4.13 (с, 2H).

Соединения из примеров 206, 207, 211, 213, 214, 215, 216, 217, 218, 219, 220, 221, 222 и 332 получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)изоникотинамида.

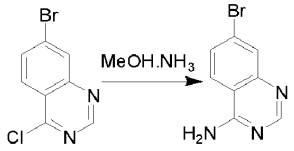
Пример 208. Получение N-((4-аминохиназолин-7-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



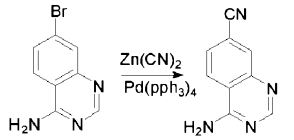
N-((4-аминохиназолин-7-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид



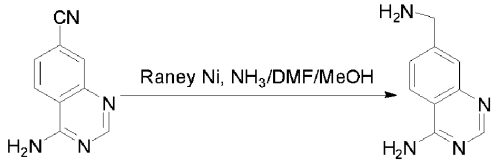
В раствор добавляли 7-бром-хиназолин-4-ол (10 г, 44,4 ммоль, 1,0 экв.) в $POCl_3$ (200 мл). Смесь перемешивали при 120°C в течение ночи. Смесь концентрировали и экстрагировали DCM и объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили и концентрировали с получением 7-бром-4-хлор-хиназолина в виде желтого твердого вещества (10 г, сырое вещество).



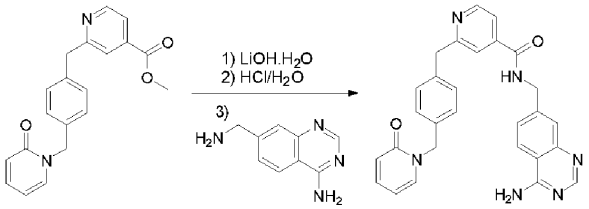
В раствор добавляли 7-бром-4-хлор-хиназолин (10 г, 41,50 ммоль, 1,0 экв.) в $MeOH/NH_3$ (500 мл) и перемешивали при 30°C в течение 48 ч. Смесь концентрировали с получением 7-бром-хиназолин-4-иламина в виде желтого твердого вещества (10 г, сырое вещество).



В раствор 7-бром-хиназолин-4-иламина (10 г, 45,04 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (400 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (13,22 г, 112,3 ммоль, 2,5 экв.) и $Pd(pph_3)_4$ (5,2 г, 4,51 ммоль, 0,1 экв.). Смесь перемешивали при 120°C в течение 4 ч. Смесь концентрировали и экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 50/1, об./об.) с получением 4-амино-хиназолин-7-карбонитрила (4,5 г, 59%) в виде желтого масла.



В раствор 4-амино-хиназолин-7-карбонитрила (4,5 г, 26,47 ммоль, 1 экв.) в MeOH (200 мл), DMF (200 мл) и гидроксиде аммония (100 мл) добавляли Raney Ni (4,0 г). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи в атмосфере водорода. Raney Ni отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением 7-аминометил-хиназолин-4-иламина (3 г, сырое вещество) в виде желтого твердого вещества.

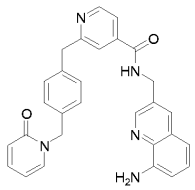


N-((4-аминохиназолин-7-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид (15 мг, выход 13% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде грязно-белого твердого вещества.

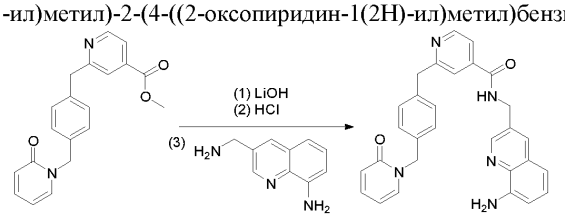
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 577.1, найдено: 577.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.42 (т, 1H), 8.63-8.64 (д, 1H), 8.36 (с, 1H), 8.15-8.17 (д, 1H), 7.64-7.76 (м, 5H), 7.54 (с, 1H), 7.41-7.43 (м, 2H), 7.20-7.27 (м, 4H), 6.38-6.40 (д, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.61-4.63 (д, 2H), 4.13 (с, 2H).

Пример 209. Получение N-((8-аминохинолин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



N-((8-аминохинолин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид



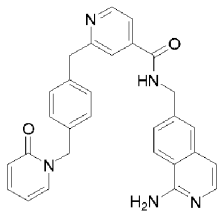
В раствор сложного метилового эфира 2-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]изоникотиновой кислоты (162 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в THF (3 мл)/H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (25 мг, 0,58 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5 с помощью 1н. раствора

HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор указанного выше сырого продукта и 3-аминометил-хинолин-8-иламина (102 мг, 0,49 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (5 мл) добавляли HOBT (99 мг, 0,73 ммоль, 1,5 экв.), EDCI (140 мг, 0,73 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (148 мг, 1,46 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((8-аминохинолин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида (15 мг, выход 6,5% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 476.2, найдено: 476.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 9.39 (т, 1H), 8.71 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.63 (д, 1H), 7.42 (т, 1H), 7.36-7.19 (м, 5 H), 7.04 (д, 1H), 6.84 (с, 1H), 6.40 (с, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.04 (с, 2H), 4.65 (д, 2H), 4.12 (с, 2H).

Пример 210. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



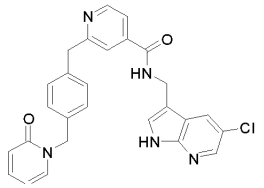
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид (25 мг, выход 18% за 2 стадии) получали, как описано для N-((8-аминохинолин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида, в виде грязно-белого твердого вещества.

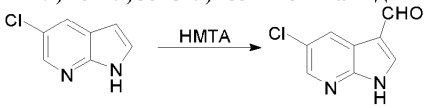
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 476.2, найдено: 476.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.59 (д, 1H), 8.09 (д, 1H), 7.73-7.62 (м, 5H), 7.48 (д, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.23 (с, 4H), 6.94 (д, 1H), 6.55 (д, 1H), 6.36 (д, 1H), 5.13 (с, 2H), 4.70 (с, 2H), 4.17 (с, 2H).

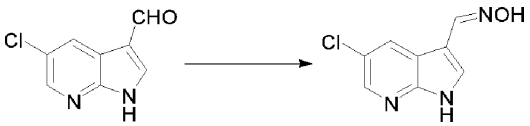
Пример 212. Получение N-((5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



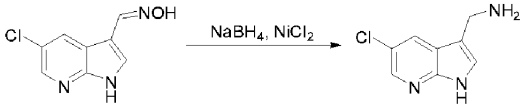
N-((5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид



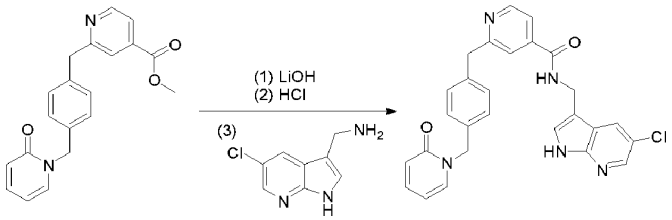
В суспензию 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридина (10,0 г, 65,5 ммоль, 1 экв.) в AcOH (56,7 мл) и воде (28,3 мл) добавляли гексаметилентетрамин (11,9 г, 85,2 ммоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение ночи, с последующим добавлением 200 мл воды. После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь фильтровали для извлечения твердого вещества, которое сушили на воздухе с получением 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида (6,2 г, 53%) в виде желтого твердого вещества.



В раствор 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида (1,0 г, 5,55 ммоль, 1 экв.) в EtOH (40 мл) и воде (10 мл) добавляли хлорид гидроксиламмония (575 мг, 8,33 ммоль, 1,5 экв.) и Na_2CO_3 (1,06 г, 10,0 ммоль, 1,8 экв.). Смесь перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Осадок собирали путем фильтрации с получением 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида оксима (1,0 г, 92%) в виде грязно-белого твердого вещества.



В раствор 5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбальдегида оксима (200 мг, 2 ммоль, 1 экв.) в MeOH (5 мл) добавляли $NiCl_2$ (128 мг, 1 ммоль, 1 экв.) и $NaBH_4$ (228 мг, 6 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. $NiCl_2$ отфильтровывали и фильтрат концентрировали в вакууме с получением C-(5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метиламина (65 мг, 30%) в виде желтого твердого вещества.

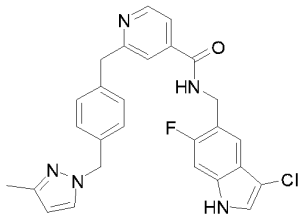


N-((5-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (49 мг, выход 34% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде белого твердого вещества.

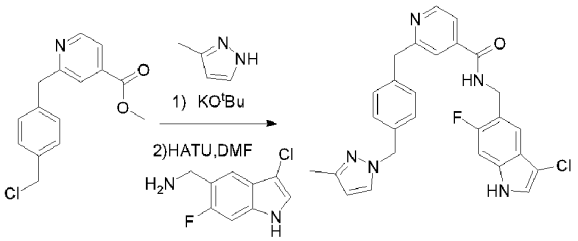
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 484.2, найдено: 484.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.76 (с, 1H), 9.13 (т, 1H), 8.59 (д, 1H), 8.18 (дд, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.57 (д, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.42-7.36 (м, 1H), 7.25-7.18 (м, 4H), 6.40 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.03 (с, 2H), 4.57 (с, 2H), 4.09 (с, 2H).

Пример 223. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид

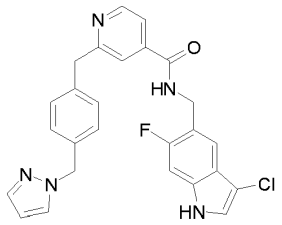


В раствор сложного метилового эфира 2-(4-хлорметил-бензил)изоникотиновой кислоты (100 мг, 0,36 ммоль, 1 экв.) и 3-метил-1H-пиразола (90,72 мг, 1,8 ммоль, 3 экв.) в THF (5 мл)/DMF (2 мл) добавляли KOtBu (79,92 мг, 0,72 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение в течение ночи. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор указанного выше сырого продукта и C-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метиламина (102 мг, 0,43 ммоль, 1,2 экв.) в DMF (5 мл) добавляли HATU (136,8 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) и Et_3N (0,19 мг, 1,44 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамида (10 мг, выход 6% за 2 стадии) в виде белого твердого вещества.

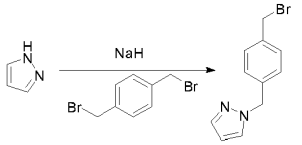
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 488.1, найдено: 488.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.21 (т, 1H), 8.61-8.60 (д, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.63-7.61 (м, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.45-7.43 (д, 1H), 7.24-7.21 (м, 3H), 7.13-7.11 (д, 1H), 7.02-7.00 (д, 1H), 6.03-5.99 (м, 1H), 5.22-5.15 (д, 2H), 4.10 (с, 2H), 4.60-4.58 (д, 2H), 4.58-4.57 (д, 2H), 4.11-4.08 (м, 2H), 2.17-2.11 (д, 2H).

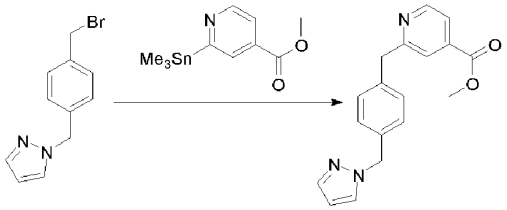
Пример 224. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(4-пиразол-1-илметил-бензил)изоникотинамида



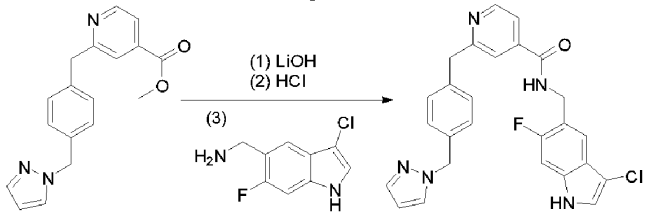
N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(4-пиразол-1-илметил-бензил)изоникотинамид



В раствор 1H-пиразола (0,52 г, 7,58 ммоль, 1,0 экв.) в THF (30 мл) добавляли NaH (0,18 г, 7,58 ммоль, 1,0 экв.) и 1,4-бис-бромметилбензол (3,0 г, 11,36 ммоль, 1,5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 3/1-1/1, об./об.) с получением 1-(4-бромметилбензил)-1H-пиразола (1,5 г, 79%) в виде белого твердого вещества.



Сложный метиловый эфир 2-(4-пиразол-1-илметил-бензил)изоникотиновой кислоты (130 мг, 21%) получали, как описано для сложного метилового эфира 2-[6-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]изоникотиновой кислоты в виде белого твердого вещества.

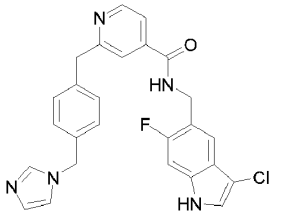


N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(4-пиразол-1-илметил-бензил)изоникотинамид (30 мг, 15,1%) получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 474.1, найдено: 474.1.

^{1}H ЯМР (MeOD, 400 МГц) δ 8.59 (д, 1H), 7.63-7.68 (м, 3H), 7.50-7.54 (м, 2H), 7.28 (с, 1H), 7.26 (с, 2H), 7.13-7.18 (м, 3H), 6.32 (т, 1H), 5.32 (с, 2H), 5.15 (с, 1H), 4.71 (с, 2H), 4.20 (с, 2H).

Пример 225. Получение 2-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



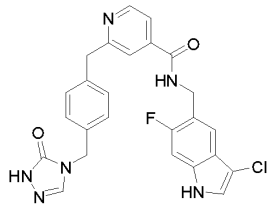
2-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-(4-((1H-Имидазол-1-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (20 мг, выход 12% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 474.1, найдено: 474.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.23-9.20 (т, 1H), 8.61-8.60 (д, 1H), 7.95-7.91 (м, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.63-7.61 (д, 1H), 7.51-7.50 (д, 1H), 7.45-7.44 (д, 1H), 7.28-7.17 (м, 6 H), 6.89 (с, 1H), 5.16 (с, 2H), 4.58-4.57 (д, 2H), 4.12 (с, 2H).

Пример 226. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((5-оксо-1H-1,2,4-триазол-4(5H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



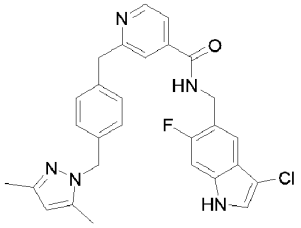
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((5-оксо-1H-1,2,4-триазол-4(5H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((5-оксо-1H-1,2,4-триазол-4(5H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (17 мг, выход 11% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде желтого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 491.1, найдено: 491.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.67 (с, 1H), 11.39 (с, 1H), 9.21 (т, 1H), 8.62-8.60 (д, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.62-7.61 (д, 1H), 7.51-7.50 (д, 1H), 7.46-7.44 (д, 1H), 7.28-7.18 (м, 5H), 4.67 (с, 2H), 4.59-4.57 (д, 2H), 4.12 (с, 2H).

Пример 227. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамида



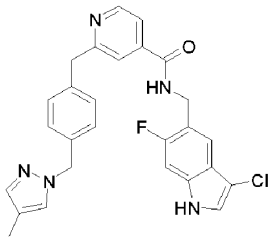
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (8 мг, выход 5% за 2 стадии) получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 502.1, найдено: 502.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.40 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.62-8.61 (д, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.63-7.62 (д, 1H), 7.52-7.51 (д, 1H), 7.46-7.44 (д, 1H), 7.25-7.22 (м, 3H), 7.03-7.01 (д, 2H), 5.82 (с, 1H), 5.12 (с, 2H), 4.59-4.58 (д, 2H), 4.12 (с, 2H), 2.14 (с, 3H), 2.08 (с, 3H).

Пример 228. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамида



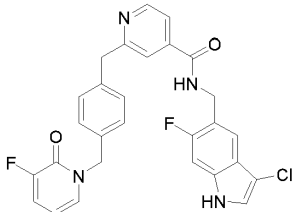
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (66 мг, выход 37% за 2 стадии) получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамида, в виде белого твердого вещества.

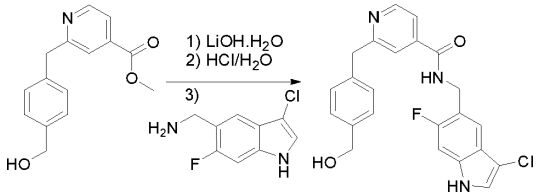
LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 588.1, найдено: 588.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.43 (д, 1H), 9.35 (д, 1H), 8.72-8.71 (д, 1H), 7.85-7.70 (м, 2H), 7.51-7.45 (м, 3H), 7.27-7.13 (м, 6 H), 5.50-5.48 (д, 2H), 4.60 (д, 2H), 4.20 (с, 2H), 1.97 (с, 3H).

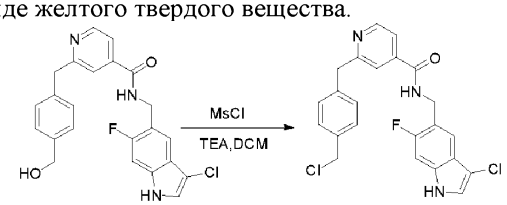
Пример 229. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



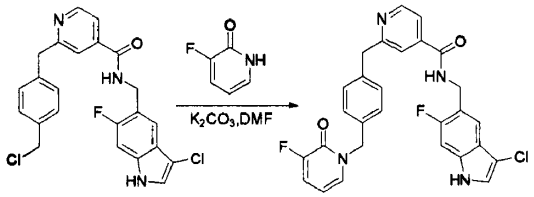
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид



N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(4-гидроксиметил-бензил)изоникотинамид (6 г, 91%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде желтого твердого вещества.



В раствор N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(4-гидроксиметилбензил)изоникотинамида (4 г, 9,4 ммоль, 1 экв.) в DCM (100 мл) добавляли TEA (3,2 мл, 23,5 ммоль, 2,5 экв.) и MsCl (1,2 г, 11,28 ммоль, 1,2 экв). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение в течение ночи и разбавляли водой. Смесь экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 100/1, об./об.) с получением N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(4-хлорметилбензил)изоникотинамида (2 г, 48%) в виде желтого твердого вещества.



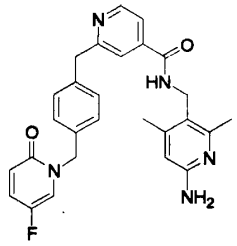
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (25 мг, 21%) получали, как описано для 3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 519.1, найдено: 519.1.

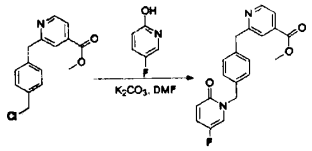
^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.41 (с, 1H), 9.25-9.23 (т, 1H), 8.63-8.62 (д, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.65-7.63 (м, 2H), 7.52-7.46 (м, 2H), 7.40-7.35 (м, 1H), 7.29-7.22 (м, 5 H), 6.23-6.18 (м, 1H), 5.13 (с, 2H), 4.61-4.60 (д, 2H), 4.13 (с, 2H).

Соединения в примерах 232, 234-244 получали аналогично N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамиду.

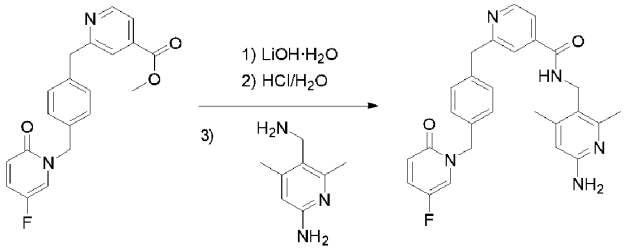
Пример 230. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид



В раствор сложного метилового эфира 2-(4-хлорметил-бензил)изоникотиновой кислоты (1,1 г, 3,99 ммоль, 1,0 экв.) и 5-фторпиридин-2-ола (0,68 г, 5,99 ммоль, 1,5 экв.) в DMF (35 мл) добавляли K_2CO_3 (1,1 г, 7,98 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем концентрировали в вакууме и остаток разбавляли EA и промывали водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 1/1, об./об.) с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида (1,02 г, 72,8%) в виде грязно-белого твердого вещества.

