

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201890094 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2018.07.31(22) Дата подачи заявки  
2016.06.27(51) Int. Cl. C07D 471/04 (2006.01)  
C07D 487/04 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

## (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АМИДОВ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ CDK9

(31) 62/185,852

(32) 2015.06.29

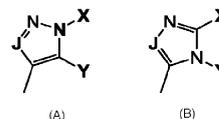
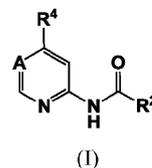
(33) US

(86) PCT/EP2016/064899

(87) WO 2017/001354 2017.01.05

(71) Заявитель:  
АСТРАЗЕНЕКА АБ (SE)(72) Изобретатель:  
Пайк Курт Гордон, Барлаам Бернар  
Кристоф, Хокинз Джанет (GB), Де  
Сави Кристофер, Васбиндер Мелисса  
Мари, Хирд Александер, Лэм Мишель  
(US)(74) Представитель:  
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев  
А.В. (RU)

(57) Предусматривается ряд новых пиридиновых или пиримидиновых производных формулы (I), которые ингибируют CDK9 и могут быть пригодны для лечения гиперпролиферативных заболеваний. В частности, соединения пригодны при лечении пролиферативных заболеваний, таких как рак, в том числе гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидных опухолей, таких как рак молочной железы, рак легких, нейробластома и рак толстой кишки. А представляет собой C(R<sup>5</sup>) или N; R<sup>5</sup> представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил, CN или галоген; R<sup>2</sup> представляет собой необязательно замещенный 3-7-членный гетероциклоалкил или 3-7-членный циклоалкил; R<sup>4</sup> представляет собой (A) или (B), где X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют необязательно замещенное, насыщенное или частично насыщенное 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое помимо мостикового атома азота может содержать один или два гетероатома, выбранных из N, O и S; при этом J представляет собой N или CR<sup>11</sup>, а R<sup>11</sup> представляет собой H или C<sub>1-3</sub>алкил.



A1

201890094

201890094

A1

**ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИХ АМИДОВ В КАЧЕСТВЕ**  
**ИНГИБИТОРОВ CDK9**

5 Настоящее изобретение относится к некоторым пиридиновым или пиримидиновым производным для применения при лечении некоторых заболеваний, в частности пролиферативных заболеваний, таких как рак, и при получении лекарственных препаратов для применения при лечении пролиферативного заболевания, к новым пиридиновым или пиримидиновым производным и к способам их получения, а также к фармацевтическим композициям, содержащим их в качестве активного ингредиента.

10 Циклинзависимые протеинкиназы (CDK) представляют собой семейство серин/треониновых протеинкиназ, которые активируются при связывании с циклиновым регуляторным партнером. Комплексы CDK/циклина были впервые идентифицированы как регуляторы прохождения клеточного цикла. Тем не менее, позднее было обнаружено, что комплексы CDK/циклина также задействованы в транскрипции и процессинге мРНК. CDK9/PTEFb (фактор положительной элонгации транскрипции b) фосфорилирует карбоксиконцевой домен (CTD) большой субъединицы РНК-полимеразы II (RNAP II), преимущественно Ser-2, регулирующий элонгацию транскрипции. Ингибирование CDK9 и репрессия транскрипции приводят к быстрому истощению короткоживущих мРНК-транскриптов и ассоциированных с ними белков, в том числе Mcl1 и с-тус, что приводит к индукции апоптоза в опухолевых клетках, гиперзависимых от этих белков выживания. Таким образом, целенаправленное воздействие на транскрипционные CDK, в том числе CDK9, представляет собой терапевтическую стратегию для лечения типов опухолей, которые являются гиперзависимыми от этих лабильных, способствующих выживанию белков, в том числе без ограничения гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная В-крупноклеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидных опухолей, таких как рак молочной железы, рак легких, нейробластома и рак толстой кишки. Ингибиторы CDK9 также могут обладать терапевтической полезностью при других показаниях, связанных с заболеваниями, в том числе имеющих отношение к кардиологии, вирусологии, воспалению и боли.

20

25

30

В настоящем документе раскрыт ряд новых пиридиновых или пиримидиновых производных, которые ингибируют CDK9 и могут быть пригодными для лечения гиперпролиферативных заболеваний. В частности, соединения пригодны при лечении пролиферативного заболевания, такого как рак, в том числе

5 гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидных опухолей, таких как рак молочной железы, рак легких, нейробластома и рак толстой кишки.

10

На фигуре 1 представлена характерная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (пример 14).

15 На фигуре 2 представлена характерная термограмма DSC/TGA формы А (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (пример 14).

На фигуре 3 представлена характерная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы А (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (пример 25).

20 На фигуре 4 представлена характерная термограмма DSC/TGA формы А (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (пример 25).

25 На фигуре 5 представлена характерная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (пример 86).

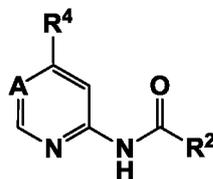
На фигуре 6 представлена характерная термограмма DSC/TGA формы В (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (пример 86).

30 На фигуре 7 представлена характерная рентгеновская порошковая дифрактограмма формы В (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (пример 2).

На фигуре 8 представлена характерная термограмма DSC/TGA формы В (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (пример 2).

**ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предусматриваются соединения формулы I:



(I),

где

A представляет собой C(R<sup>5</sup>) или N;

10 R<sup>5</sup> представляет собой H, C<sub>1-3</sub>-алкил, CN или галоген;

R<sup>2</sup> представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил или 3-7-членный циклоалкил;

необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо

выбранными из группы, состоящей из R<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>,

15 C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)OR<sup>10</sup>, NH<sub>2</sub>, NH R<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>10</sup>, N

R<sup>10</sup>C(O)H, N R<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, N R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NHC(O)OR<sup>10</sup>, N R<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>,

NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH R<sup>10</sup>, NHC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N R<sup>10</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, N R<sup>10</sup>C(O)NH R<sup>10</sup>, N

R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH R<sup>10</sup>, C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHO R<sup>10</sup>,

C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(O)N R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>,

20 S(O)<sub>2</sub>NHC(O)OR<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>N R<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br и I;

где одна или несколько групп CH<sub>2</sub> кольца необязательно могут быть заменены

соответствующим количеством групп -C(O), один или несколько атомов серы или

азота кольца необязательно могут быть окислены с образованием S-оксидов или N-оксидов;

25 R<sup>10</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 3-6-

членной циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы, C<sub>1-6</sub>-алкила, -O-C<sub>1-</sub>

6алкила, C<sub>1-6</sub>-алкил-O-C<sub>1-6</sub>-алкила, NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br

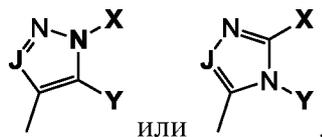
и I; где две группы R<sup>10</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут

образовывать 3-6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу; и при

30 этом каждая вышеупомянутая алкильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная

группа R<sup>10</sup> может быть дополнительно замещена одним или двумя заместителями,

независимо выбранными из CN, OH, галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, -O-C<sub>1-3</sub>алкила, NH<sub>2</sub>, NH-C<sub>1-3</sub>алкила и NHC(O)-C<sub>1-3</sub>алкила.



R<sup>4</sup> представляет собой или ,

где X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое помимо мостикового атома азота может содержать один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом кольцо может быть насыщенным или частично насыщенным; где одна или две группы CH<sub>2</sub> кольца необязательно могут быть заменены соответствующим количеством групп -C(O), один или несколько атомов серы или азота кольца, которые необязательно могут быть окислены с образованием S-оксидов или N-оксидов, и где кольцо может быть замещено по атому углерода кольца одним или двумя заместителями R<sup>10</sup> или по атому азота кольца заместителем R<sup>12</sup>;

J представляет собой N или CR<sup>11</sup>;

R<sup>11</sup> представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил; и

R<sup>12</sup> в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 3-6-членной циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкила, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)H; где алкильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная группа R<sup>12</sup> может быть дополнительно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из CN, OH и галогена, C<sub>1-3</sub>алкила, NH<sub>2</sub> и NH-C<sub>1-3</sub>алкила, NHC(O)-C<sub>1-3</sub>алкила, или их фармацевтически приемлемые соли.