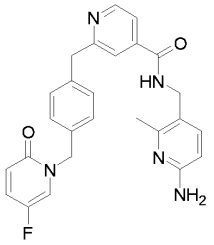


В раствор сложного метилового эфира 2-[4-(5-фтор-2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]изоникотиновой кислоты (100 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл)/H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (14,3 мг, 0,341 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5-6 с помощью 1н. раствора HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор сырого продукта и 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина (63,6 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HATU (162 мг, 0,426 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (115 мг, 1,136 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-[4-(5-фтор-2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-изоникотинамида (45 мг, 33,6%) в виде грязно-белого твердого вещества.

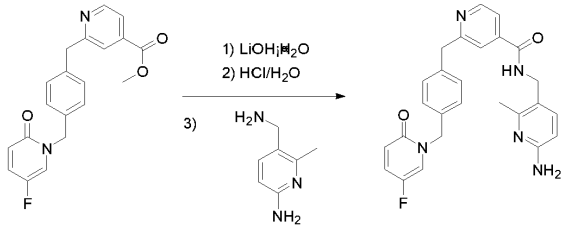
LCMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 472.2, найдено: 472.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.60 (т, 1H), 8.56 (д, 1H), 8.00-8.02 (м, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.53-7.58 (м, 2H), 7.24 (т, 4H), 6.42-6.45 (м, 1H), 6.13 (с, 1H), 5.68 (с, 2H), 4.99 (с, 2H), 4.34 (д, 2H), 4.10 (с, 2H), 2.30 (с, 3H), 2.17 (с, 3H).

Пример 231. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

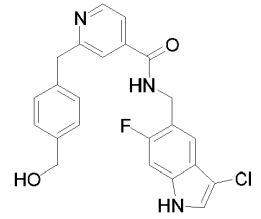


В раствор сложного метилового эфира 2-[4-(5-фтор-2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]изоникотиновой кислоты (100 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл)/ H_2O (2 мл) добавляли $LiOH \cdot H_2O$ (14,3 мг, 0,341 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 1 ч и подкисляли до pH 5-6 с помощью 1н. раствора HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали напрямую без дополнительной очистки. В раствор сырого продукта (95,6 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) и 5-аминометил-6-метилпиридин-2-иламина (59 мг, 0,284 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HATU (162 мг, 0,426 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (115 мг, 1,136 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, затем концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамида (65 мг, 50%) в виде грязно-белого твердого вещества.

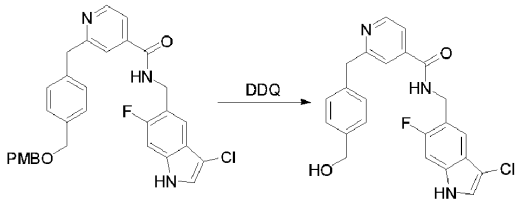
LCMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 458.2, найдено: 458.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.95 (т, 1H), 8.58 (д, 1H), 8.01 (д, 1H), 7.67 (с, 1H), 7.55-7.59 (м, 2H), 7.24 (т, 5 H), 6.41-6.45 (м, 1H), 6.23 (д, 1H), 5.72 (с, 2H), 4.99 (с, 2H), 4.28 (д, 2H), 4.10 (с, 2H), 2.27 (с, 3H).

Пример 233. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(4-гидроксиметилбензил)изоникотинамида



N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(4-гидроксиметилбензил)изоникотинамид



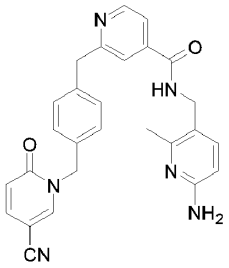
В раствор N-[(3-хлор-6-фториндол-5-ил)метил]{2-[(4-{[(4-метоксифенил)метокси]метил}фенил)-метил](4-пиридил)}карбоксамида (0,62 г, 1,14 ммоль, 1 экв.) в DCM/H_2O (18 мл/1 мл) добавляли DDQ (0,41 г, 1,82 ммоль, 1,6 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь разбавляли EA и водой. Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали EA. Объединенные органические слои сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA = 1/1, об./об.) с получением N-[(3-хлор-6-фториндол-5-ил)метил](2-{[4-(гидроксиметил)фенил]метил}(4-пиридил))карбоксамида (12 мг, 25%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 424.2, найдено: 424.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.20-9.23 (т, 1H), 8.62-8.63 (д, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.62-7.63 (д, 1H), 7.44-7.50 (м, 2H), 7.21-7.24 (м, 5H), 5.07-5.10 (м, 1H), 4.57-4.59 (д, 2H), 4.42-4.44 (д, 2H), 4.14

(с, 2H).

Пример 245. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



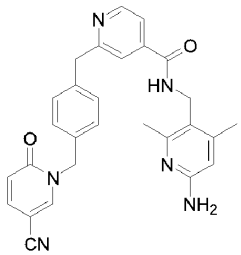
N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида

N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (110 мг, 28,3%) получали, как описано для N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 465.2, найдено: 465.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.58 (д, 1H), 8.48 (д, 1H), 7.60-7.66 (м, 3H), 7.41 (д, 1H), 7.31 (дд, 4H), 6.59 (д, 1H), 6.42 (д, 1H), 5.17 (с, 2H), 4.44 (с, 2H), 4.20 (с, 2H).

Пример 246. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



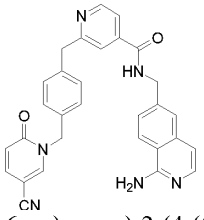
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)изоникотинамид (270 мг, 40,5%) получали, как описано для N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-[4-(5-фтор-2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]изоникотинамида, в виде грязно-белого твердого вещества.

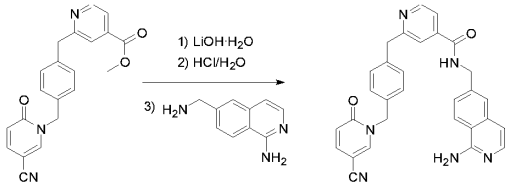
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 478.9, найдено: 478.9.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 8.77 (д, 1H), 8.54-8.61 (м, 2H), 7.65-7.69 (м, 2H), 7.55-7.57 (м, 1H), 7.25 (с, 4H), 6.49 (д, 1H), 6.11 (с, 1H), 5.67 (с, 2H), 5.04 (д, 2H), 4.33 (д, 2H), 4.10 (д, 2H), 2.29 (с, 3H), 2.15 (с, 3H).

Пример 247. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид



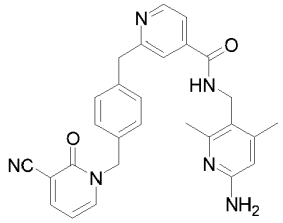
В раствор сложного метилового эфира 2-[4-(5-циано-2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]изоникотиновой кислоты (100 мг, 0,278 ммоль, 1,0 экв.) в THF (10 мл/H_2O (2 мл) добавляли $LiOH·H_2O$ (15 мг, 0,334 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 2 ч и подкисляли до pH 5-6 с помощью 1н. раствора HCl. Смесь концентрировали в вакууме и остаток использовали на-

прямую без дополнительной очистки. В раствор сырого продукта и 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина (62,2 мг, 0,278 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (8 мл) добавляли HOBT (56,4 мг, 0,418 ммоль, 1,5 экв.), EDCI (80 мг, 0,418 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (113 мг, 1,114 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч, затем концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамида (17 мг, 12,2%) в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 500.9, найдено: 500.9.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.46 (д, 1H), 8.30 (д, 1H), 7.94 (д, 1H), 7.58-7.60 (м, 2H), 7.52 (дд, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.45 (дд, 1H), 7.35 (дд, 1H), 7.15 (дд, 4H), 6.81 (д, 1H), 6.41 (д, 1H), 5.00 (с, 2H), 4.58 (с, 2H), 4.06 (с, 2H), 3.20-3.21 (м, 2H).

Пример 248. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



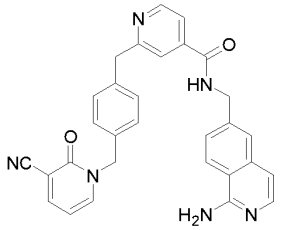
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)изоникотинамид (15 мг, 11,2%) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 478.9, найдено: 478.9.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.42 (д, 1H), 7.91 (д, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.44 (дд, 1H), 7.14 (дд, 4H), 6.33 (т, 1H), 6.19 (с, 1H), 5.05 (с, 2H), 4.38 (с, 2H), 4.04 (с, 2H), 2.27 (с, 3H), 2.14 (с, 3H).

Пример 249. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



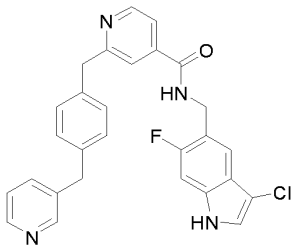
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (30 мг, 21,5%) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 500.8, найдено: 500.8.

^{1}H ЯМР ($DMSO-d_6$, 300 МГц) δ 9.36-9.39 (м, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.13-8.23 (м, 3H), 7.54-7.77 (м, 4H), 7.27-7.41 (м, 5H), 6.85-6.87 (м, 1H), 6.75 (д, 1H), 6.42-6.45 (м, 1H), 5.12 (д, 2H), 4.60 (т, 1H), 4.14 (д, 2H).

Пример 250. Получение метил N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоникотинамида



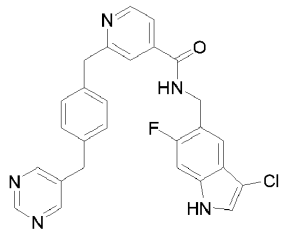
метил N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоникотинамид (17 мг, 16%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 485.1, найдено: 485.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.41 (с, 1H), 9.25-9.22 (т, 1H), 8.63-8.61 (д, 1H), 8.49 (с, 1H), 8.40-8.39 (д, 1H), 7.70-7.45 (м, 5H), 7.30-7.16 (м, 6H), 4.60-4.59 (д, 1H), 4.10 (с, 2H), 3.92 (с, 2H).

Пример 251. Получение метил N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиримидин-5-илметил)бензил)изоникотинамида



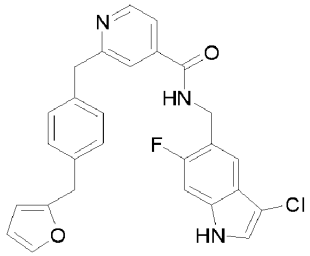
метил N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиримидин-5-илметил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиримидин-5-илметил)бензил)изоникотинамид (12 мг, 11%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 485.1, найдено: 485.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.41 (с, 1H), 9.24-9.22 (т, 1H), 9.03 (с, 1H), 8.70-8.60 (м, 3H), 7.70 (с, 1H), 7.64-7.62 (м, 1H), 7.52-7.45 (м, 2H), 7.25-7.19 (м, 5 H), 4.60-4.58 (д, 2H), 4.11 (с, 2H), 3.94 (с, 2H).

Пример 252. Получение метил N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(фуран-2-илметил)бензил)изоникотинамида



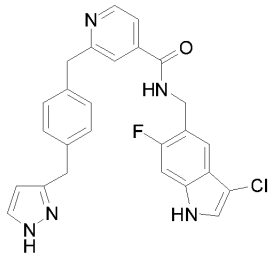
метил N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(фуран-2-илметил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(фуран-2-илметил)бензил)изоникотинамид (11 мг, 11%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты, в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 474.1, найдено: 474.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.41 (с, 1H), 9.24 (т, 1H), 8.63-8.62 (д, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.64-7.62 (д, 1H), 7.52-7.44 (м, 3H), 7.25-7.21 (м, 3H), 7.15-7.13 (м, 2H), 6.34 (с, 1H), 6.11-6.10 (д, 1H), 4.60-4.58 (д, 2H), 4.11 (с, 2H), 3.91 (с, 2H).

Пример 253. Получение метил 2-(4-((1H-пиразол-3-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



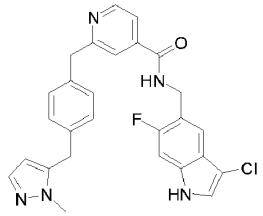
метил 2-(4-((1H-пиразол-3-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-(4-((1H-Пиразол-3-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (13 мг, 13%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты, в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 474.1, найдено: 474.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.44 (с, 1H), 9.25 (т, 1H), 8.63-8.61 (д, 1H), 7.70-7.63 (м, 2H), 7.51-7.44 (м, 3H), 7.25-7.14 (м, 5H), 7.06 (с, 1H), 5.99 (с, 1H), 4.59-4.58 (д, 2H), 4.10 (с, 2H), 3.87 (с, 2H).

Пример 254. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)бензил)изоникотинамида



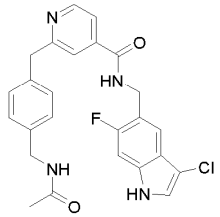
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (10 мг, 9%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 488.2, найдено: 488.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.53 (д, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.59 (д, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.28 (д, 1H), 7.18-7.16 (м, 3H), 7.09-7.05 (м, 3H), 5.97 (д, 1H), 4.64 (с, 2H), 4.12 (с, 2H), 4.95 (с, 2H), 3.61 (с, 3H).

Пример 255. Получение 2-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



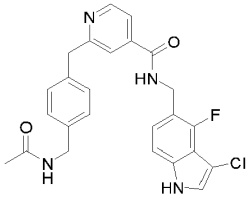
2-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-(4-(Ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, выход 29% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 466.1, найдено: 466.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.59 (д, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.63 (дд, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.27-7.22 (м, 5H), 7.15 (д, 1H), 4.71 (с, 2H), 4.32 (с, 2H), 4.20 (с, 2H), 1.98 (с, 3H).

Пример 256. Получение 2-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



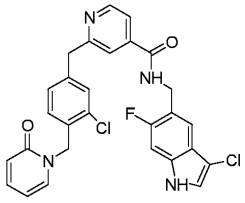
2-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-(4-(Ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 20%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбаминовой кислоты в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 465, найдено: 465.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.57 (уш.с, 1H), 9.19 (т, 1H), 8.60 (д, 1H), 8.24 (уш.с, 1H), 7.66 (с, 1H), 7.60 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.10-7.23 (м, 6H), 4.56 (с, 2H), 4.18 (д, 2H), 4.10 (с, 2H), 1.83 (с, 3H).

Пример 257. Получение 2-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



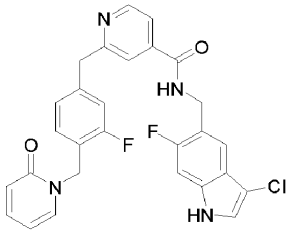
2-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор- 6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-(3-Хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-изоникотинамид (15 мг, 12%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(6-пиразол-1-илметилпиридин-3-илметил)изоникотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 535, найдено: 535.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.62 (д, 1H), 7.77 (с, 1H), 7.73 (д, 1H), 7.50-7.59 (м, 3H), 7.40 (с, 1H), 7.23 (с, 1H), 7.19 (д, 1H), 7.12 (д, 1H), 7.01 (д, 1H), 6.56 (д, 1H), 6.38 (т, 1H), 5.24 (с, 2H), 4.69 (д, 2H), 4.21 (с, 2H).

Пример 258. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



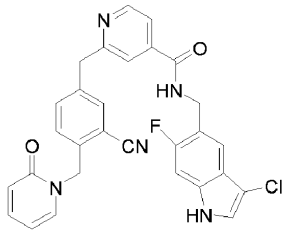
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-фтор-4-((2-оксопиридин -1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-изоникотинамид (83 мг, 59%) получали, как описано для 2-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 519, найдено: 519.

^{1}H-ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.63 (д, 1H), 7.74 (д, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.65 (д, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.40-7.46 (м, 2H), 7.22 (д, 1H), 7.15 (д, 1H), 7.04-7.10 (м, 2H), 6.38 (д, 1H), 6.23 (т, 1H), 5.07 (с, 2H), 4.58 (д, 2H), 4.15 (с, 2H).

Пример 259. Получение N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-[3-циано-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]изоникотинамида



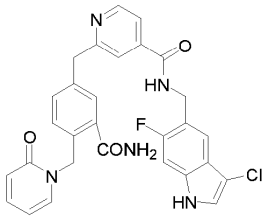
N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-[3-циано-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]изоникотинамид

N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-[3-циано-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-изоникотинамид (0,17 мг, 25,8%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

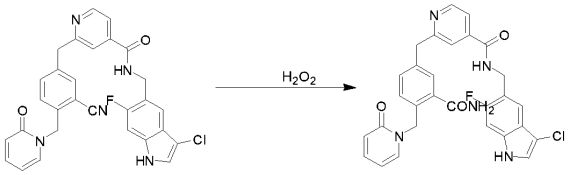
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 526.1, найдено: 526.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.37 (д, 1H), 9.21 (с, 1H), 8.62-8.63 (д, 1H), 7.45-7.49 (м, 8H), 7.20 (д, 1H), 7.03 (д, 1H), 6.39-6.42 (м, 1H), 6.26-6.30 (м, 1H), 5.22 (с, 2H), 4.57-4.59 (д, 2H), 4.19 (с, 2H).

Пример 260. Получение 2-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



2-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

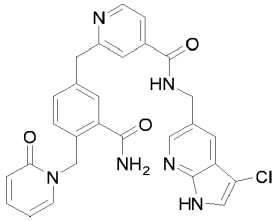


В раствор N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида (60 мг) в DMF (2 мл) добавляли NH_3OH (2 мл) с последующими 30% H_2O_2 (0,2 мл). Полученную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида (10 мг, 16%) в виде желтого твердого вещества.

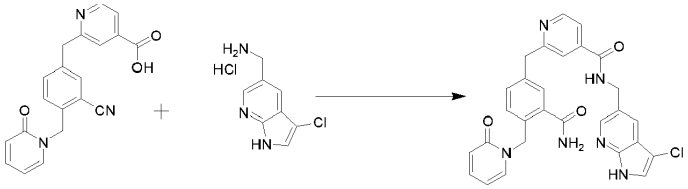
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 544, найдено: 544.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.95 (с, 1H), 8.85 (т, 1H), 8.54 (д, 1H), 8.40 (т, 1H), 8.29 (д, 1H), 7.86-7.92 (м, 2H), 7.67-7.70 (м, 2H), 7.24 (д, 1H), 6.44 (д, 1H), 5.15 (с, 2H), 4.54 (д, 2H), 4.29 (д, 2H), 1.86 (с, 3H).

Пример 261. Получение 2-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)изоникотинамида



2-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор -1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)изоникотинамид

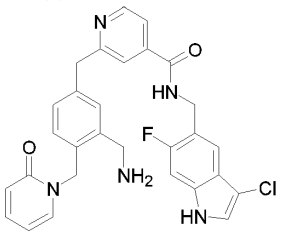


В раствор 2-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотиновой кислоты (150 мг, сырое вещество) в DMF (2 мл) добавляли (3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метанамина гидрохлорид (61 мг, 0,28 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (65 мг, 0,34 ммоль, 1,2 экв.), HOBT (46 мг, 0,34 ммоль, 1,2 экв.) и TEA (85 мг, 0,84 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение в течение ночи. Анализ LCMS показал расходование SM. В смесь добавляли 85% NH_4OH (1 мл) с последующими 30% H_2O_2. Смесь перемешивали в течение 3 ч и затем концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)изоникотинамида (28 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 527, найдено: 527.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.94 (с, 1H), 9.28 (т, 1H), 8.61 (д, 1H), 8.30 (с, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.71-7.73 (м, 2H), 7.67 (с, 1H), 7.61 (д, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.41-7.45 (м, 2H), 7.29 (д, 1H), 6.88 (д, 1H), 6.40 (д, 1H), 6.23 (т, 1H), 5.21 (с, 2H), 4.58 (д, 2H), 4.13 (с, 2H).

Пример 262. Получение 2-(3-(аминометил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



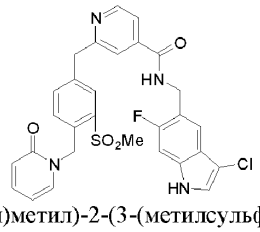
2-(3-(аминометил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-(3-(Аминометил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (20 мг, 10%) получали, как описано для 2-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида.

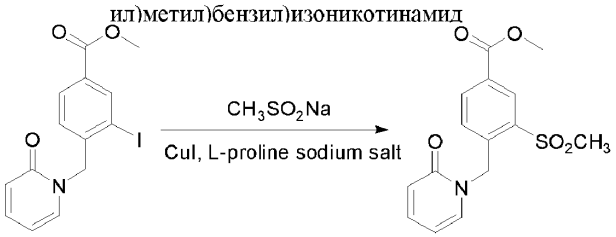
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 529, найдено: 529.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.38 (с, 1H), 9.21 (т, 1H), 8.61 (д, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.61-7.64 (м, 2H), 7.50 (с, 1H), 7.41-7.45 (м, 2H), 7.34 (с, 1H), 7.22 (д, 1H), 7.08 (д, 1H), 6.76 (д, 1H), 6.41 (д, 1H), 6.22 (т, 1H), 5.12 (с, 2H), 4.57 (д, 2H), 4.10 (с, 2H), 3.75 (с, 2H).

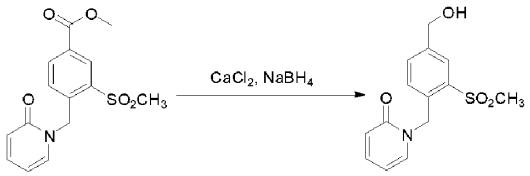
Пример 263. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



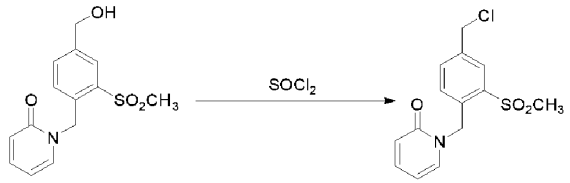
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид



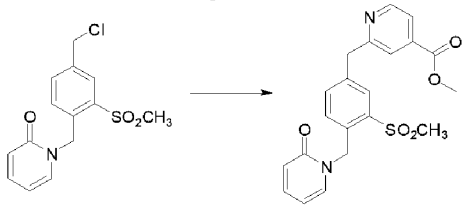
В раствор сложного метилового эфира 3-иод-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензойной кислоты (2,0 г, 5,42 ммоль, 1 экв.) в DMSO (10 мл) добавляли натриевую соль L-пролина (160 мг, 1,08 ммоль, 0,2 экв.), CuI (103 мг, 0,54 ммоль, 0,1 экв.) и CH_3SO_2Na (663 мг, 6,50 ммоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при 110°C в течение 24 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь заливали в воду и экстрагировали EA. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 100/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 3-метансульфонил-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензойной кислоты (460 мг, 26%) в виде грязно-белого твердого вещества.



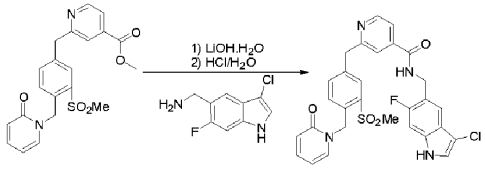
В раствор сложного метилового эфира 3-метансульфонил-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензойной кислоты (450 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.) и $CaCl_2$ (154 мг, 1,4 ммоль, 1 экв.) в MeOH (15 мл) порциями добавляли $NaBH_4$ (106 мг, 2,8 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и гасили путем добавления воды. MeOH удаляли путем выпаривания и водную фазу экстрагировали EA. Объединенные экстракты сушили и концентрировали с получением 1-(4-гидроксиметил-2-метансульфонилбензил)-1H-пиридин-2-она (390 мг, 95%) в виде белого твердого вещества.



Смесь 1-(4-гидроксиметил-2-метансульфонил-бензил)-1H-пиридин-2-она (390 мг, 1,33 ммоль, 1 экв.) и $SOCl_2$ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Летучие вещества затем удаляли при 40°C в вакууме и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили и концентрировали с получением 1-(4-хлорметил-2-метансульфонилбензил)-1H-пиридин-2-она (390 мг, 94%) в виде белого твердого вещества.



Сложный метиловый эфир 2-[3-метансульфонил-4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-изоникотиновой кислоты (320 мг, 62%) получали, как описано для сложного метилового эфира 2-[6-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]изоникотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

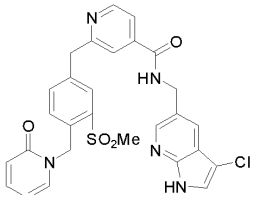


N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид (10 мг, выход 14% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин- 2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 485.1, найдено: 485.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.39 (д, 1H), 9.23 (т, 1H), 8.63-8.62 (д, 1H), 7.91-7.77 (м, 3H), 7.65-7.44 (м, 5H), 7.24-7.21 (д, 1H), 6.85-6.82 (д, 1H), 6.65-6.34 (м, 2H), 5.43 (с, 2H), 4.59-4.58 (д, 2H), 4.24 (с, 2H), 2.50 (д, 3H).

Пример 264. Получение N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



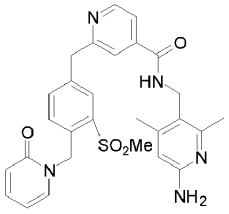
N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид (30 мг, выход 44% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 562.1, найдено: 562.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.96 (с, 1H), 9.33 (т, 1H), 8.65-8.63 (д, 1H), 8.30 (д, 1H), 7.91-7.78 (м, 4H), 7.68-7.64 (м, 2H), 7.59-7.50 (м, 2H), 6.85-6.82 (д, 2H), 6.45-6.32 (м, 2H), 5.43 (с, 2H), 4.60-4.58 (д, 2H), 4.25 (д, 2H).

Пример 265. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



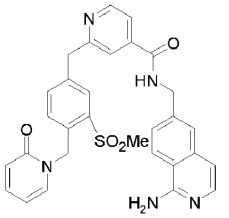
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид (18 мг, выход 28% за 2 стадии) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 532.1, найдено: 532.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.63-8.57 (м, 2H), 7.90-7.85 (м, 2H), 7.72 (с, 1H), 7.60-7.50 (м, 3H), 6.85-6.83 (д, 1H), 6.45-6.33 (м, 2H), 6.13 (с, 1H), 5.68 (с, 2H), 4.35-4.34 (д, 2H), 4.23 (с, 2H), 3.40-3.38 (м, 3H), 2.30 (с, 3H), 2.16 (с, 3H).

Пример 266. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида



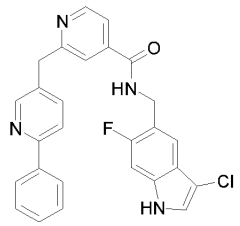
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-бензил)изоникотинамид (9 мг, выход 28% за 2 стадии) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 554.1, найдено: 554.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.39 (т, 1H), 8.65-8.64 (д, 1H), 8.15-8.13 (д, 1H), 7.92-7.89 (м, 2H), 7.87-7.79 (м, 2H), 7.77-7.75 (д, 1H), 7.68-7.52 (м, 3H), 7.41-7.39 (дд, 1H), 6.87-6.83 (м, 2H), 6.72 (с, 2H), 6.45-6.42 (д, 1H), 6.34 (т, 1H), 5.43 (с, 2H), 4.62-4.60 (д, 2H), 4.26 (с, 2H), 3.40 (с, 3H).

Пример 267. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фенилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамида



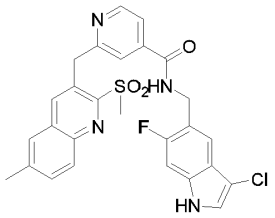
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фенилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фенилпиридин-3-ил)метил)изоникотинамид (34 мг, выход 24% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 471.1, найдено: 471.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.25 (т, 1H), 8.66-8.63 (м, 2H), 8.06-8.02 (дд, 2H), 7.89-7.87 (д, 1H), 7.80-7.75 (м, 2H), 7.67-7.65 (м, 1H), 7.50-7.40 (м, 5H), 7.25-7.21 (д, 1H), 4.61-4.59 (д, 2H), 3.85 (с, 2H).

Пример 268. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)-хинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



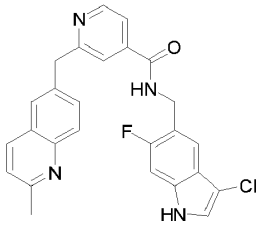
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)-изоникотинамид (19 мг, выход 13% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-ил-метил]никотинамида, в виде бордового твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 537.1, найдено: 537.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.40 (с, 1H), 9.27-9.24 (т, 1H), 8.63-8.62 (д, 1H), 8.31 (с, 1H), 8.02-8.00 (д, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.75-7.45 (м, 5H), 7.24-7.21 (д, 1H), 4.78 (с, 2H), 4.60-4.58 (д, 2H), 3.52 (с, 3H), 2.52-2.51 (т, 3H).

Пример 269. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



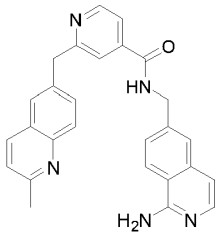
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (16 мг, выход 15% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 459.1, найдено: 459.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.24 (т, 1H), 8.66-8.64 (д, 1H), 8.18-8.16 (д, 1H), 7.85-7.78 (м, 3H), 7.65-7.62 (м, 2H), 7.50-7.36 (м, 3H), 7.24-7.20 (д, 1H), 4.59-4.57 (д, 2H), 4.33 (с, 2H), 2.62 (с, 3H).

Пример 270. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)-изоникотинамида



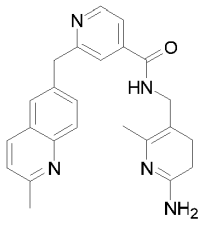
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, выход 20% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 434.2, найдено: 434.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8.64 (д, 1H), 8.14 (д, 1H), 8.06 (д, 1H), 7.88 (д, 1H), 7.77-7.59 (м, 6 H), 7.47 (д, 1H), 7.37 (д, 1H), 6.90 (д, 1H), 4.69 (с, 2H), 4.38 (с, 2H), 2.68 (с, 3H).

Пример 271. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



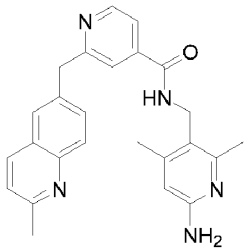
N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (29 мг, выход 14% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 398.1, найдено: 398.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.02 (т, 1H), 8.65-8.63 (д, 1H), 8.18-8.16 (д, 1H), 7.86-7.63 (м, 5H), 7.38-7.36 (д, 2H), 7.26-7.24 (д, 1H), 6.25-6.23 (д, 1H), 5.77-5.76 (д, 2H), 4.33-4.29 (м, 4H), 2.63 (с, 3H), 2.23 (с, 3H).

Пример 272. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



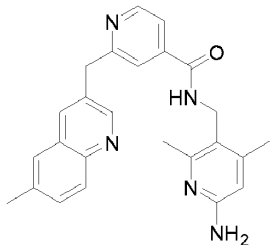
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, 16%) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 411.9, найдено: 411.9.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 8.59-8.65 (м, 2H), 8.17 (д, 1H), 7.83 (д, 1H), 7.75 (д, 2H), 7.58-7.64 (м, 2H), 7.37 (д, 1H), 6.11 (с, 1H), 5.67 (с, 2H), 4.30-4.34 (м, 3H), 2.61 (д, 3H), 2.29 (с, 3H), 2.15 (с, 3H).

Пример 273. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



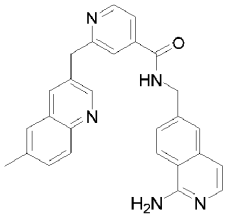
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (29 мг, выход 21% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида, в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 412.1, найдено: 412.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.72 (с, 1H), 8.57-8.52 (д, 2H), 8.00 (с, 1H), 7.80-7.58 (м, 2H), 7.53-7.44 (м, 3H), 6.05 (с, 1H), 5.62 (с, 2H), 4.26 (с, 4H), 2.42-2.39 (м, 3H), 2.22 (с, 3H), 2.07 (с, 3H).

Пример 274. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)-изоникотинамида



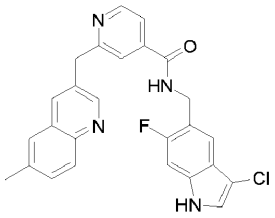
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (27 мг, выход 18% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 434.2, найдено: 434.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.74 (д, 1H), 8.66 (д, 1H), 8.11 (с, 1H), 8.07 (д, 1H), 7.88 (д, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.72 (д, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.61 (с, 2H), 7.51 (д, 1H), 7.49 (д, 1H), 6.92 (д, 1H), 4.71 (с, 2H), 4.41 (с, 2H), 2.51 (с, 3H).

Пример 275. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



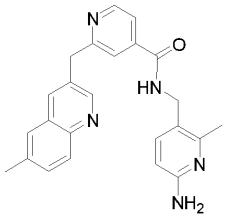
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (62 мг, 40%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбаминовой кислоты, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 459, найдено: 459.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.24 (т, 1H), 8.80 (с, 1H), 8.64 (д, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.87 (д, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.65-7.67 (м, 2H), 7.50-7.55 (м, 2H), 7.45 (д, 1H), 7.23 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.37 (с, 2H), 2.48 (с, 3H).

Пример 276. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



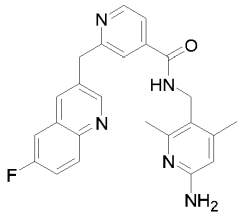
N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, выход 20% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 438.2, найдено: 438.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8.81 (д, 1H), 8.66 (д, 1H), 8.20 (д, 1H), 8.08 (д, 1H), 8.05 (дд, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.71 (д, 1H), 7.70 (д, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.57-7.47 (м, 3H), 6.93 (д, 1H), 4.72 (с, 2H), 4.44 (с, 2H).

Пример 278. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



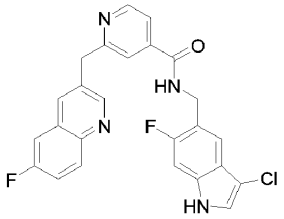
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, выход 25% за 2 стадии) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 416.1, найдено: 416.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 8.87-8.86 (д, 1H), 8.66-8.58 (м, 2H), 8.18 (д, 1H), 8.06-8.02 (м, 1H), 7.78-7.72 (м, 2H), 7.64-7.58 (м, 2H), 6.11 (с, 2H), 5.68 (с, 2H), 4.36-4.33 (м, 4H), 2.30 (с, 3H), 2.16 (с, 3H).

Пример 279. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



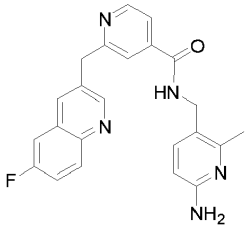
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (42 мг, 26,8%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 463.1, найдено: 463.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.41 (с, 1H), 9.26 (т, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.65 (д, 1H), 8.10 (с, 1H), 8.02-8.07 (м, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.74 (дд, 1H), 7.61-7.67 (м, 2H), 7.51 (с, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.22 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.39 (с, 2H).

Пример 280. Получение N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



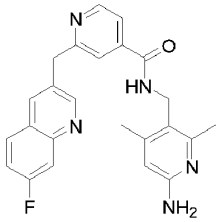
N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (18 мг, 13,2%) получали, как описано для N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 401.9, найдено: 401.9.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8.80 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.20 (с, 1H), 8.01-8.04 (м, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.63-7.64 (м, 1H), 7.52-7.58 (м, 3H), 7.40 (д, 1H), 4.43 (д, 4H), 2.38 (с, 3H).

Пример 281. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



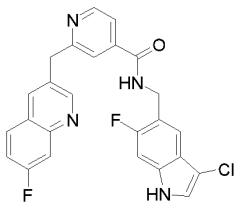
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, 25%) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 415.9, найдено: 415.9.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 8.92 (д, 1H), 8.65 (т, 1H), 8.60 (д, 1H), 8.26 (с, 1H), 8.04 (дд, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.73 (дд, 1H), 7.61 (д, 1H), 7.51-7.55 (м, 1H), 6.13 (с, 1H), 5.68 (с, 2H), 4.35-4.37 (м, 4H), 2.31 (с, 3H), 2.17 (с, 3H).

Пример 282. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



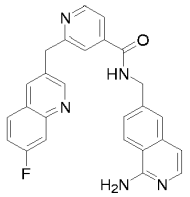
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, 28,7%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 462.8, найдено: 462.8.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.39-11.42 (м, 1H), 9.26 (т, 1H), 8.92 (с, 1H), 8.64 (д, 1H), 8.27 (с, 1H), 8.04 (дд, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.65-7.74 (м, 2H), 7.43-7.55 (м, 3H), 7.22 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.38 (с, 2H).

Пример 283. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



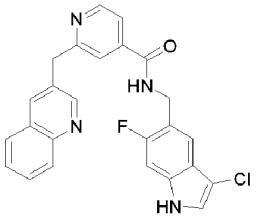
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (16 мг, 10,8%) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 437.8, найдено: 437.8.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.72 (д, 1H), 8.52 (д, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.93 (д, 1H), 7.77-7.80 (м, 1H), 7.70 (с, 1H), 7.56-7.58 (м, 2H), 7.47-7.50 (м, 2H), 7.35 (д, 2H), 7.26-7.31 (м, 1H), 6.78 (д, 1H), 4.58 (с, 2H), 4.29 (с, 2H).

Пример 284. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)-изоникотинамида



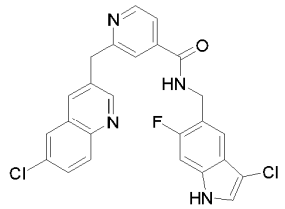
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)изоникотинамид (24 мг, выход 17% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 445.1, найдено: 445.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.40 (с, 1H), 9.26 (т, 1H), 9.01 (с, 1H), 8.66-8.65 (д, 1H), 8.40 (с, 1H), 8.05-8.00 (т, 2H), 7.85 (с, 1H), 7.80 (т, 1H), 7.69-7.66 (м, 2H), 7.51-7.44 (м, 2H), 7.24-7.21 (д, 1H), 4.60-4.59 (д, 2H), 4.44 (с, 2H).

Пример 285. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



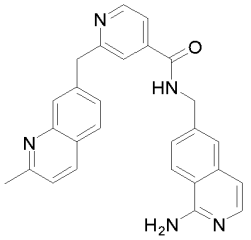
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (12 мг, 15%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфирв (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбаминовой кислоты, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 479, найдено: 479.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.25 (т, 1H), 8.92 (д, 1H), 8.64 (д, 1H), 8.20 (с, 1H), 8.08 (д, 1H), 8.00 (д, 1H), 7.82 (с, 1H), 7.71 (д, 1H), 7.66 (д, 2H), 7.50 (д, 2H), 7.45 (д, 1H), 7.22 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.40 (с, 2H).

Пример 286. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамида



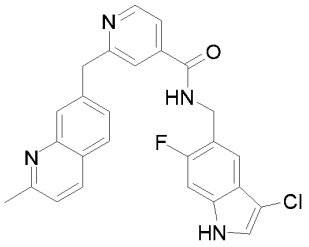
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, 22%) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 434, найдено: 434.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.39 (т, 1H), 8.67 (д, 1H), 8.18 (д, 1H), 8.13 (д, 1H), 7.80-7.85 (м, 3H),7.75 (д, 1H), 7.68 (д, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.47 (д, 1H), 7.35-7.40 (м, 2H), 6.84 (д, 1H), 6.72 (с, 2H), 4.60 (д, 2H), 4.37 (с, 2H), 2.62 (с, 3H).