Соединения формулы (I) являются пригодными ввиду их способности ингибировать активность CDK9 и, соответственно, также полезны при лечении заболеваний или медицинских состояний, опосредованных только или частично CDK9.

25

Соединения формулы (I) могут быть пригодными для лечения гиперпролиферативных заболеваний. В частности, соединения пригодны при лечении пролиферативного заболевания, такого как рак, в том числе гематологических злокачественных новообразований, таких как без ограничения острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидных опухолей, таких как без ограничения рак молочной железы, рак легких

30

(включая без ограничения немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)), в том числе неплоскоклеточные и плоскоклеточные подтипы, нейробластома и рак толстой кишки.

Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных соединений, к фармацевтическим композициям, которые их содержат, и к их применению при изготовлении лекарственных препаратов для применения в получении антипролиферативного эффекта у теплокровных животных, таких как человек. Также в соответствии с настоящим изобретением предусматриваются способы применения указанных соединений или их фармацевтически приемлемых солей при лечении рака.

10

Для возможности более легкого понимания настоящего изобретения сперва приведены определения некоторых терминов. В ходе подробного описания изложены дополнительные определения.

Изложенное выше письменное описание считается достаточным, чтобы дать возможность специалисту в данной области реализовать на практике варианты осуществления. В изложенных выше описании и примерах подробно определены некоторые варианты осуществления и описан лучший способ осуществления, предполагаемый авторами настоящего изобретения. Будет понятно, однако, что независимо от того, насколько подробно изложенное выше может быть представлено в тексте, варианты осуществления можно реализовать на практике множеством способов, а формула изобретения охватывает любые их эквиваленты.

Прежде чем подробно описывать настоящее изобретение, следует понимать, что настоящее изобретение не ограничивается конкретными композициями или стадиями способов, поскольку таковые могут изменяться. Используемые в настоящем описании и прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают определяемые объекты и во множественном числе, если из контекста явно не следует иное. Термины "один или несколько" и "по меньшей мере один" можно использовать в данном документе взаимозаменяемо.

Кроме того, выражение "и/или", если оно используется в данном документе, следует рассматривать как конкретное раскрытие каждого из двух указанных признаков или компонентов с другим или без другого. Таким образом, выражение "и/или" при употреблении в настоящем документе в такой фразе, как "А и/или В", должно включать "А и В", "А или В", "А" (отдельно) и "В" (отдельно). Аналогично, подразумевается, что термин "и/или", используемый в такой фразе, как "А, В и/или С",

охватывает каждый из следующих аспектов: А, В и С; А, В или С; А или С; А или В; В или С; А и С; А и В; В и С; А (отдельно); В (отдельно) и С (отдельно).

Если не определено иное, то все используемые в данном документе технические и научные термины имеют то же значение, которое обычно понимает специалист  
5 обычной квалификации в данной области техники, к которой относится данное раскрытие. Например, Concise Dictionary of Biomedicine and Molecular Biology, Juo, Pei-Show, 2nd ed., 2002, CRC Press; The Dictionary of Cell and Molecular Biology, 3rd ed., 1999, Academic Press; и Oxford Dictionary Of Biochemistry And Molecular Biology, Revised, 2000, Oxford University Press, обеспечивают специалиста общим словарем  
10 многих терминов, используемых в настоящем раскрытии.

Единицы измерения, префиксы и символы обозначены в их форме, принятой согласно Международной системе единиц (SI). Числовые диапазоны включают числа, определяющие диапазон.

Следует понимать, что какие бы аспекты ни описывались в данном документе  
15 формулировкой "содержащий", другие аналогичные аспекты, описываемые терминами "состоящий из" и/или "состоящий, по сути, из", также предусмотрены.