Пример 287. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамида



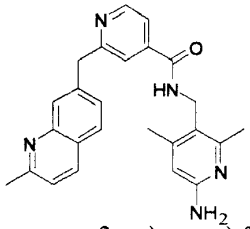
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид (25 мг, 15%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 459, найдено: 459.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.40 (уш.с, 1H), 9.26 (т, 1H), 8.65 (д, 1H), 8.17 (д, 1H), 7.79-7.84 (м, 3H),7.65 (д, 1H), 7.42- 7.50 (м, 3H), 7.35 (д, 1H), 7.22 (д, 2H), 4.57 (д, 2H), 4.35 (с, 2H), 2.62 (с, 3H).

Пример 288. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамида



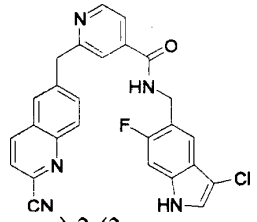
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид (10 мг, 7%) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 412, найдено: 412.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 8.59-8.64 (м, 2H), 8.17 (д, 1H), 7.82 (д, 1H), 7.76 (д, 2H), 7.60 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.35 (д, 1H), 6.10 (с, 1H), 5.67 (с, 2H), 4.33 (с, 4H), 2.62 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 2.15 (с, 3H).

Пример 289. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(2-циано-хинолин-6-илметил)изоникотинамида



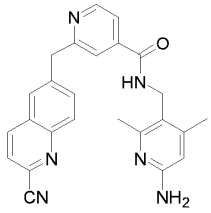
N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(2-циано-хинолин-6-илметил)-изоникотинамид

N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(2-циано-хинолин-6-илметил)изоникотинамид (90 мг, выход 22% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксо-пиррол идин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 570.1, найдено: 570.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.41 (с, 1H), 9.26 (т, 1H), 8.60-8.65 (м, 2H), 8.00-8.08 (м, 3H), 7.87-7.89 (дд, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.66-7.67 (дд, 1H), 7.50-7.51 (д, 1H), 7.43-7.45 (д, 1H), 7.21-7.24 (д, 1H), 4.58-4.59 (д, 2H), 4.42 (с, 2H).

Пример 290. Получение N-(6-амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(2-циано-хинолин-6-илметил)изоникотинамида



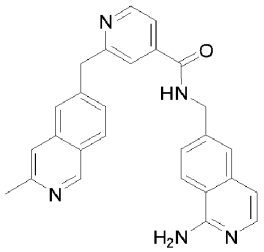
N-(6-амино-2,4-диметил-пиридин-3-илметил)-2-(2-циано-хинолин-6-илметил)изоникотинамид

N-(6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-илметил)-2-(2-цианохинолин-6-илметил)изоникотинамид (90 мг, выход 26% за 2 стадии) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

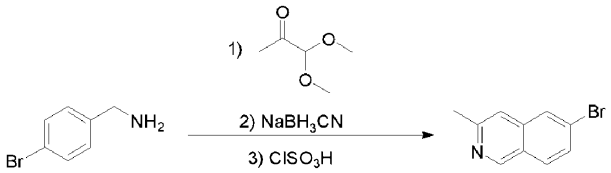
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 423.1, найдено: 423.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 8.60-8.64 (м, 3H), 8.00-8.07 (м, 3H), 7.86-7.88 (м, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.61-7.62 (д, 1H), 6.12 (с, 1H), 5.68 (с, 2H), 4.33-4.40 (м, 4H), 2.30 (с, 3H), 2.16 (с, 3H).

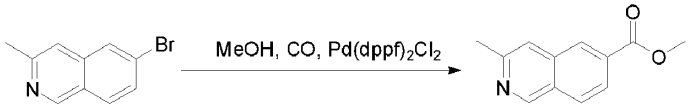
Пример 291. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



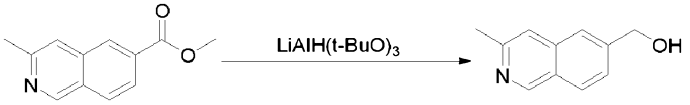
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид



В раствор 4-бромбензиламина (10,0 г, 54 ммоль, 1,0 экв.) в DCE (100 мл) добавляли 1,1-диметоксипропан-2-он (7,0 г, 59 ммоль, 1,1 экв.) и $MgSO_4$ (20 г). Смесь перемешивали при 40°C в течение ночи. Затем в смесь добавляли $NaBH_3CN$ (4,08 г, 64,8 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали с получением желтого масла. Хлорсульфоновую кислоту (30 мл) охлаждали до -10°C и по каплям добавляли указанный выше сырой продукт. Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 10 мин, затем охлаждали и заливали в лед. Смесь нейтрализовали 2 M NaOH и экстрагировали EA. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA = 2/1, об./об.) с получением 6-бром-3-метилизохинолина (4,0 г, выход 34% за 3 стадии) в виде желтого твердого вещества.

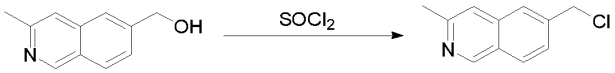


В сосуд для обработки в автоклаве загружали 6-бром-3-метилизохинолин (4,0 г, 18 ммоль), $Pd(dppf)Cl_2$ (735 мг, 0,9 ммоль, 0,05 экв.) и триэтиламин (5,0 мл, 36 ммоль, 2 экв.) в 40 мл метанола. Сосуд продували азотом три раза и три раза монооксидом углерода. Сосуд нагнетали монооксид углерода под давлением 3 МПа и нагревали до 100°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем охлаждали до комнатной температуры. Полученный раствор концентрировали и очищали флэш-хроматографией на силикагеле (PE/EA = 1/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 3-метилизохинолин-6-карбоновой кислоты (3,4 г, 94%) в виде белого твердого вещества.

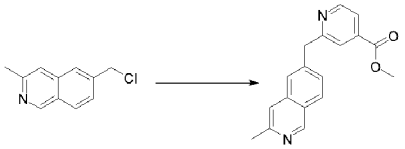


В раствор сложного метилового эфира 3-метилизохинолин-6-карбоновой кислоты (3,3 г, 16,42 ммоль, 1 экв.) в сухом THF (100 мл) добавляли $LiAlH(t\text{-}BuO)_3$ (12,5 г, 45,25 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 5 ч и затем гасили путем добавления воды. Смесь экстрагировали EA. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией

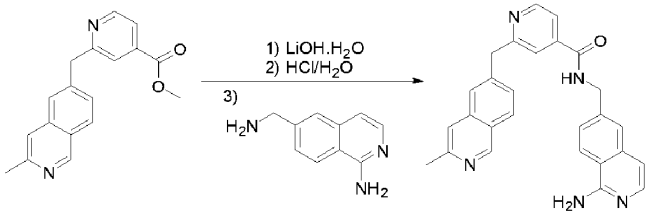
на силикагеле (PE/EA = 1/1, об./об.) с получением (3-метилизохинолин-6-ил)метанола (2,5 г, 89%) в виде белого твердого вещества.



В (3-метилизохинолин-6-ил)метанол (1,5 г, 8,67 ммоль, 1 экв.) добавляли $SOCl_2$ (9 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Летучие вещества затем удаляли при 40°C под вакуумом и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили и концентрировали с получением 6-хлорметил-3-метилизохинолина (1,4 г, 85%) в виде белого твердого вещества.



Сложный метиловый эфир 2-(3-метилизохинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (1,0 г, 47%) получали, как описано для сложного метилового эфира 2-[6-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]изоникотиновой кислоты.

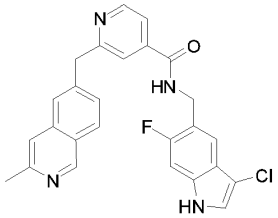


N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (20 мг, выход 14% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 434.2, найдено: 434.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.06 (с, 1H), 8.66 (д, 1H), 8.08 (д, 1H), 7.97 (д, 1H), 7.80 (с, 1H), 7.71 (с, 2H), 7.70 (с, 1H), 7.62 (с, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.47 (д, 1H), 6.92 (д, 1H), 4.71 (с, 2H), 4.11 (с, 2H), 2.64 (с, 3H).

Пример 292. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



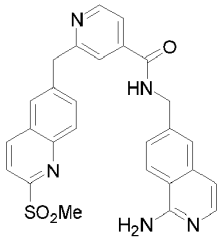
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (43 мг, выход 28% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 459.1, найдено: 459.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.42 (с, 1H), 9.26 (т, 1H), 9.15 (с, 1H), 8.67 (д, 1H), 8.00 (дд, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.67 (д, 1H), 7.58 (с, 1H), 7.53 (д, 1H), 7.52 (с, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 4.60 (д, 2H), 4.36 (с, 2H), 2.59 (с, 3H).

Пример 293. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



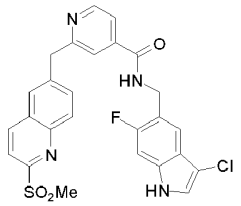
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (34 мг, выход 34% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 498.2, найдено: 498.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.66 (д, 1H), 8.49 (д, 1H), 8.06 (д, 1H), 8.03 (д, 1H), 8.02 (с, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.81 (с, 1H), 7.78 (д, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.67 (д, 1H), 7.59 (с, 1H), 7.46 (д, 1H), 6.88 (д, 1H), 4.69 (с, 2H), 4.43 (с, 2H), 3.37 (с, 3H).

Пример 294. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



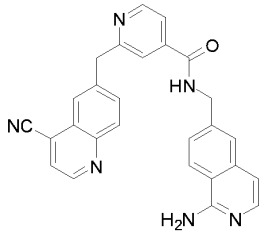
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)-изоникотинамид (24 мг, выход 23% для 2 стадий) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 523.1, найдено: 523.1.

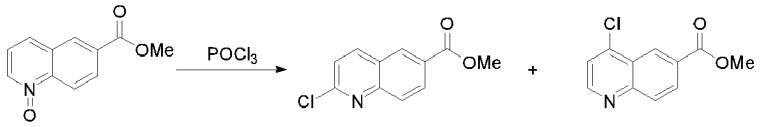
^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.53 (д, 1H), 8.47 (д, 1H), 8.02 (д, 1H), 7.99 (д, 1H), 7.84 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.56 (д, 1H), 7.40 (д, 1H), 7.13 (с, 1H), 7.02 (с, 1H), 4.58 (с, 2H), 4.36 (с, 2H), 3.25 (с, 3H).

Пример 295. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

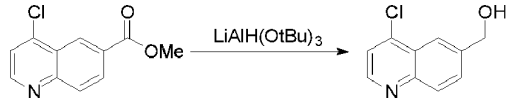


N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

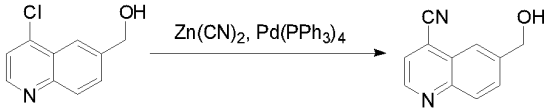
Смесь сложного метилового эфира хинолин-6-карбоновой кислоты (10 г, 53,5 ммоль, 1 экв.) и m-CPBA (18,4 г, 0,106 моль, 2 экв.) в DCM (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор $NaHCO_3$ (40 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Органический слой отделяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который рекристаллизовали с помощью EA (5 мл) с получением сложного метилового эфира 1-оксихинолин-6-карбоновой кислоты (8,0 г, 74%) в виде светло-желтого твердого вещества.



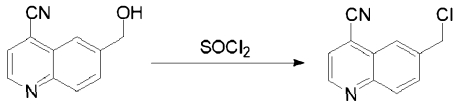
В сложный метиловый эфир 1-окси-хинолин-6-карбоновой кислоты (4,0 г, 19,7 ммоль, 1 экв.) добавляли фосфорил трихлорид (20 мл). Затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере N_2 в течение 2 ч. Летучие вещества затем удаляли под вакуумом и остаток растворяли в DCM. Смесь промывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA = 10/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 2-хлор-хинолин-6-карбоновой кислоты (1,2 г, 28%) и сложного метилового эфира 4-хлорхинолин-6-карбоновой кислоты (2,5 г, 57%).



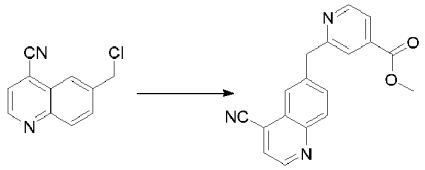
В раствор сложного метилового эфира 4-хлорхинолин-6-карбоновой кислоты (2,2 г, 10 ммоль, 1 экв.) добавляли $LiAlH(t\text{-}BuO)_3$ (7,62 г, 30 ммоль, 3 экв.). Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и затем гасили путем добавления воды. Смесь экстрагировали EA. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (PE/EA = 1/1, об./об.) с получением (4-хлорхинолин-6-ил)метанола (1,54 г, 80%) в виде желтого твердого вещества.



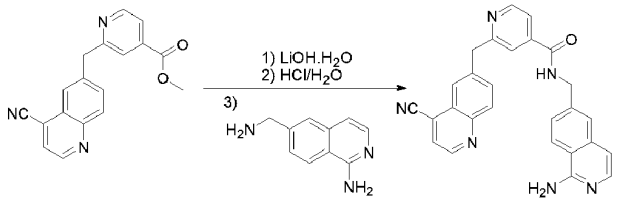
6-Гидроксиметилхинолин-4-карбонитрил (1,1 г, 77%) получали, как описано для 1-(4-гидроксиметил-2-метансульфонилбензил)-1H-пиридин-2-она, в виде грязно-белого твердого вещества.



6-Хлорметилхинолин-4-карбонитрил (1,0 г, 83%) получали, как описано для 1-(4-хлорметил-2-метансульфонилбензил)-1H-пиридин-2-она, в виде белого твердого вещества.



Сложный метиловый эфир 2-(4-цианохинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (1,0 г, 67%) получали, как описано для сложного метилового эфира 2-[6-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]изоникотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

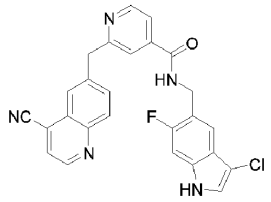


N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (43 мг, выход 29% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 445.2, найдено: 445.2.

^1H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 9.40 (т, 1H), 9.06 (д, 1H), 8.69 (д, 1H), 8.15-8.11 (м, 3H), 8.06 (с, 1H), 7.92 (д, 1H), 7.87 (с, 1H), 7.77 (д, 1H), 7.71 (д, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.41 (д, 1H), 6.85 (д, 1H), 6.73 (с, 2H), 4.62 (д, 2H), 4.50 (с, 2H).

Пример 296. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



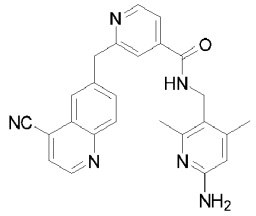
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (45 мг, выход 29% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 470.1, найдено: 470.1.

^{1}H ЯМР (DMSO, 400 МГц) δ 11.42 (с, 1H), 9.28 (т, 1H), 9.07 (д, 1H), 8.68 (д, 1H), 8.14 (д, 1H), 8.12 (с, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.91 (д, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.68 (д, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 4.60 (д, 1H), 4.49 (с, 2H).

Пример 297. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



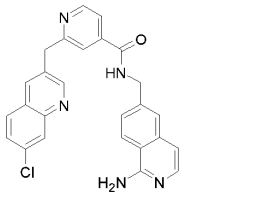
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (23 мг, выход 17% для 2 стадий) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида, в виде желтого твердого вещества.

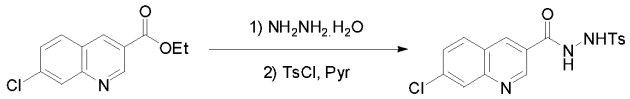
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 423.2, найдено: 423.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 300 МГц) δ 8.98 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.10 (д, 1H), 8.07 (с, 1H), 7.93 (д, 1H), 7.86 (дд, 1H), 7.77 (с, 1H), 7.63 (дд, 1H), 6.29 (с, 1H), 4.50 (с, 2H), 4.49 (с, 2H), 2.38 (с, 3H), 2.26 (с, 3H).

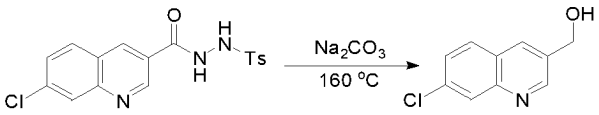
Пример 298. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



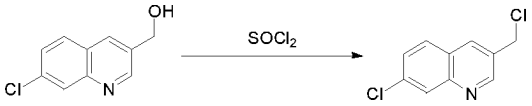
N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид



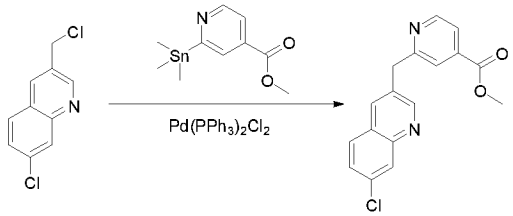
В раствор сложного этилового эфира 7-хлор-хинолин-3-карбоновой кислоты (3,5 г, 14,90 ммоль, 1,0 экв.) в EtOH (60 мл) добавляли моногидрат гидразина (7,2 мл, 149 ммоль, 10 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч и затем концентрировали при пониженном давлении. В реакционную колбу добавляли воду и твердое вещество фильтровали и промывали холодной водой. Твердое вещество сушили на воздухе и затем растворяли в пиридине (30 мл). В смесь добавляли TsCl (3,4 г, 17,90 ммоль, 1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч смесь концентрировали в вакууме. Остаток заливали в воду и полученный осадок собирали путем фильтрации с получением N-(7-хлор-хинолин-3-карбонил)-N-(толуол-4-сульфонил)гидразина (5,0 г, 90%) в виде желтого твердого вещества.



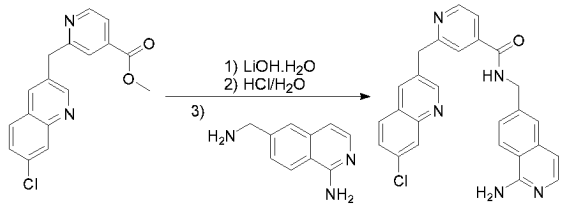
Смесь N-(7-хлорхинолин-3-карбонил)-№-(толуол-4-сульфонил)гидразина (5,0 г, 13,30 ммоль, 1,0 экв.) и Na_2CO_3 (4,24 г, 40 ммоль, 3 экв.) в этиленгликоле (30 мл) нагревали при 160°C в течение 20 мин. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли водой и экстрагировали Et_2O. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (PE/EA =1/1, об./об.) с получением (7-хлор-хинолин-3-ил)метанола (600 мг, 23%) в виде желтого твердого вещества.



7-Хлор-3-хлорметилхинолин (550 мг, 84%) получали, как описано для 1-(4-хлорметил-2-метансульфонил-бензил)-1H-пиридин-2-она в виде желтого твердого вещества.



Сложный метиловый эфир 2-(7-хлорхинолин-3-илметил)изоникотиновой кислоты (400 мг, 49%) получали, как описано для сложного метилового эфира 2-[6-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)пиридин-3-илметил]изоникотиновой кислоты в виде желтого твердого вещества.

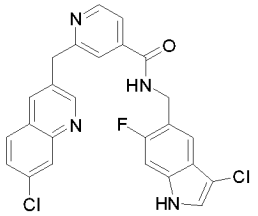


N-((1-Аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (34 мг, выход 23% для 2 стадий) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 454.1, найдено: 454.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.42 (д, 1H), 8.96 (с, 1H), 8.68 (д, 1H), 8.20 (с, 1H), 8.15 (д, 1H), 8.05 (с, 1H), 8.02 (д, 1H), 7.86 (с, 1H), 7.78 (д, 1H), 7.70 (д, 1H), 7.63 (дд, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.42 (д, 1H), 6.86 (д, 1H), 4.63 (д, 2H), 4.42 (с, 2H).

Пример 299. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



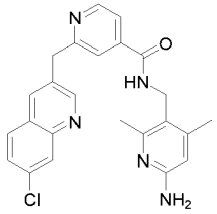
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (35 мг, выход 23% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 479.1, найдено: 479.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.42 (с, 1H), 9.27 (т, 1H), 8.95 (д, 1H), 8.66 (д, 1H), 8.27 (с, 1H), 8.04 (д, 1H), 8.01 (д, 1H), 7.83 (с, 1H), 7.67 (д, 1H), 7.62 (дд, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.25 (д, 1H), 4.60 (д, 2H), 4.40 (с, 2H).

Пример 300. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида



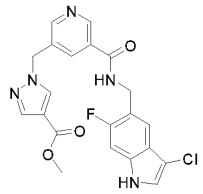
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид (10 мг, выход 7% для 2 стадий) получали, как описано для N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида, в виде белого твердого вещества.

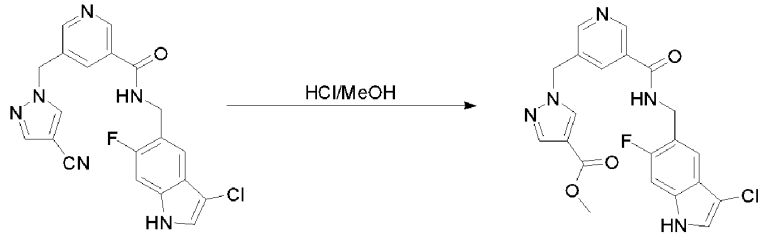
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 432.2, найдено: 432.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.87 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.25 (с, 1H), 8.00 (с, 1H), 7.91 (д, 1H), 7.78 (с, 1H), 7.63 (д, 1H), 7.60 (дд, 1H), 6.32 (с, 1H), 4.53 (д, 2H), 4.44 (с, 2H), 2.41 (с, 3H), 2.29 (с, 3H).

Пример 301. Получение метил 1-((5-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилата



метил 1-((5-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат

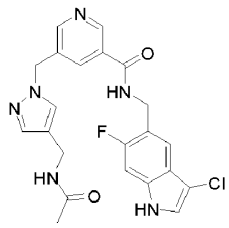


В раствор N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((4-циано-1H-пиразол-1-ил)метил)-никотинамида (100 мг, 0,25 ммоль, 1 экв.) в MeOH (1 мл) добавляли раствор HCl/MeOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC с получением метил 1-((5-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилата (9,1 мг, 8%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 442.1, найдено: 442.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.96 (д, 1H), 8.63 (д, 1H), 8.20 (с, 1H), 8.16 (т, 1H), 7.93 (с, 1H), 7.54 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.15 (д, 1H), 5.48 (с, 2H), 4.72 (с, 2H), 3.82 (с, 3H).

Пример 302. Получение 5-((4-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамида



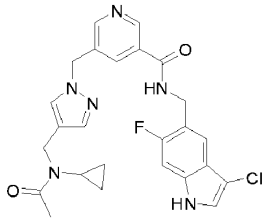
5-((4-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

5-((4-(Ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-никотинамид (63 мг, выход 44% для 2 стадий) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 455.1, найдено: 455.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.81 (д, 1H) 8.44 (д, 1H), 7.99 (с, 1H), 7.60 (с, 1H), 7.42 (д, 1H), 7.37 (с, 1H), 7.02 (д, 1H), 5.29 (с, 2H), 4.59 (с, 2H), 4.10 (с, 2H), 1.81 (с, 3H).

Пример 303. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((4-((N-циклопропилацетамидо)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил)никотинамида



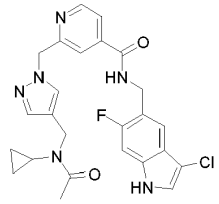
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((4-((N-циклопропилацетамидо)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил)никотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((4-((N-циклопропилацетамидо)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил)никотинамид (14 мг, выход 8,5% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 495.2, найдено: 495.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.82 (д, 1H), 8.44 (д, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.63 (с, 1H), 7.42 (д, 1H), 7.38 (с, 1H), 7.13 (с, 1H), 7.03 (д, 1H), 5.31 (с, 2H), 4.60 (с, 2H), 4.32 (с, 2H), 2.52-2.50 (м, 1H), 2.07 (с, 3H), 0.80-0.71 (м, 4H).

Пример 304. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-((N-циклопропилацетамидо)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил)изоникотинамида



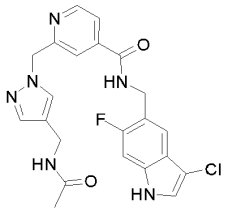
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-((N-циклопропилацетамидо)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-((N-циклопропилацетамидо)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил)изоникотинамид (50 мг, выход 30% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 495.2, найдено: 495.2.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.53 (д, 1H), 7.52-7.43 (м, 4H), 7.26 (с, 1H), 7.07 (с, 1H), 6.89 (д, 1H), 5.31 (с, 2H), 4.66 (с, 2H), 4.34 (с, 2H), 3.46 (с, 1H), 2.59-2.56 (м, 1H), 2.14 (с, 3H), 0.88-0.85 (м, 2H), 0.77-0.75 (м, 2H).

Пример 305. Получение 2-((4-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



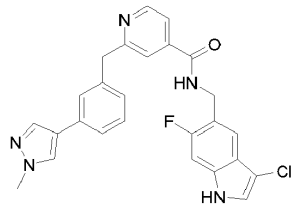
2-((4-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-((4-(Ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-изоникотинамид (50 мг, выход 35% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 455.1, найдено: 455.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.38 (с, 1H), 9.27 (т, 1H), 8.67 (д, 1H), 8.13 (д, 1H), 7.73 (д, 2H), 7.45 (с, 1H), 7.43 (с, 1H), 7.38 (д, 1H), 7.36 (с, 1H), 7.21 (д, 1H), 5.43 (с, 2H), 4.59 (д, 2H), 4.09 (д, 2H), 1.80 (с, 3H).

Пример 306. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)изоникотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)изоникотинамид

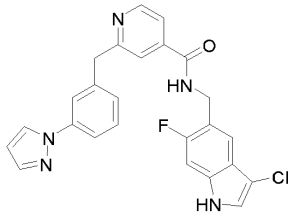
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)изоникотинамид (63 мг, 63%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира 2-(3-фтор-4-формилфенил)пиррол-1-карбоновой кислоты, в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 474.1, найдено: 474.1.

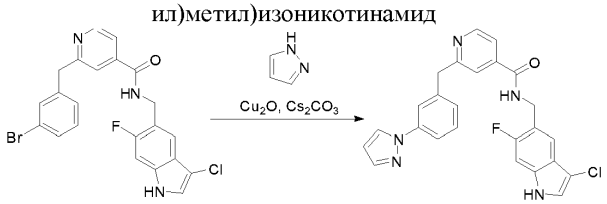
^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.62 (д, 1H), 7.91 (с, 1H), 7.79 (с, 1H), 7.74 (с, 1H), 7.65 (д, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.29 (т, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.14 (д, 1H), 7.12 (д, 1H), 4.71 (д, 2H), 4.23 (д, 2H), 3.92 (с, 3H).

Соединения из примеров 307-316 получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)изоникотинамида.

Пример 317. Получение 2-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



2-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

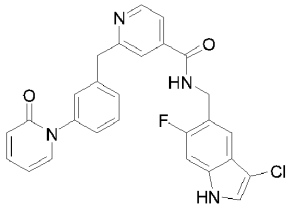


В раствор 2-(3-(1H-пиразол-3-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-изоникотинамида (100 мг, 0,21 ммоль, 1 экв.) и 1H-пиразола (18 мг, 0,26 ммоль, 1,2 экв.) в сухом DMF (4 мл) добавляли Cu_2O (6,0 мг, 0,04 ммоль, 0,2 экв.) и Cs_2CO_3 (139 мг, 0,42 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида (9 мг, 9%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 461.1, найдено: 461.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.63 (д, 1H), 8.19 (д, 1H), 7.76 (с, 1H), 7.71 (д, 1H), 7.69 (д, 1H), 7.66 (д, 1H), 7.60 (д, 1H), 7.54 (д, 1H), 7.43 (т, 1H), 7.26 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.14 (д, 1H), 6.52 (т, 1H), 4.71 (с, 2H), 4.30 (с, 2H).

Пример 318. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)изоникотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)изоникотинамид

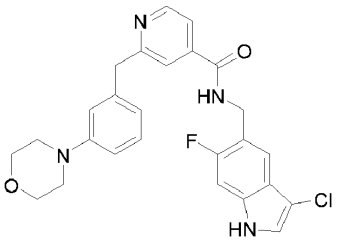
N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)изоникотинамид (45 мг, выход 27% за 2 стадии) получали, как описано для 2-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-

фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 487.1, найдено: 487.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.62 (д, 1H), 7.74 (с, 1H), 7.66-7.42 (м, 6 H), 7.35 (с, 1H), 7.26 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.14 (д, 1H), 6.61 (д, 1H), 6.46 (т, 1H), 4.71 (с, 2H), 4.29 (с, 2H).

Пример 319. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-морфолинобензил)-изоникотинамида



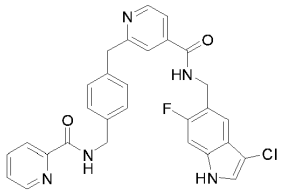
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-морфолинобензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-морфолинобензил)изоникотинамид (21 мг, выход 12% за 2 стадии) получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(2-оксопиридин-1(2H)-ил)бензил)изоникотинамида.

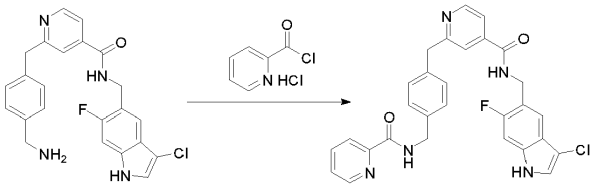
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 479.2, найдено: 479.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.47 (д, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.50 (дд, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.13 (с, 1H), 7.06 (т, 1H), 6.78 (д, 1H), 6.71 (д, 1H), 6.66 (д, 1H), 4.58 (с, 2H), 4.04 (с, 2H), 3.68 (т, 4H), 2.98 (т, 4H).

Пример 320. Получение N-(4-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)бензил)пиколинамида



N-(4-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил) пиридин-2-ил)метил)бензил)пиколинамид



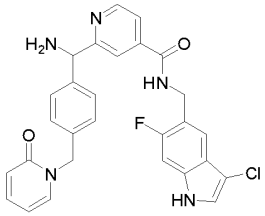
В суспензию 2-(4-аминометил-бензил)-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида (100 мг, 0,20 ммоль, 1,0 экв.) в THF (4 мл) добавляли пиридин-2-карбонилхлорид (54 мг, 0,30 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (140 мг, 1,01 ммоль, 5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и разбавляли водой. Смесь экстрагировали DCM. Объединенные экстракты сушили и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 40/1, об./об.) с получением N-(4-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)бензил)-пиколинамида (45 мг, 42%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 528.2, найдено: 528.2.

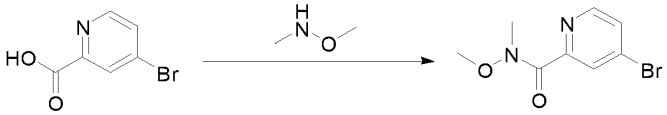
^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.62 (т, 1H), 8.59 (д, 1H), 8.12 (д, 1H), 7.96 (т, 1H), 7.68 (с, 1H), 7.63 (дд, 1H), 7.55 (т, 1H), 7.52 (д, 1H), 7.30-7.25 (м, 4H), 7.25 (с, 1H), 7.14 (д, 1H), 4.70 (с, 2H), 4.59 (с, 2H), 4.20 (с, 2H).

Соединения из примеров 321-327 получали, как описано для N-(4-((4-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-2-ил)метил)бензил)пиколинамида.

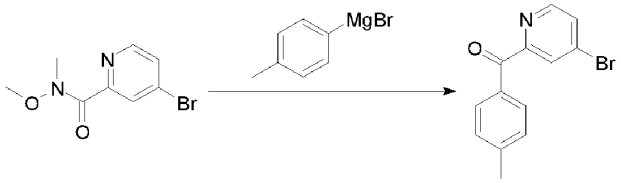
Пример 328. Получение 2-(амино(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



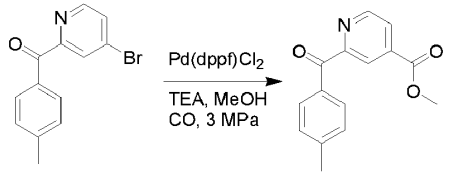
2-(амино(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид



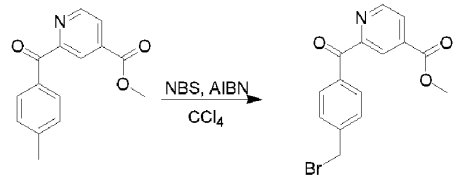
В раствор 4-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (5,0 г, 24,8 ммоль, 1,0 экв.) в DMF (10 мл) добавляли Et_3N (7,5 г, 74,4 ммоль, 3,0 экв.), O,N-диметил-гидроксиламин (2,41 г, 24,8 ммоль, 1,0 экв.) и HATU (11,3 г, 29,8 ммоль, 1,2 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1-2/1, об./об.) с получением метоксиметиламида 4-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (6,0 г, 100%) в виде белого твердого вещества.



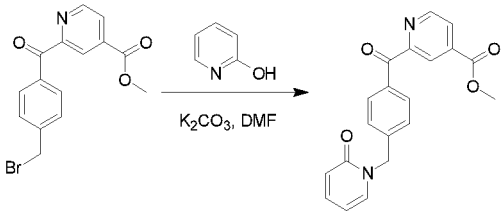
В раствор метоксиметиламида 4-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (4,0 г, 16,3 ммоль, 1,0 экв.) в THF (40 мл) добавляли 4-метилфенил-магния бромид (1,0 N, 18 ммоль, 1,1 экв.). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 10/1~5/1, об./об.) с получением (4-бромпиридин-2-ил)-п-толилметанона (3,66 г, 82%) в виде белого твердого вещества.



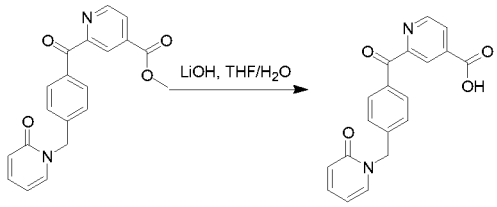
В раствор (4-бромпиридин-2-ил)-п-толил-метанона (3,66 г, 13,3 ммоль, 1,0 экв.) в MeOH (40 мл) добавляли $Pd(dppf)Cl_2$ (0,55 г, 0,67 ммоль, 0,05 экв.), Et_3N (2,69 г, 26,6 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 12 ч в атмосфере CO (4 МПа). Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали с получением сырого продукта, который подвергали хроматографии на силикагеле (PE/EA = 5/1-2/1, об./об.) с получением сложного метилового эфира 2-(4-метил-бензоил)изоникотиновой кислоты (3,0 г, 88%) в виде белого твердого вещества.



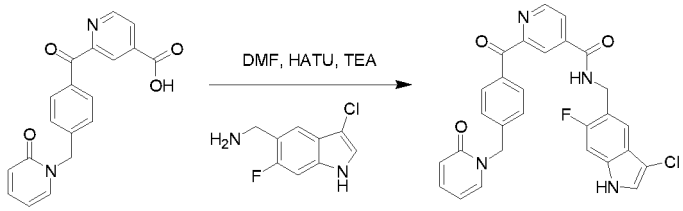
Сложный метиловый эфир 2-(4-бромметил-бензоил)изоникотиновой кислоты (3,0 г, 76%) получали, как описано для 1-бром-4-бромметил-5-хлор-2-фторбензола, в виде белого твердого вещества.



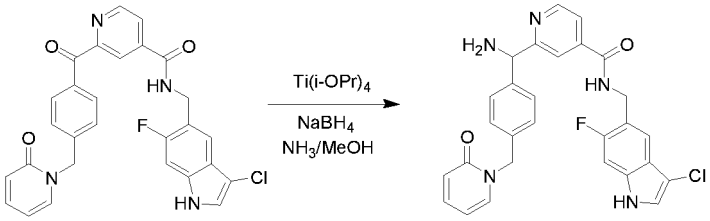
Сложный метиловый эфир 2-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензоил] изоникотиновой кислоты (1,7 г, 54%) получали, как описано для 3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензоата, в виде белого твердого вещества.



2-[4-(2-Оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензоил]изоникотиновую кислоту (400 мг, 100%) получали, как описано для 1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты, в виде желтого масла.



N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензоил]-изоникотинамид (450 мг, 77%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбаминовой кислоты, в виде белого твердого вещества.

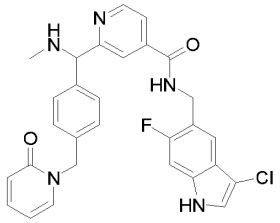


В раствор N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензоил]-изоникотинамида (100 мг, 0,19 ммоль, 1,0 экв.) в NH_3/MeOH (10 мл) добавляли Ti(i-OPr)$_4$ (110 мг, 0,38 ммоль, 2,0 экв.) и $NaBH_4$ (15 мг, 0,38 ммоль, 2,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 ч при комнатной температуре. Добавляли воду и смесь экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-(амино(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида (50 мг, 50%) в виде белого твердого вещества.

LRMS (M+H$^+$) m/z: вычислено: 516.2, найдено: 516.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d$_6$, 400 МГц) δ 11.40 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.58 (д, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.73 (д, 1H), 7.60 (д, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.34-7.41 (м, 3H), 7.18-7.24 (м, 3H), 7.15 (д, 1H), 6.38 (д, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.15 (с, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.59 (д, 2H).

Пример 329. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{метиламино-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)фенил]метил}изоникотинамида



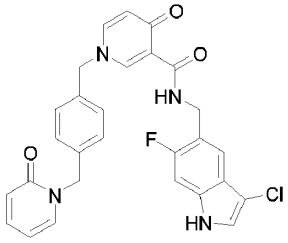
N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{метиламино-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)фенил]метил}изоникотинамид

N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{метиламино-[4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)фенил]-метил}изоникотинамид (36 мг, 30%) получали, как описано для 2-(амино(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 530.2, найдено: 530.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.23 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.58 (с, 1H), 7.94 (с, 1H), 7.92 (с, 1H), 7.74 (с, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.34-7.51 (м, 5H), 7.18-7.24 (м, 3H), 6.37 (д, 1H), 6.20 (с, 1H), 5.15 (с, 1H), 5.02 (с, 2H), 4.79 (с, 1H), 4.59 (с, 2H), 2.22 (с, 3H).

Пример 330. Получение (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)амида 4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты



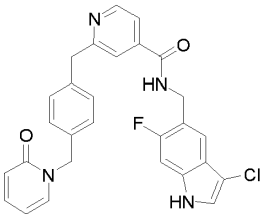
(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)амид 4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)-бензил]-1,4-дигидропиридин-3-карбоновая кислота

(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)амид 4-(2-оксо-2H-пиридин-1-илметил)бензил]-1,4-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты (80 мг, 27,2%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбоновой кислоты, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 517.1, найдено: 517.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 10.62 (т, 1H), 8.64 (т, 1H), 7.91 (д, 1H), 7.76 (д, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.39-7.43 (м, 2H), 7.28-7.34 (м, 4H), 7.22 (д, 1H), 6.39-6.44 (м, 2H), 6.20-6.24 (м, 1H), 5.26 (с, 2H), 5.08 (с, 2H), 4.60 (д, 2H).

Пример 331. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамида



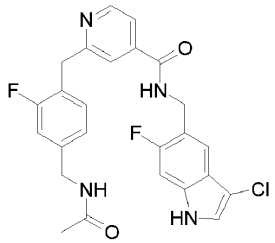
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамид (110 мг, выход 55% за 2 стадии) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501.1, найдено: 501.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.36 (с, 1H), 9.18 (т, 1H), 8.54 (д, 1H), 7.88 (с, 1H), 7.75 (дд, 1H), 7.48 (д, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.42 (д, 1H), 7.39 (д, 1H), 7.26-7.18 (м, 5H), 6.40 (д, 1H), 6.21 (т, 1H), 5.05 (с, 2H), 4.60 (д, 2H), 4.05 (с, 2H).