Выражения "ингибировать", "блокировать" и "подавлять" применяются в данном документе взаимозаменяемо и относятся к любому статистически значимому  
20 снижению биологической активности, в том числе к полному блокированию активности. Например, выражение "ингибирование" может относиться к снижению биологической активности на приблизительно 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% или 100%.

Клеточную пролиферацию можно анализировать с помощью известных в данной области методик, которые позволяют измерять скорость деления клеток и/или  
25 фракцию клеток в популяции клеток, проходящих деление, и/или скорость утраты клеток из популяции клеток в связи с терминальной дифференцировкой или гибелью клеток (например, включение тимидина).

Выражение "субъект" относится к любому животному (например, млекопитающему), в том числе без ограничения к людям, отличным от человека  
30 приматам, грызунам и т. п., которое будет реципиентом конкретного лечения. Как правило, термины "субъект" и "пациент" используются в данном документе взаимозаменяемо, когда ссылаются на субъекта-человека.

Выражение "фармацевтическая композиция" относится к препарату, который пребывает в такой форме, которая обеспечивает биологическую активность активного

ингредиента, и который не содержит дополнительных компонентов, которые неприемлемо токсичны для субъекта, которому будут вводить композицию. Такая композиция может быть стерильной.

Такие термины как "осуществление лечения", или "лечение", или "лечить" или "облегчение", или "облегчать" относятся как к (1) терапевтическим мероприятиям, с помощью которых излечивают, замедляют, ослабляют симптомы диагностированного патологического состояния или нарушения и/или останавливают его прогрессирование, так и к (2) профилактическим или предупреждающим мероприятиям, с помощью которых предупреждают и/или замедляют развитие целевого патологического состояния или нарушения. Таким образом, к нуждающимся в лечении относят тех, у кого уже есть нарушение; тех, кто предрасположен к развитию нарушения, и тех, у кого нужно предупредить развитие нарушения. Согласно определенным аспектам субъекта успешно "лечат" от рака в соответствии со способами по настоящему раскрытию, если пациент характеризуется, например, 5 10 15

полной, частичной или временной ремиссией определенного типа рака. Выражения "рак", "опухоль", "раковый" и "злокачественный" относятся к физиологическому состоянию млекопитающих, которое, как правило, характеризуется неконтролируемым клеточным ростом, или описывают его. Примеры форм рака включают без ограничения гематологические злокачественные новообразования, такие как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический 20 лимфоцитарный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидные опухоли, такие как рак молочной железы, рак легких, нейробластома и рак толстой кишки.

Термин "цитотоксическое средство", используемый в данном документе, 25 определяется в широком смысле и относится к веществу, которое ингибирует или препятствует выполнению функции клеток, и/или вызывает разрушение клеток (гибель клеток), и/или оказывает противоопухолевые/антипролиферативные эффекты. Например, цитотоксическое средство прямо или косвенно предотвращает развитие, созревание или распространение неопластических клеток опухоли. Термин включает 30 также средства, вызывающие не только цитотоксический, но и цитостатический эффект. Выражение включает химиотерапевтические средства, как описано ниже, а также другие антагонисты HER2, антиангиогенные средства, ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы протеинкиназы А, представителей семейства цитокинов,

радиоактивные изотопы и токсины, такие как ферментативно активные токсины бактериального, грибкового, растительного или животного происхождения.

Термин "химиотерапевтическое средство" является подмножеством термина "цитотоксическое средство", включающим природные или синтетические химические соединения.

5 В соответствии со способами настоящего раскрытия соединения по настоящему раскрытию можно вводить пациенту для стимуляции положительного терапевтического ответа в отношении рака. Выражение "положительный терапевтический ответ" в отношении лечения рака относится к ослаблению симптомов, ассоциированных с заболеванием.