Пример 333. Получение 2-(4-(ацетамидометил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



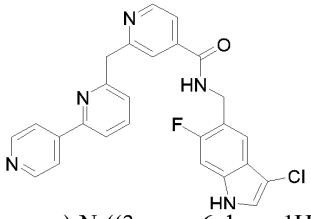
2-(4-(ацетамидометил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-(4-(Ацетамидометил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (63 мг, 43%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

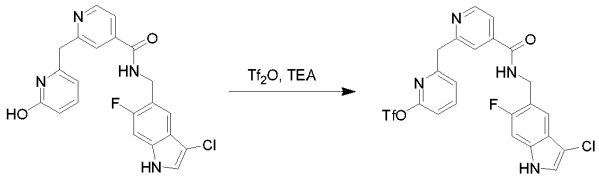
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 483.1, найдено: 483.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.56 (с, 1H), 9.34 (с, 1H), 8.58-8.60 (м, 1H), 8.42 (д, 1H), 7.66 (д, 2H), 7.42-7.7.49 (м, 2H), 7.21-7.29 (м, 2H), 7.02 (д, 2H), 4.57 (д, 2H), 4.21 (д, 2H), 4.14 (д, 2H), 1.85 (с, 3H).

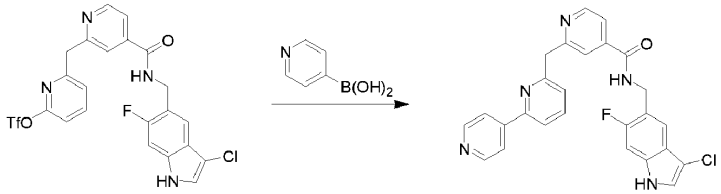
Пример 334. Получение 2-([2,4'-бипиридин]-6-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



2-([2,4'-бипиридин]-6-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид



В раствор N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-(6-гидрокси-пиридин-2-илметил)-изоникотинамида (98 мг, 0,24 ммоль, 1 экв.) в DCM (5 мл) добавляли Tf_2O (82 мг, 0,29 ммоль, 1,5 экв.) и Et_3N (50 мг, 0,48 ммоль, 2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч и концентрировали. Остаток очищали флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением 6-{4-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-2-илметил}пиридин-2-илового сложного эфира трифтор-метансульфоновой кислоты (91 мг, 70%) в виде белого твердого вещества.

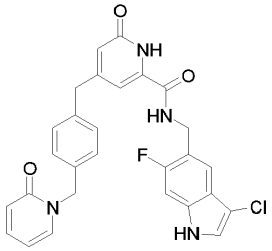


В раствор 6-{4-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-2-илметил}пиридин-2-илового сложного эфира трифтор-метансульфоновой кислоты (91 мг, 0,17 ммоль, 1 экв.) в диоксане (4 мл) и воде (1 мл) добавляли пиридин-4-бороновую кислоту (25 мг, 0,20 ммоль, 1,2 экв.), $Pd(PPh_3)_4$ (23 мг, 0,02 ммоль, 0,1 экв.) и Na_2CO_3 (54 мг, 0,51 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере азота. После охлаждения до комнатной температуры растворитель удаляли в вакууме. Остаток очищали препаративной HPLC с получением 2-([2,4'-бипиридин]-6-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида (10 мг, 13%) в виде грязно-белого твердого вещества.

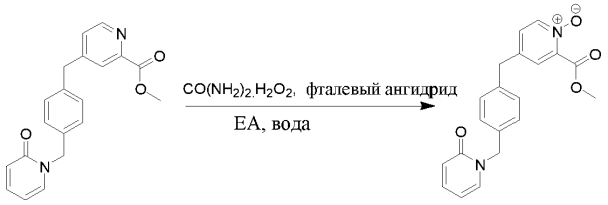
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 472.1, найдено: 472.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.51 (д, 1H), 8.47 (д, 1H), 8.46 (д, 1H), 7.92 (д, 1H), 7.91 (д, 1H), 7.76 (с, 2H), 7.75 (д, 1H), 7.56 (дд, 1H), 7.41 (д, 1H), 7.30 (т, 1H), 7.12 (с, 1H), 7.01 (д, 1H), 4.60 (с, 2H), 4.37 (с, 2H).

Пример 335. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамида

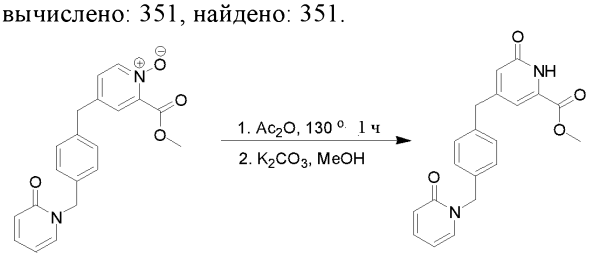


N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид



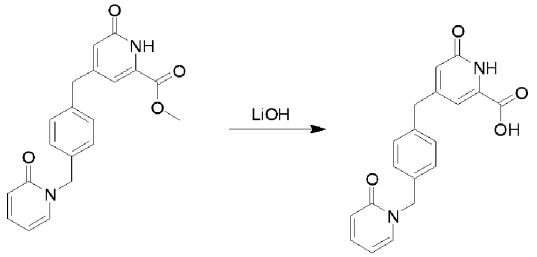
В смесь метил 4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколината (500 мг, 1,5 ммоль, 1,0 экв.) в смеси EA/вода (10 мл/0,5 мл) добавляли $CO(NH_2)_2 \cdot H_2O_2$ (422 мг, 4,5 ммоль, 3,0 экв.) с последующим добавлением порциями фталевого ангидрида (666 мг, 4,5 ммоль, 3,0 экв.) при 0°C. Полученную смесь нагревали до 45°C и перемешивание продолжали в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили 10% Na_2SO_4 (1,5 экв.) и экстрагировали DCM. Органический слой промывали насыщенным раствором Na_2CO_3, затем солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией (DCM~DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением 2-(метоксикарбонил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-1-оксида (100 мг, 19%) в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 351, найдено: 351.



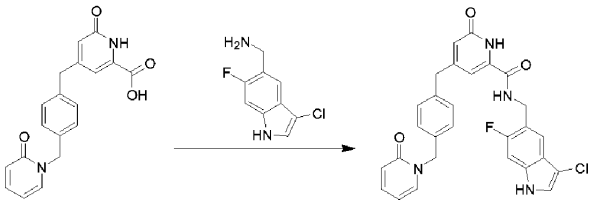
Смесь 2-(метоксикарбонил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-1-оксида (300 мг, 0,86 ммоль, 1,0 экв.) в Ac_2O (5 мл)продолжали перемешивать в течение 1 ч при 130°C. И затем удаляли растворитель. Остаток растворяли в DCM (30 мл), промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (5 мл). В смесь добавляли K_2CO_3 (237 мг) и продолжали перемешивание в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали препаративной HPLC с получением метил 6-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксилата (150 мг, 50%) в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 351, найдено: 351.



6-Оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоновую кислоту (200 мг, сырое вещество) получали, как описано для 1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоновой кислоты.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 337, найдено: 337.

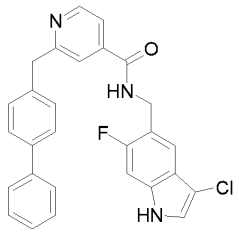


N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид (10 мг, 9%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)-карбаминовой кислоты, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 517, найдено: 517.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.43 (с, 1H), 9.21 (т, 1H), 8.56 (д, 1H), 8.03 (с, 1H), 7.75 (д, 1H), 7.59 (д, 1H), 7.48 (д, 1H), 7.39-7.41 (м, 2H), 7.35-7.38 (м, 2H), 7.19-7.26 (м, 3H), 6.38 (д, 1H), 6.25 (д, 1H), 6.20 (т, 1H), 5.80 (д, 1H), 5.06 (с, 2H), 4.59 (д, 2H).

Пример 336. Получение 2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



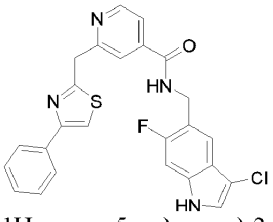
2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-([1,1'-Бифенил]-4-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (47 мг, 30%) получали, как описано для трет-бутилового сложного эфира (5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбаминовой кислоты, в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 470, найдено: 470.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.40 (с, 1H), 9.25 (т, 1H), 8.64 (д, 1H), 7.56 (с, 1H), 7.57-7.65 (м, 5 H), 7.50 (д, 1H), 7.42-7.46 (м, 3H), 7.32-7.38 (м, 3H), 7.22 (д, 1H), 4.59 (д, 2H), 4.19 (с, 2H).

Пример 337. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-фенилтиазол-2-ил)метил)изоникотинамида



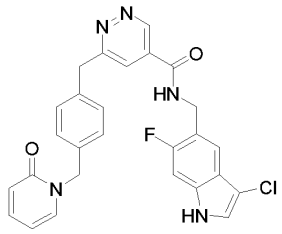
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-фенилтиазол-2-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-фенилтиазол-2-ил)метил)изоникотинамид (40 мг, 37,2%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 477.1, найдено: 477.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.42 (с, 1H), 9.31 (т, 1H), 8.71 (д, 1H), 7.99 (с, 1H), 9.30 (д, 3H), 7.73-7.75 (м, 1H), 7.22-7.52 (м, 6H), 4.62 (д, 4H).

Пример 338. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридазин-4-карбоксамида



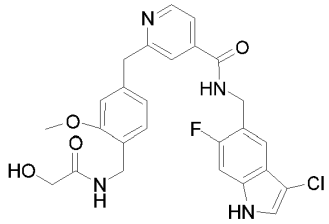
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридазин-4-карбоксамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридазин-4-карбоксамид (18 мг, 22,36%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 501.7, найдено: 501.7.

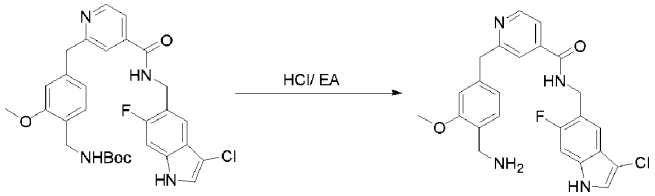
^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.25 (с, 1H), 7.75 (с, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.35-7.39 (м, 2H), 7.12 (т, 5 H), 6.99 (д, 1H), 6.41 (д, 1H), 6.22 (т, 1H), 5.00 (с, 2H), 4.55 (с, 2H), 4.21 (с, 2H).

Пример 339. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{4-[(2-гидрокси-ацетиламино)метил]-3-метокси-бензил}изоникотинамида

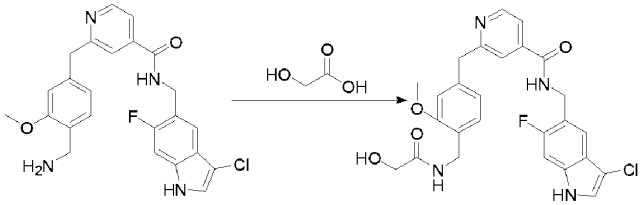


N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{4-[(2-гидрокси-ацетиламино)метил]-3-метокси-бензил}изоникотинамид

трет-Бутиловый сложный эфир (4-{4-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]пиридин-2-илметил}-2-метокси-бензил)карбаминовой кислоты (0,54 мг, 75%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.



Смесь трет-бутилового сложного эфира (4-{4-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]-пиридин-2-илметил}-2-метокси-бензил)карбаминовой кислоты (0,54 г, 1 ммоль) с HCl/EA перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем смесь концентрировали в вакууме с получением хлористоводородной соли 2-(4-аминометил-3-метоксибензил)-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-изоникотинамида (0,5 г, 100%)

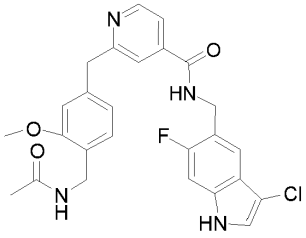


В раствор хлористоводородной соли 2-(4-аминометил-3-метокси-бензил)-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида (0,15 г, 0,2 ммоль, 1 экв.) в DMF (5 мл) добавляли гидроксиуксусную кислоту (0,023 г, 0,3 ммоль, 1,5 экв.), HOBT (0,033 г, 0,25 ммоль, 1,2 экв.), EDCI (0,048 г, 0,25 ммоль, 1,2 экв.) и Et_3N (0,083 г, 0,82 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем (DCM/MeOH = 20/1, об./об.) с получением N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{4-[(2-гидрокси-ацетиламино)метил]-3-метокси-бензил}изоникотинамида (25 мг, 16%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 510.1, найдено: 510.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.50 (с, 1H), 9.40 (т, 1H), 8.70 (с, 1H), 8.60 (с, 1H), 8.04 (с, 3H), 7.86 (д, 2H), 7.51 (д, 1H), 7.46 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.15 (д, 1H), 7.04(с, 1H), 6.88 (д, 1H), 4.58 (д, 2H), 4.24 (с, 4H), 3.89 (с, 4H), 3.56 (м, 3H).

Пример 340. Получение 2-(4-(ацетамидометил)-3-метоксибензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



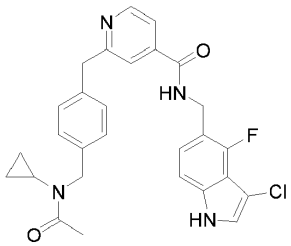
2-(4-(ацетамидометил)-3-метоксибензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-[4-(Ацетиламинометил)-3-метокси-бензил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-изоникотинамид (7 мг, 7%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{4-[(2-гидрокси-ацетиламино)метил]-3-метокси-бензил}изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 495.2, найдено: 495.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.50 (с, 1H), 9.20 (т, 1H), 8.70 (д, 1H), 8.10 (с, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.63 (т, 1H), 7.51 (д, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.05 (д, 1H), 6.92 (с, 1H), 6.81 (д, 1H), 4.58 (д, 2H), 4.15 (с, 4H), 3.75 (с, 3H), 1.83 (с, 3H).

Пример 341. Получение 2-{4-[(ацетил-циклопропил-амино)метил]бензил}-N-(3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида



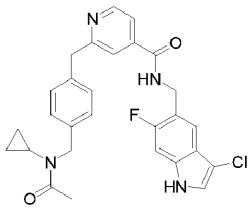
2-{4-[(ацетил-циклопропил-амино)метил]бензил}-N-(3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамид

N-({4-[(4-{N-[(3-Хлор-4-фториндол-5-ил)метил]карбамоил}(2-пиридил))метил]фенил}метил)-N-циклопропилацетамид (11 мг, 7%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 505.2, найдено: 505.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.58 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.62 (д, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.65 (м, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.22 (м, 3H), 7.12 (м, 3H), 4.56 (д, 2H), 4.43 (с, 2H), 4.12 (с, 2H), 2.61 (т, 1H), 2.15 (д, 3H), 0.75 (м, 3H).

Пример 342. Получение 2-{4-[(ацетил-циклопропил-амино)метил]бензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамида



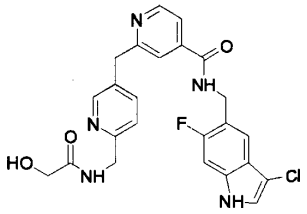
2-{4-[(ацетил-циклопропил-амино)метил]бензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)изоникотинамид

2-{4-[(Ацетил-циклопропил-амино)метил]бензил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-изоникотинамид (27 мг, 18%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 505.2, найдено: 505.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.58 (с, 1H), 9.22 (т, 1H), 8.62 (д, 1H), 7.75 (с, 1H), 7.67 (м, 1H), 7.50 (д, 1H), 7.45 (м, 1H), 7.23 (м, 3H), 7.12 (м, 2H), 4.56 (д, 2H), 4.43 (с, 2H), 4.12 (с, 2H), 2.61 (т, 1H), 2.15 (д, 3H), 0.75 (м, 4H).

Пример 343. Получение N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{6-[(2-гидроксиацетиламино)-метил]пиридин-3-илметил}изоникотинамида



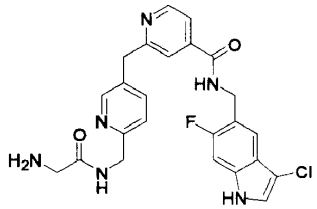
N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-2-{6-[(2-гидрокси-ацетиламино)метил]пиридин-3-илметил}изоникотинамид

N-(3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-{6-[(2-гидроксиацетиламино)метил]пиридин-3-илметил}никотинамид (20 мг, 35,3%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида, в виде желтого масла.

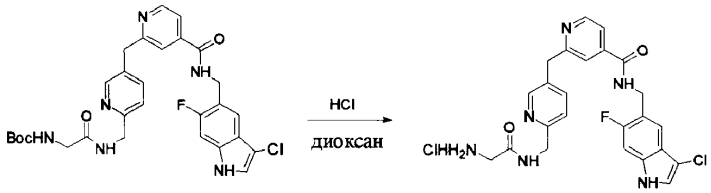
LCMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 482.1, найдено: 482.1.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.61 (д, 1H), 8.46 (д, 1H), 7.74-7.71 (м, 2H), 7.65 (д, 1H), 7.54 (д, 1H), 7.32 (д, 1H), 7.25 (с, 1H), 7.14 (д, 1H), 4.72 (с, 2H), 4.54 (с, 2H), 4.24 (с, 2H), 4.05 (д, 2H).

Пример 344. Получение 2-((6-((2-аминоацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



2-((6-((2-аминоацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

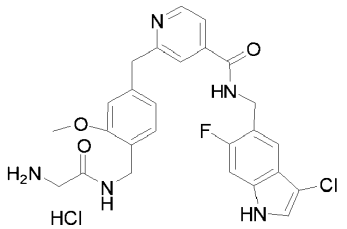


Смесь трет-бутилового сложного эфира {[(5-{5-[(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)карбамоил]-пиридин-3-илметил}пиридин-2-илметил)карбамоил] метил}карбаминовой кислоты (80 мг, 0,14 ммоль, 1,0 экв.) в DCM (10 мл) добавляли HCl (4н. раствор в диоксане, 3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь выпаривали в вакууме до остатка, который очищали препаративной HPLC ($MeCN/H_2O$ от 5/100 до 95/100, об./об.) с получением 5-{6-[(2-аминоацетиламино)метил]пиридин-3-илметил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида (40 мг, 59.5%) в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 481.1, найдено: 481.1.

^{1}H ЯМР (Метанол-d_4, 400 МГц) δ 8.91-8.88 (м, 2H), 8.60 (д, 1H), 8.16-8.14 (м, 2H), 8.05 (д, 1H), 7.56 (д, 1H), 7.27 (с, 1H), 7.16 (д, 1H), 4.76 (с, 2H), 4.71 (с, 2H), 3.89 (с, 2H), 3.37 (с, 2H).

Пример 345. Получение 2-(4-((2-аминоацетамидо)метил)-3-метоксибензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



2-(4-((2-аминоацетамидо)метил)-3-метоксибензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

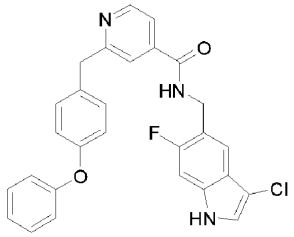
2-(4-((2-Аминоацетамидо)метил)-3-метоксибензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-изоникотинамида гидрохлорид (30 мг, 29%) получали, как описано для 5-{6-[(2-аминоацетиламино)-метил]пиридин-3-илметил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 510.2, найдено: 510.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.50 (с, 1H), 9.20 (т, 1H), 8.70 (д, 1H), 8.10 (с, 1H), 7.91 (т, 1H), 7.69

(с, 1H), 7.63 (т, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.45 (д, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.05 (д, 1H), 6.92 (с, 1H), 6.81 (д, 1H), 5.48 (т, 1H), 4.58 (д, 2H), 4.23 (д, 2H), 4.12 (д, 2H), 3.83 (д, 2H), 3.77 (с, 3H).