10 Например, ослабление заболевания можно охарактеризовать как полный ответ. Выражение "полный ответ" относится к отсутствию клинически выявляемого заболевания с нормализацией результатов любых проведенных ранее тестов. В качестве альтернативы, ослабление заболевания может быть классифицировано как

15 частичный ответ. Выражение "положительный терапевтический ответ" охватывает уменьшение или ингибирование прогрессирования и/или длительности рака, уменьшение или облегчение тяжести рака и/или облегчение одного или нескольких его симптомов в результате введения соединений по настоящему раскрытию.

В конкретных аспектах такие выражения относятся к одному, двум или трем или

20 более результатам после введения соединений по настоящему раскрытию:

- (1) стабилизация, уменьшение или устранение популяции раковых клеток;
- (2) стабилизация или подавление роста раковой опухоли;
- (3) нарушение формирования раковой опухоли;
- (4) ликвидация, устранение или контроль первичного, местнораспространенного
- 25 рака и/или метастатического рака;
- (5) снижение уровня смертности;
- (6) увеличение выживаемости без признаков заболевания, без рецидива, без прогрессирования заболевания и/или общей выживаемости, продолжительности жизни или процента выживаемости;
- 30 (7) увеличение частоты ответа, длительности ответа или числа пациентов с ответом или на стадии ремиссии;
- (8) снижение частоты госпитализаций,
- (9) снижение продолжительности госпитализаций,

(10) размер раковой опухоли сохраняется и не увеличивается или увеличивается на менее чем 10%, предпочтительно на менее чем 5%, предпочтительно на менее чем 4%, предпочтительно на менее чем 2%, и

(11) увеличение числа пациентов с ремиссией;

5 (12) снижение числа вспомогательных видов терапии (например, химиотерапия или гормональная терапия), которые в противном случае требовались бы для лечения рака.

Клинический ответ можно оценивать с использованием скрининговых методов, таких как PET, сканирование с помощью магнитно-резонансной томографии (MRI), рентгенография, сканирование с помощью компьютерной томографии (CT), анализ с применением проточной цитометрии или клеточного сортера с активацией флуоресценции (FACS), гистология, макропатология и биохимический анализ крови, включая без ограничения изменения, выявляемые с помощью ELISA, RIA, хроматографии и т. п. В дополнение к этим  
10 положительным терапевтическим ответам, субъект, подвергающийся терапии, может испытывать благотворный эффект в виде ослабления симптомов, ассоциированных с заболеванием.

В данном описании префикс  $C_{x-y}$ , который используют в таких выражениях, как  $C_{x-y}$ -алкил и др. (где  $x$  и  $y$  являются целыми числами), указывает числовой диапазон атомов углерода, которые присутствуют в группе; например,  $C_{1-4}$ -алкил включает  
20  $C_1$ -алкил (метил),  $C_2$ -алкил (этил),  $C_3$ -алкил (пропил и изопропил) и  $C_4$ -алкил (бутил, 1-метилпропил, 2-метилпропил и *трет*-бутил).

Если не указано специально, связывающий атом группы может быть любым подходящим атомом этой группы; например, пропил включает проп-1-ил и проп-2-ил.

Используемая в данном документе фраза "необязательно замещенный" указывает, что замещение является необязательным, а поэтому указанная группа может быть либо замещенной, либо незамещенной. В случае необходимости замещения, любое количество атомов водорода в указанной группе может быть  
25 заменено заместителями, выбранными из указанных, при условии, что не превышена нормальная валентность атомов при конкретном заместителе и что замещение дает в  
30 результате стабильное соединение.

В одном аспекте, если конкретная группа указана как необязательно замещенная "одним или несколькими" заместителями, то конкретная группа может быть незамещенной. В другом аспекте конкретная группа может нести один

заместитель. В другом аспекте конкретный заместитель может нести два заместителя. В еще одном аспекте конкретная группа может нести три заместителя. В еще одном аспекте конкретная группа может нести четыре заместителя. В дополнительном аспекте конкретная группа может нести один или два заместителя. В еще одном

5 дополнительном аспекте конкретная группа может быть незамещенной или может нести один или два заместителя.

Используемое в данном документе выражение "алкил" относится к насыщенным углеводородным радикалам как с прямой, так и с разветвленной цепью, имеющим указанное количество атомов углерода. Ссылки на отдельные алкильные

10 группы, такие как "пропил", характеризуют только вариант с прямой цепью, а ссылки на отдельные алкильные группы с разветвленной цепью, такие как "изопропил", характеризуют только вариант с разветвленной цепью. В одном аспекте "алкил" может представлять собой "C<sub>1-4</sub>алкил". В другом аспекте "алкил" и "C<sub>1-4</sub>алкил" могут представлять собой "C<sub>1-3</sub>алкил". В другом аспекте "алкил", "C<sub>1-4</sub>алкил" и "C<sub>1-3</sub>алкил"

15 могут представлять собой метил. Аналогичное правило применимо к другим обобщенным выражениям, например, "алкенилу" и "алкинилу".

"Циклоалкил" представляет собой моноциклическое, насыщенное или частично ненасыщенное алкильное кольцо, содержащее от 3 до 7 атомов углерода. В число иллюстративных примеров циклоалкила входят циклопропил, циклобутил,

20 циклопентил, циклогексил и циклогептил.

"Гетероциклоалкил" представляет собой насыщенное или частично насыщенное моноциклическое кольцо, содержащее 3-7 атомов кольца, из которых 1, 2, 3 или 4 атома кольца выбраны из азота, серы или кислорода, причем кольцо может быть соединено атомом углерода или азота, где группа -CH<sub>2</sub>- необязательно может

25 быть заменена -C(O)-; где атом азота или серы кольца необязательно окислен с образованием N-оксида или S-оксида(-ов) (т. е. сульфоксида и сульфона); где группа -NH кольца необязательно замещена ацетилом, формилом, метилом или мезилом; и где кольцо необязательно замещено одним или несколькими галогенами. В число иллюстративных примеров "5- или 6-членного гетероциклоалкила" входят

30 имидазолинил, пиразолидинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, оксазинил, морфолинил, гексагидропиримидинил и тиоморфолинил.

Подходящие значения для любой группы (R<sup>1</sup> - R<sup>12</sup>) или любой части или заместителя для таких групп включают:

для C<sub>1-4</sub>алкила: метил, этил, пропил, изопропил, бутил, 2-метилпропил и *трет*-бутил;

для C<sub>1-6</sub>алкила: C<sub>1-4</sub>алкил, пентил, 2,2-диметилпропил, 3-метилбутил и гексил;

для C<sub>3-7</sub>циклоалкила: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил;

5 для галоида или галогена: фтор, хлор, бром и йод;

для гетероциклоалкила: пирролидинил, пиперидинил, *N*-ацетилпиперидинил, *N*-метилпиперидинил, *N*-формилпиперазинил, *N*-метилпиперазинил, гомопиперазинил, пиперазинил, азетидинил, оксетанил, морфолинил, пиранил, дигидро-2*H*-пиранил, тетрагидрофуранил, 2,5-диоксимидазолидинил и 2,2-диметил-1,3-диоксоланил.

10

Следует отметить, что примеры, приведенные для используемых в описании выражений не являются ограничивающими.

Используемое в данном документе выражение "эффективное количество" означает

15

количество соединения или композиции, которое является достаточным для существенного и положительного изменения подлежащих лечению симптомов и/или состояний (например, обеспечивает положительный клинический ответ). Эффективное количество активного ингредиента для применения в фармацевтической композиции будет варьироваться в зависимости от конкретного состояния, подлежащего лечению, тяжести состояния, продолжительности лечения, характера сопутствующей терапии, используемого(используемых) конкретного(конкретных) активного(активных) ингредиента(ингредиентов), используемого(используемых) конкретного(конкретных) фармацевтически приемлемого(приемлемых) вспомогательного вещества(вспомогательных веществ)/носителя(носителей) и подобных факторов, находящихся в рамках компетентности и специальных знаний лечащего врача.