Пример 346. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-феноксибензил)-изоникотинамида



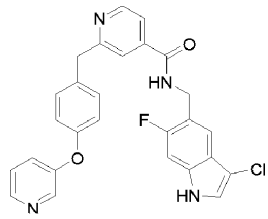
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-феноксибензил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-феноксибензил)изоникотинамид (25 мг, выход 41% за 2 стадии) получали, как описано для 5-{6-[(2-аминоацетиламино)метил]пиридин-3-илметил}-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)никотинамида, в виде белого твердого вещества.

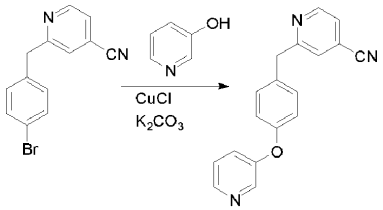
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 486.1, найдено: 486.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.39 (с, 1H), 9.24 (т, 1H), 8.64 (д, 1H), 7.72 (с, 1H), 7.64 (д, 1H), 7.50-7.21 (м, 7H), 7.70-6.91 (м, 5H), 4.60 (д, 1H), 4.12 (с, 1H)

Пример 347. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илоху)бензил)-изоникотинамида



N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илоху)бензил)изоникотинамид

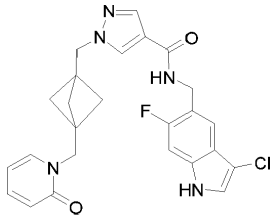


N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илоху)бензил)изоникотинамид (37 мг, выход 20% за 2 стадии) получали, как описано для N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-феноксибензил)изоникотинамида, в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 487.1, найдено: 487.1.

^{1}H ЯМР ($CDCl_3$, 400 МГц) δ 8.66-8.64 (д, 1H), 8.41-8.33 (м, 3H), 7.62-7.60 (д, 1H), 7.50 (с, 1H), 7.43-7.41 (д, 1H), 7.28-7.23 (м, 3H), 7.17-7.16 (д, 1H), 7.08-7.05 (д, 1H), 6.95-6.93 (д, 2H), 6.52 (с, 1H), 4.77-4.76 (д, 2H), 4.18 (с, 2H)

Пример 348. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-((3-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамида



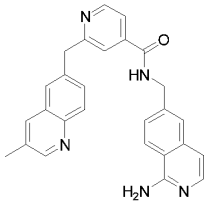
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-((3-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-((3-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бицикло[1.1.1]-пентан-1-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксамид (55 мг, 42%) получали, как описано для N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-5-[6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-илметил]никотинамида.

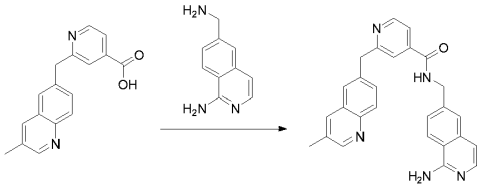
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 480.1, найдено: 480.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.37 (с, 1H), 8.53 (т, 1H), 8.09 (с, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.50-7.47 (м, 2H), 7.43-7.41 (м, 1H), 7.32-7.38 (м, 1H), 7.22-7.20 (д, 1H), 6.35-6.32 (д, 1H), 6.15-6.14 (т, 1H), 4.51-4.50 (д, 2H), 4.19 (с, 2H), 3.97 (с, 2H), 1.47 (с, 6H).

Пример 349. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)-изоникотинамида



N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

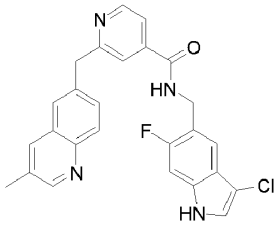


В раствор 2-(3-метил-инолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (150 мг, сырое вещество) в DMF (15 мл) добавляли 6-аминометилизохинолин-1-иламин (62 мг, 0,36 ммоль, 1,0 экв.) с последующим EDCI (104 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.), HOBT (73 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (109 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв.). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (30 мг, 19%) в виде белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 434, найдено: 434.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 9.40 (т, 1H), 8.71 (с, 1H), 8.67 (д, 1H), 8.13 (д, 1H), 8.07 (с, 1H), 7.90 (д, 1H), 7.75-7.80 (м, 3H),7.68 (д, 1H), 7.62 (д, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.49 (д, 1H), 6.84 (д, 1H), 6.77 (с, 2H), 4.60 (д, 2H), 4.35 (с, 2H), 2.46 (с, 3H).

Пример 350. Получение N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)-изоникотинамида



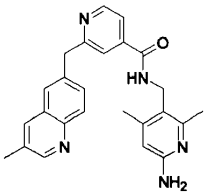
N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((3-Хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (30 мг, 18%) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида, в виде желтого твердого вещества.

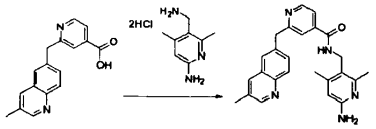
LRMS (M+H+) m/z: вычислено: 459, найдено: 459.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 11.42 (уш.с, 1H), 9.25 (т, 1H), 8.71 (с, 1H), 8.65 (д, 1H), 8.05 (с, 1H), 7.89 (д, 1H), 7.76 (д, 2H), 7.60-7.66 (м, 2H), 7.51 (д, 1H), 7.43 (д, 1H), 7.22 (д, 2H), 4.58 (д, 2H), 4.34 (с, 2H), 2.46 (с, 3H).

Пример 351. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

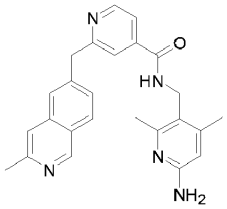


В раствор 2-(3-метилхинолин-6-илметил)изоникотиновой кислоты (150 мг, сырое вещество) в DMF (15 мл) добавляли 5-аминометил-4,6-диметилпиридин-2-иламина дигидрохлорид (400 мг, сырое вещество) с последующим EDCI (104 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.), HOBT (73 мг, 0,54 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (109 мг, 1,08 ммоль, 3,0 экв). Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивание продолжали в течение ночи. Добавляли воду и смесь экстрагировали DCM. Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали препаративной HPLC с получением N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (25 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 412, найдено: 412.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 300 МГц) δ 8.71 (с, 1H), 8.65 (т, 1H), 8.60 (д, 1H), 8.06 (с, 1H), 7.89 (д, 1H), 7.74 (д, 2H),7.60 (д, 2H), 6.10 (с, 1H), 5.70 (с, 2H), 4.32 (с, 4H), 2.46 (с, 3H), 2.29 (с, 3H), 2.15 (с, 3H).

Пример 352. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



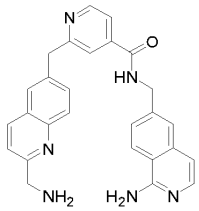
N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид (29 мг, выход 21% за 2 стадии) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида.

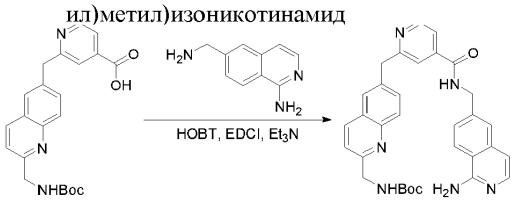
LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 412.2, найдено: 412.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 9.05 (с, 1H), 8.61 (д, 1H), 7.96 (с, 1H), 7.73 (с, 1H), 7.69 (с, 1H), 7.62 (дд, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.52 (д, 1H), 6.30 (с, 1H), 4.49 (с, 2H), 4.38 (с, 2H), 2.64 (с, 3H), 2.39 (с, 3H), 2.26 (с, 3H).

Пример 353. Получение N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида

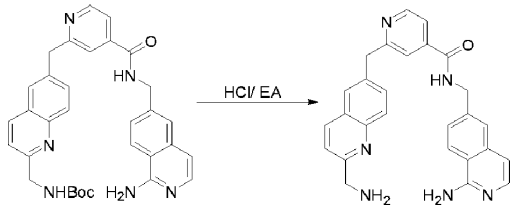


N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид



трет-Бутиловый сложный эфир (6-{4-[(1-амино-изохинолин-6-илметил)карбамоил]пиридин-2-илметил}хинолин-2-илметил)карбаминовой кислоты (70 мг, 35%) получали, как описано для

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида.

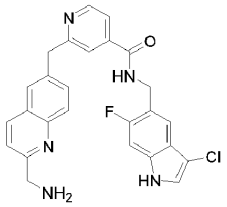


В раствор трет-бутилового сложного эфира (6-{4-[(1-аминоизохинолин-6-илметил)карбамоил]пиридин-2-илметил}хинолин-2-илметил)карбаминовой кислоты (80 мг, 0,13 ммоль) в EA (1 мл) добавляли раствор HCl/EA. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Осадок собирали путем фильтрации с получением N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида (50 мг, 66%) в виде грязно-белого твердого вещества.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 449.2, найдено: 449.2.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 13.51 (с, 1H), 10.05 (с, 1H), 9.25 (уш.с, 1H), 8.88 (д, 1H), 8.63-8.62 (м, 4H), 8.45 (д, 1H), 8.19 (с, 1H), 8.09-8.01 (м, 3H), 7.89 (д, 1H), 7.85 (с, 1H), 7.73-7.64 (м, 4H), 7.20 (д, 1H), 4.69 (д, 2H), 4.59 (с, 2H), 4.39 (т, 2H).

Пример 354. Получение 2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамида



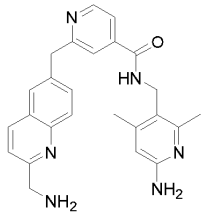
2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид

2-((2-(Аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид (60 мг, 79%) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)-хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 474.1, найдено: 474.1.

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6, 400 МГц) δ 11.53 (с, 1H), 9.58 (с, 1H), 8.83 (д, 1H), 8.60 (уш.с, 1H), 8.43 (д, 1H), 8.10 (д, 1H), 8.02-8.00 (м, 3H), 7.85 (д, 1H), 7.62 (д, 1H), 7.51 (с, 1H), 7.47 (д, 1H), 7.44 (д, 1H), 7.31 (с, 1H), 7.24 (д, 1H), 7.20 (д, 1H), 4.60 (д, 2H), 4.57 (с, 2H), 4.40 (к, 2H).

Пример 355. Получение N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида



N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

N-((6-Амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)-изоникотинамид (35 мг, 53%) получали, как описано для N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамида.

LRMS ($M+H^+$) m/z: вычислено: 427.2, найдено: 427.2.

^{1}H ЯМР (CD_3OD, 400 МГц) δ 8.99 (д, 1H), 8.69 (д, 1H), 8.39 (с, 1H), 8.35 (д, 1H), 8.25 (д, 1H), 8.16 (с, 1H), 7.98 (д, 1H), 7.80 (д, 1H), 6.74 (с, 1H), 4.82 (с, 2H), 4.63 (с, 2H), 4.59 (с, 2H), 2.63 (с, 3H), 2.50 (с, 3H).

Пример 356.

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению представлены в табл.1. В табл. 2 показаны значения IC_{50} для соединений, представленных в табл. 1 против человеческого плазменного калликреина. В табл. 2 используется следующая шкала: +++ означает меньше чем 100 нМ, ++ в диапазоне между 100 и 1000 нМ и +больше чем 1000 нМ.

Таблица 1

Иллюстративные соединения согласно настоящему изобретению

Номер соединения	**Химическое название**
C01	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамид
C02	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)бензамид
C03	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)никотинамид
C04	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензолсульфонамид
C05	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-сульфонамид
C06	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)амино)пиридин-3-сульфонамид
C07	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-карбоксамид
C08	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индазол-3-карбоксамид
C09	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамид
C10	2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота
C11	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперазин-2-карбоксамид

C12	метил 2-(5-хлор-3-((1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетат
C13	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-индол-3-карбоксамид
C14	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C15	N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1H-пиразол-4-карбоксамид
C16	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-4,5-дигидропиразин-2-карбоксамид
C17	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиразин-2-карбоксамид
C18	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C19	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)пирролидин-3-карбоксамид
C20	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(N-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)ацетамидо)бензамид
C21	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенокси)бензамид
C22	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиперидин-3-карбоксамид
C23	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-((4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)сульфонил)бензамид
C24	N-(4-аминобензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C25	N-((5-хлорбензо[b]тиофен-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C26	метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(3-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)бензамидо)ацетат
C27	N-(4-(аминометил)бензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C28	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамид

C29	N-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид
C30	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(гидрокси(4-((2-оксопиридин -1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамид
C31	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C32	5-(4-карбамоилбензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил) никотинамид
C33	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C34	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)фенокси)никотинамид
C35	метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)ацетат
C36	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопирролидин-1-ил) бензил)никотинамид
C37	N-((6-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид
C38	N-((5-хлор-1H-индол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид
C39	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C40	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C41	N-((5-хлор-1-метил-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C42	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(метокси(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамид
C43	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(1-гидрокси-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)этил)бензамид
C44	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-3-(дифтор(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)бензамид
C45	N-((1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид

C46	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксопиридин-1(2H)-ил) бензил)никотинамид
C47	2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(3-(4-((2-оксопиридин -1(2H)-ил)метил)бензил)фенил)уксусная кислота
C48	N-((1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)никотинамид
C49	N-((1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)никотинамид
C50	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C51	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C52	N-(3-хлорбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамид
C53	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((3-оксоморфолино)метил) бензил)никотинамид
C54	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C55	5-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид
C56	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C57	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин -1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C58	N-((6-хлор-1H-бензо[d]индазол-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин -1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C59	N-((3-хлор-1H-индол-6-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид
C60	N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид
C61	N-((5-амино-3-метилпиразин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C62	N-((5-аминопиридин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид

C63	N-(4-хлор-2-метилбензил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)никотинамид
C64	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C65	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C66	N-((6-амино-4-метилпиридин-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C67	N-((3-аминобензо[d]изоксазол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C68	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C69	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(2,5-дихлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C70	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-1-(5-хлор-2-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C71	метил 2-(5-хлор-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетат
C72	2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил) метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота
C73	N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C74	2-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)уксусная кислота
C75	N-((6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C76	1-(4-((4-(1-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2,2,2-трифторэтил)-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)пиридин-2(1H)-он
C77	N-((3-хлор-6-метил-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C78	5-хлор-N-(2,2,2-трифтор-1-(1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)

	бензил)-1H-пиразол-4-ил)этил)-1H-индазол-3-карбоксамид
C79	N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C80	N-((1-(3-амино-3-оксопропил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C81	3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил) метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноевая кислота
C82	этил 3-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноат
C83	N-((3-хлор-6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин -1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C84	N-((6-метил-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид
C85	N-((1-(2-амино-2-оксоэтил)-5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C86	метил 2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)ацетат
C87	2-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)амино)-2-(5-(4-((2-оксопиридин -1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусная кислота
C88	2-(5-хлор-1H-индазол-3-карбоксамидо)-2-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридин-3-ил)уксусная кислота
C89	5-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил) метил) никотинамид
C90	N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)этил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C91	N-((5-хлор-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C92	метил 2-(5-хлор-3-((5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин -3-ил)метил)никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)ацетат
C93	этил 3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноат
C94	3-(5-хлор-3-((5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил) никотинамидо)метил)-1H-индазол-1-ил)пропаноевая кислота
C95	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1-ил)

	метил)бензил)никотинамид
C96	N-((1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C97	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C98	5-(4-(2-амино-2-оксоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил) метил)никотинамид
C99	5-((2-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид
C100	N-((3-фтор-4-метилпиридин-2-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C101	метил 2-(4-((5-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил) пиридин-3-ил)метил)фенил)ацетат
C102	метил 3-(1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамидо)пропаноат
C103	5-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил) никотинамид
C104	5-((2-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил) метил)никотинамид
C105	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид
C106	N-(1-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-2-гидроксиэтил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C107	N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-(уреидометил)бензил) никотинамид
C108	6-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил) метил)хинолин-2-карбоксамид
C109	N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)никотинамид
C110	5-(2-(аминометил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил) никотинамид
C111	метил 3-(5-хлор-1H-индазол-3-ил)-3-(5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамидо)пропаноат
C112	N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)

	метил)никотинамид
C113	N-(2-(гуанидиноокси)этил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил) бензил)никотинамид
C114	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C115	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил) метил)никотинамид
C116	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил) бензил)никотинамид
C117	метил 3-(4-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенил)пропаноат
C118	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксоимидазолидин-1-ил) бензил)никотинамид
C119	5-(4-(3-амино-3-оксопропил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил) метил)никотинамид
C120	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксопирролидин-1-ил) метил)бензил)никотинамид
C121	метил 6-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)хинолин-2-карбоксилат
C122	5-(4-(2-амино-2-оксоэтокси)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил) метил)никотинамид
C123	N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо) метил)бензил)никотинамид
C124	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((N-метилацетамидо) метил)бензил)никотинамид
C125	(S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил) метил)никотинамид
C126	(S)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил) метил)никотинамид
C127	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил) метил)никотинамид
C128	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил) метил)никотинамид
C129	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-

	индол-5-ил)метил)никотинамид
C130	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид
C131	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)бензил)никотинамид
C132	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамид
C133	(R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C134	(R)-5-(4-(1-ацетамидоэтил)бензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид
C135	N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C136	N-((6-(аминометил)пиридин-3-ил)метил)-5-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C137	N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C138	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C139	1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C140	1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C141	1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C142	1-[6-(ацетиламино-метил)-пиридин-3-илметил]-6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-карбоновой кислоты (3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илметил)амид
C143	1-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C144	1-[6-(Ацетиламино-метил)-пиридин-3-илметил]-6-оксо-1,6-дигидро-пиридин-3-карбоновой икслоты (3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-

	илметил)-амид
C145	5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C146	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопирролидин-1-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C147	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C148	2-(5-((5-(((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-3-ил)уксусная кислота
C149	2-(5-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-индол-3-ил)уксусная кислота
C150	5-[6-(Ацетиламино-метил)-пиридин-3-илметил]-N-(3-хлор-1H-индол-5-илметил)-никотинамид
C151	5-[6-(Ацетиламино-метил)-пиридин-3-илметил]-N-(3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-илметил)-никотинамид
C152	5-[6-(Ацетиламино-метил)-пиридин-3-илметил]-N-(5-хлор-1H-индазол-3-илметил)-никотинамид
C153	5-[6-(Ацетиламино-метил)-пиридин-3-илметил]-N-(3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-илметил)-никотинамид
C154	2-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол -5-ил)метил)пиридин-4-карбоксамид
C155	6-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиразин-2-карбоксамид
C156	5-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)пиридин-3-карбоксамид
C157	1-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1,6-дигидро-6-оксопиридин-3-карбоксамид
C158	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксооксазолидин-3-ил)метил)бензил)никотинамид
C159	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид

C160	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-лксопирролидин-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C161	5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C162	5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)никотинамид
C163	5-(4-(ацетамидометил)-2,3-дифторбензил)-N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)никотинамид
C164	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-(тетрагидрофуран-2-ил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C165	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C166	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C167	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C168	5-((6-(1-ацетилпирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C169	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксоимидазолидин-1-ил)метил)бензил)никотинамид
C170	1-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C171	1-(4-(ацетамидометил)-2,5-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C172	5-(4-(ацетамидометил)-2,5-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C173	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-3-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C174	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид

C175	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,3-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C176	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2,5-дифторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C177	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-(5-оксопирролидин-2-ил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C178	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
C179	2-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил) метил)изоникотинамид
C180	5-(4-(ацетамидометил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C181	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(2-фтор-4-((2-гидроксиацетамидо)метил)бензил)никотинамид
C182	5-(4-((2-аминоацетамидо)метил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид 2,2,2-трифторацетат
C183	2-((6-(ацетамидометил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид 2,2,2-трифторацетат
C184	5-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C185	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C186	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-((N-циклопропилацетамидо) метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C187	5-(4-(ацетамидометил)-5-хлор-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C188	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((6-((2-гидроксиацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)никотинамид
C189	5-((6-((2-аминоацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C190	1-(4-(1-ацетилпирролидин-2-ил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C191	5-(4-((2-аминоацетамидо)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-

	индол-5-ил)метил)никотинамид
C192	5-((4-(ацетамидометил)-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C193	5-(4-(ацетамидометил)-3-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C194	2-(4-(ацетамидометил)-3-метоксибензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C195	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-гидроксиацетамидо)метил)-3-метоксибензил)изоникотинамид
C196	2-(4-((2-аминоацетамидо)метил)-3-метоксибензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C197	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-гидроксиацетамидо)метил)бензил)никотинамид
C198	метил 1-((5-(((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)-1H-пиразол-4-карбоксилат
C199	5-((4-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)никотинамид
C200	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
C201	2-((3-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол -5-ил)метил) изоникотинамид
C202	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C203	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-((4-((N-циклопропилацетамидо)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил)никотинамид
C204	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((2-гидроксиацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
C205	2-((6-((2-аминоацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C206	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
C207	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропил-2-гидроксиацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид

C208	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил) изоникотинамид
C209	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-((N-циклопропилацетамидо)метил)-1H-пиразол-1-ил)метил) изоникотинамид
C210	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
C211	2-((4-(ацетамидометил)-1H-пиразол-1-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C212	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-2-((6-((N-циклопропилацетамидо)метил)пиридин-3-ил)метил) изоникотинамид
C213	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(пиридин-4-ил)бензил)изоникотинамид
C214	2-(4-(ацетамидометил)-2-фторбензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол -5-ил)метил)изоникотинамид
C215	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((метиламино)(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)изоникотинамид
C216	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-циклопропилбензил) изоникотинамид
C217	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((N-циклопропилацетамидо)метил)бензил)изоникотинамид
C218	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((N-циклопропилацетамидо)метил)бензил)изоникотинамид
C219	2-(амино(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)фенил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C220	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-4-ил)бензил)изоникотинамид
C221	2-(3-(1H-пиразол-3-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил) метил)изоникотинамид
C222	2-([2,4'-бипиридин]-6-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил) метил)изоникотинамид
C223	2-(3-(1H-пиразол-4-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)

	метил)изоникотинамид
C224	2-(4-(ацетамидометил)бензил)-N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил) метил)изоникотинамид
C225	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C226	N-((3-хлор-4-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C227	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(пиридин-3-ил) бензил)изоникотинамид
C228	2-(4-((1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол -5-ил)метил)изоникотинамид
C229	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(фуран-2-ил)бензил)изоникотинамид
C230	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(1-метил-1H-пиразол-5-ил)бензил)изоникотинамид
C231	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(пиримидин-5-ил) бензил)изоникотинамид
C232	2-(3-(1H-пиразол-1-ил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил) метил)изоникотинамид
C233	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(изоксазол-4-ил) бензил)изоникотинамид
C234	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)бензил)изоникотинамид
C235	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(гидроксиметил) бензил)изоникотинамид
C236	2-((6-((1H-пиразол-1-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C237	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-циано-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C238	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-фтор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C239	2-(3-хлор-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C240	2-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-

	хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C241	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-((4-фтор-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C242	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3,5-дихлор-2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C243	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиразин-1(2Н)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C244	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-((6-оксопиримидин-1(6Н)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C245	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(3-(2-оксопиридин-1(2Н)-ил)бензил)изоникотинамид
C246	N-(4-((4-(((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил) метил)карбамоил)пиридин-2-ил) метил)бензил)пиколинамид
C247	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-(изобутирамидометил)бензил)изоникотинамид
C248	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-метилуреидо) метил)бензил)изоникотинамид
C249	2-(4-(бензамидометил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил) метил)изоникотинамид
C250	метил 4-((4-(((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил) метил)карбамоил) пиридин-2-ил)метил)бензилкарбамат
C251	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-(циклопропанкарбоксамидометил)бензил)изоникотинамид
C252	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-(метилсульфонамидометил)бензил)изоникотинамид
C253	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-4-оксо-1-(4-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бензил)-1,4-дигидропиридин-3-карбоксамид
C254	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-2-(4-феноксибензил) изоникотинамид
C255	N-((3-хлор-6-фтор-1Н-индол-5-ил)метил)-1-((3-((2-оксопиридин-1(2Н)-ил)метил)бицикло[1.1.1]пентан-1-ил)метил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид
C256	N-((3-хлор-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-((6-((2-

	оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил) метил)изоникотинамид
C257	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C258	2-(3-карбамоил-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)изоникотинамид
C259	2-(3-(аминометил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C260	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-морфолинобензил)изоникотинамид
C261	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C262	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((1-метил-1H-пиразол-5-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C263	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-циклопропилуреидо)метил)бензил)изоникотинамид
C264	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илоху)бензил)изоникотинамид
C265	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((4-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C266	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C267	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-метил-1H-пиразол-1-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C268	2-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C269	N-(4-(аминометил)бензил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C270	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C271	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C272	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамид
C273	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксо-5-

	(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C274	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C275	2-(4-((5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C276	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксо-3-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C277	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C278	2-(4-((3-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C279	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C280	N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C281	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C282	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C283	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-2-карбоксамид
C284	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
C285	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C286	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C287	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C288	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C289	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(фуран-2-илметил)бензил)изоникотинамид

C290	2-(4-((1H-пиразол-3-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C291	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C292	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоникотинамид
C293	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиримидин-5-илметил)бензил)изоникотинамид
C294	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)изоникотинамид
C295	N-((6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C296	N-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C297	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C298	N-((6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C299	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C300	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((5-оксо-1H-1,2,4-триазол-4(5H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C301	N-((5-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C302	N-(4-бром-2-метилбензил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C303	N-((8-аминохинолин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C304	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил) метил)изоникотинамид
C305	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фенилпиридин-3-ил) метил)изоникотинамид
C306	N-(4-бром-3-хлорбензил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)

	метил)бензил)изоникотинамид
C307	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-фенилтиазол-2-ил) метил)изоникотинамид
C308	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиридазин-4-карбоксамид
C309	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метил-2-(метилсульфонил)хинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C310	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил) метил)изоникотинамид
C311	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил) метил)изоникотинамид
C312	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил) метил)изоникотинамид
C313	N-(4-(аминометил)-3-фторбензил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C314	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил) метил)изоникотинамид
C315	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C316	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C317	N-((1-аминоизохинолин-7-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C318	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C319	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C320	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C321	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C322	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C323	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-фторхинолин-3-ил)

	метил)изоникотинамид
C324	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил) метил)изоникотинамид
C325	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил) метил)изоникотинамид
C326	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил) метил)изоникотинамид
C327	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C328	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C329	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C330	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C331	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил) метил)изоникотинамид
C332	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((4-цианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C333	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил) метил)изоникотинамид
C334	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-фторхинолин-3-ил) метил)изоникотинамид
C335	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-(4-((5-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C336	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил) метил)изоникотинамид
C337	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил) метил)изоникотинамид
C338	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-7-ил)метил)изоникотинамид
C339	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил) метил)изоникотинамид

C340	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил) метил)изоникотинамид
C341	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((7-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C342	N-((4-аминохиназолин-7-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил) метил)бензил)изоникотинамид
C343	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-изоцианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C344	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-изоцианохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C345	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил) метил)изоникотинамид
C346	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C347	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил) хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C348	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((2-(метилсульфонил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C349	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил) метил)изоникотинамид
C350	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил) метил)изоникотинамид
C351	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C352	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C353	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C354	2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C355	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

Таблица 2

Биологическая активность некоторых иллюстративных соединений против человеческого плазменного калликреина

hPK	Номер соединения
+++	C01, C05, C07, C08, C10, C12, C13, C14, C15, C16, C17, C18, C25, C27, C28, C29, C30, C31, C33, C38, C39, C40, C41, C42, C44, C46, C48, C49, C50, C51, C53, C54, C55, C56, C57, C60, C64, C65, C66, C68, C69, C70, C73, C77, C83, C84, C85, C89, C90, C91, C92, C93, C94, C96, C97, C103, C105, C106, C109, C114, C120, C121, C128, C129, C131, C135, C145, C150, C151, C152, C153, C154, C156, C158, C162, C163, C165, C166, C167, C168, C169, C174, C175, C176, C178, C179, C183, C184, C185, C186, C187, C188, C193, C194, C200, C202, C206, C207, C208, C210, C215, C217, C218, C219, C224, C225, C226, C228, C236, C237, C238, C239, C240, C241, C242, C243, C244, C247, C248, C250, C251, C256, C257, C258, C259, C261, C262, C263, C266, C267, C268, C270, C271, C272, C273, C274, C275, C276, C277, C278, C279, C280, C281, C282, C283, C284, C286, C287, C291, C294, C297, C299, C300, C301, C304, C308, C310, C311, C312, C314, C316, C318, C319, C320, C321, C322, C323, C324, C325, C326, C327, C328, C329, C330, C332, C333, C334, C335, C336, C337, C339, C340, C341, C343, C344, C345, C346, C349, C350, C351, C352, C355
++	C03, C04, C21, C22, C23, C24, C34, C35, C36, C37, C43, C45, C47, C59, C61, C62, C63, C71, C74, C75, C76, C78, C79, C80, C81, C82, C86, C87, C88, C95, C98, C100, C101, C107, C108, C110, C111, C112, C113, C115, C116, C117, C118, C119, C122, C123, C124, C125, C126, C127, C130, C132, C133, C134, C136, C137, C138, C139, C140, C142, C144, C146, C147, C155, C157, C159, C160, C161, C164, C170, C171, C172, C173, C177, C180, C181, C182, C189, C190, C191, C192, C195, C196, C197, C198, C203, C204, C205, C209, C212, C213, C214, C216, C220, C222, C227, C229, C231, C232, C233, C234, C245, C246, C249, C252, C253, C254, C255, C264, C265, C269, C285, C288, C289, C290, C292, C293, C296, C298, C305, C307, C309, C313, C315, C317, C331, C338, C342, C347, C348, C353, C354
+	C02, C06, C09, C11, C19, C20, C26, C32, C52, C58, C67, C72, C99, C102, C104, C141, C143, C148, C149, C199, C201, C211, C221, C223, C230, C235, C260, C295, C302, C303, C306

Пример 357.

Следующие иллюстративные репрезентативные фармацевтические лекарственные формы, содержащие соединение формулы I или II или его фармацевтически приемлемую соль ("Compound X"), для терапевтического или профилактического применения у человека.

(i) Таблетка 1	мг/таблека
Соединение X=	100,0
Лактоза	77,5
Повидон	15,0
Кроскармеллоза натрия	12,0
Микрокристаллическая целлюлоза	92,5
Стеарат магния	3,0
	300.0

(ii) Таблетка 2	мг/таблетка
Соединение X=	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	410,0
Крахмал	50,0
Натрия крахмала гликолят	15,0
Стеарат магния	5,0
	500,0

(iii) Капсула	мг/капсула
Соединение X=	10,0
Коллоидный диоксид кремния	1,5
Лактоза	465,5
Прежелатинизированный крахмал	120,0
Стеарат магния	3,0
	600.0

(iv) Инъекция 1 (1 мг/мл)	мг/мл
Соединение X= (в форме свободной кислоты)	1,0
Двухосновный фосфат натрия	12,0
Моноосновный фосфат натрия	0,7
Хлорид натрия	4,5
1,0 N раствор гидроксида натрия (доведение pH до 7,0-7,5)	q.s. (сколько потребуется)
Вода для инъекции	q.s. до 1 мл

(v) Инъекция 2 (10 мг/мл)	мг/мл
Соединение X= (в форме свободной кислоты)	10,0
Моноосновный фосфат натрия	0,3
Двухосновный фосфат натрия	1,1
Полиэтиленгликоль 400	200,0
1,0 N раствор гидроксида натрия (доведение pH до 7,0-7,5)	q.s.
Вода для инъекции	q.s. до 1 мл

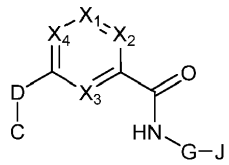
(vi) Аэрозоль	мг/емкость
Соединение X=	20,0
Олеиновая кислота	10,0
Трихлормонофторметан	5000,0
Дихлордифторметан	10000,0
Дихлортетрафторэтан	5000,0

Указанные выше лекарственные формы могут быть изготовлены с помощью общепринятых процедур, хорошо известных в фармацевтической области.

Все публикации, патенты и патентные документы включены здесь посредством ссылки, как если бы они были включены индивидуально посредством ссылки. Изобретение описано с обращением на различные конкретные и предпочтительные варианты осуществления и методики. Однако следует понимать, что может быть разработано много вариантов и модификаций в пределах сущности и объема изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы IIb



IIb

в которой C представляет собой индол, хинолин, изохинолин или хиназолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, циано, (C_1-C_6)алкила, (C_1-C_6)алкокси, (C_1-C_6)алкоксикарбонила, -(C_1-C_6)алкил-C(=O)OH, $-S(=O)_2R^e$ и $-C(=O)NR^aR^b$;

D представляет собой CH_2;

X_1 представляет собой CH и X_4 представляет собой N или X_1 представляет собой N и X_4 представляет собой CH;

X_2 представляет собой CH;

X_3 представляет собой CH;

G представляет собой CH_2;

J представляет собой пиридин, индол, индазол или изохинолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из галогено, (C_1-C_6)алкила и $-NR^aR^b$;

каждый R^a независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

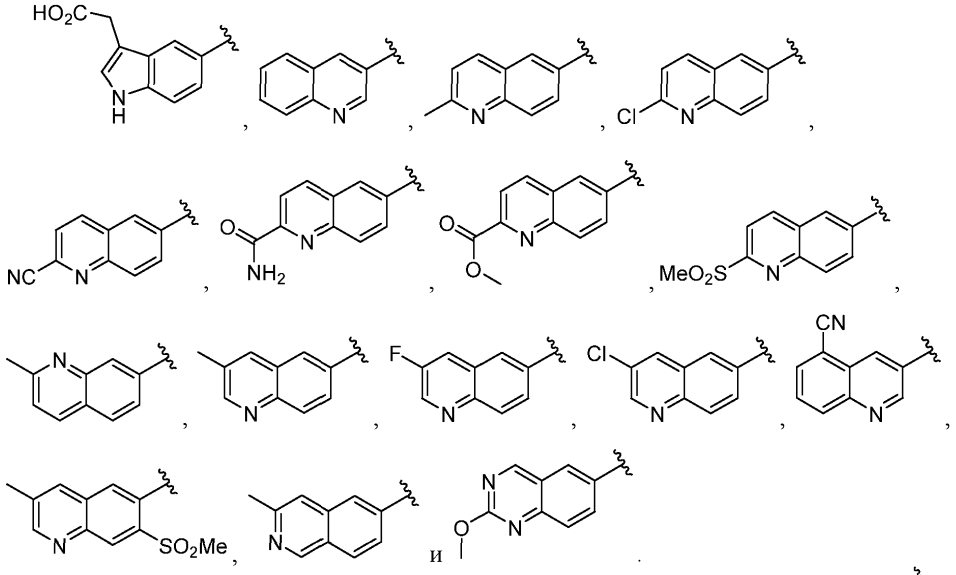
каждый R^b независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

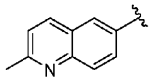
каждый R^e независимо представляет собой H или (C_1-C_6)алкил;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что C представляет собой индол, хинолин, изохинолин или хиназолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, CN, CH_3, OCH_3, $-CH_2C(=O)OH$, $-C(=O)OCH_3$, $-C(=O)NH_2$ и $-S(=O)_2CH_3$.

3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что C выбрано из группы, состоящей из:



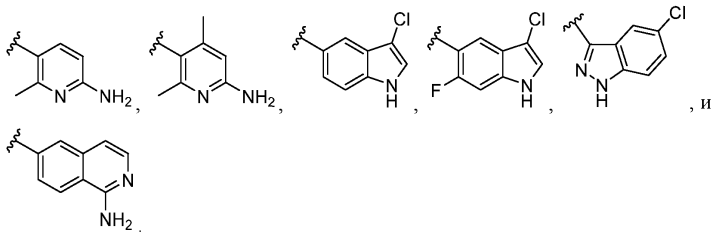
4. Соединение по п.3, отличающееся тем, что C представляет собой  .

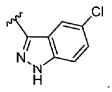
5. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что X_1 представляет собой CH и X_4 представляет собой N.

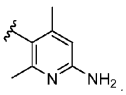
6. Соединение по любому из пп.1-4, отличающееся тем, что X_1 представляет собой N и X_4 представляет собой CH.

7. Соединение по любому из пп.1-6, отличающееся тем, что J представляет собой пиридин, индол, индазол или изохинолин, который необязательно замещен одной или несколькими группами, независимо выбранными из F, Cl, CH_3 и NH_2.

8. Соединение по п.7, отличающееся тем, что J выбрано из группы, состоящей из:



9. Соединение по п.8, отличающееся тем, что J представляет собой  .

10. Соединение по п.8, отличающееся тем, что J представляет собой  .

11. Соединение или его соль, выбранное из:

C114	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-5-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)никотинамид
C115	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-((2-метоксихиназолин-6-ил)метил)никотинамид
C116	N-((5-хлор-1H-индазол-3-ил)метил)-5-(4-(2-оксооксазолидин-3-ил)бензил)никотинамид
C117	метил 3-(4-((5-(((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)карбамоил)пиридин-3-ил)метил)фенил)пропаноат
C137	N-((3-хлор-1H-индол-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C138	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-1-(2,3-дифтор-4-((2-оксопиразин-1(2H)-ил)метил)бензил)-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксамид
C268	2-(4-((1H-имидазол-1-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C269	N-(4-(аминометил)бензил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C270	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C271	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C272	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)пиколинамид
C273	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксо-5-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C274	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-циано-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C275	2-(4-((5-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C276	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксо-3-(трифторметил)пиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C277	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C278	2-(4-((3-хлор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C279	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C280	N-((6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C281	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C282	N-((6-амино-2-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((5-фтор-2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C283	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-6-оксо-4-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)-1,6-дигидропиридин-2-

	карбоксамид
C284	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)метил)-2-((6-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)пиридин-3-ил)метил)изоникотинамид
C285	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-c]пиридин-5-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C286	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-хлорхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C287	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамид
C288	2-([1,1'-бифенил]-4-илметил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C289	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(фуран-2-илметил)бензил)изоникотинамид
C290	2-(4-((1H-пиразол-3-ил)метил)бензил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C291	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((4-метил-1H-пиразол-1-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C292	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиридин-3-илметил)бензил)изоникотинамид
C293	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-(пиримидин-5-илметил)бензил)изоникотинамид
C294	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(хинолин-3-илметил)изоникотинамид
C295	N-((6-амино-5-хлорпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C296	N-((6-амино-5-метилпиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C297	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C298	N-((6-амино-5-метоксипиридин-3-ил)метил)-2-(4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C299	N-((3-хлор-1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)метил)-2-(3-(метилсульфонил)-4-((2-оксопиридин-1(2H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C300	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-(4-((5-оксо-1H-1,2,4-триазол-4(5H)-ил)метил)бензил)изоникотинамид
C349	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C350	N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C351	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C352	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилизохинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C353	N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид
C354	2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)-N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)изоникотинамид
C355	N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-(аминометил)хинолин-6-ил)метил)изоникотинамид

12. Соединение, выбранное из

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((6-метилхинолин-3-ил)метил)изоникотинамида;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида;

N-((6-амино-2,4-диметилпиридин-3-ил)метил)-2-((2-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида;

N-((1-аминоизохинолин-6-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида и

N-((3-хлор-6-фтор-1H-индол-5-ил)метил)-2-((3-метилхинолин-6-ил)метил)изоникотинамида,

или его фармацевтически приемлемая соль.

13. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

14. Способ лечения заболевания или состояния у животного, для которого показано ингибирование калликреина плазмы, включающий введение животному соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли.

15. Применение соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли для профилактики или терапевтического лечения заболевания или состояния, для которого показано ингиби-

рование калликреина плазмы.

16. Применение соединения по любому из пп.1-12 или его фармацевтически приемлемой соли для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания или состояния у животного, для которого показано ингибирование калликреина плазмы.

Евразийская патентная организация, ЕАПВ
Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2