20

25

В частности, эффективное количество соединения формулы (I) для применения при лечении рака представляет собой количество, достаточное для симптоматического облегчения у теплокровного животного, такого как человек, симптомов рака и миелопролиферативных заболеваний, для замедления прогрессирования рака и миелопролиферативных заболеваний или для уменьшения у пациентов с симптомами рака и миелопролиферативных заболеваний риска ухудшения состояния.

30

Используемое в настоящем документе выражение "уходящая группа" предназначено

для обозначения групп, которые могут быть легко замещены нуклеофилом, таким как аминоксодержащий нуклеофил и нуклеофил, представляющий собой спирт, или тиолсодержащий нуклеофил. В число примеров подходящих уходящих групп входят галоген, такой как хлор и бром, и сульфонилоксигруппа, такая как

5 метансульфонилокси и толуол-4-сульфонилокси.

Используемое в данном документе выражение "фармацевтически приемлемый" относится к таким соединениям, материалам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки являются

10 подходящими для применения в контакте с тканями человеческого организма и животных без чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения в соответствии с разумным соотношением польза/риск.

15 Используемое в данном документе выражение "защитная группа" предназначено для обозначения таких групп, которые применяют для предупреждения прохождения нежелательных реакций с выбранными реакционноспособными группами (такими как карбокси-, amino-, гидроксид- и меркаптогруппы).

20 В число иллюстративных примеров подходящих защитных групп для гидроксигруппы входят без ограничения ацильные группы; алканоильные группы, такие как ацетил; ароильные группы, такие как бензоил; силильные группы, такие как триметилсилил; и арилметильные группы, такие как бензил. Условия снятия защитной группы для вышеуказанных защитных групп для гидроксигрупп обязательно будут варьировать

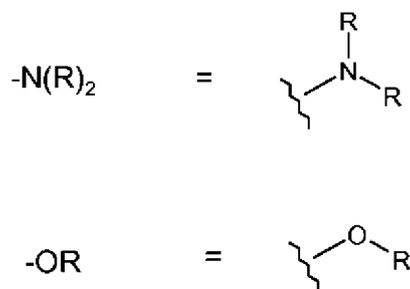
25 при выборе защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно, силильная группа, такая как триметилсилил, может быть удалена, например, посредством фторида или посредством

30 водной кислоты; или арилметильная группа, такая как бензильная группа, может быть удалена, например, посредством гидрирования в присутствии катализатора, такого как палладий на угле.

В число иллюстративных примеров подходящих защитных групп для аминогруппы

- входят без ограничения ацильные группы; алканоильные группы, такие как ацетил; алкоксикарбонильные группы, такие как метоксикарбонил, этоксикарбонил и *трет*-бутоксикарбонил; арилметоксикарбонильные группы, такие как бензилоксикарбонил; и ароильные группы, такие как бензоил. Условия снятия защитной группы для
- 5 вышеуказанных защитных групп для аминогрупп обязательно варьируют при выборе защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная, или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно, ацильная
- 10 группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как соляная, серная, фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или посредством
- 15 обработки кислотой Льюиса, например, трихлоридом бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть удалена посредством обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином или 2-гидроксиэтиламином, или гидразином.
- 20 Защитные группы могут быть удалены на любом удобном этапе синтеза с помощью традиционных методов, хорошо известных в области химии, или их можно удалить в ходе последующей стадии реакции или выделения продукта реакции.

- 25 Что касается заместителя "R" для иллюстративных целей, к указанной структуре относятся следующие обозначения:



В рамках настоящего изобретения следует понимать, что соединение формулы (I) или его соль могут характеризоваться явлением таутомерии и что схемы

формул в этом описании могут представлять собой лишь одну из возможных таутомерных форм. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает любую таутомерную форму, которая обладает ингибирующей активностью в отношении CDK9, и не ограничено только любой одной таутомерной формой, используемой в схемах формул.

Также следует понимать, что определенные соединения формулы (I) и их соли могут существовать в сольватированной, а также несольватированной формах, таких как, например, гидратированные формы. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие сольватированные формы, которые обладают ингибирующей активностью в отношении CDK9.

Соединения формулы (I) также могут предусматриваться в виде гидролизуемых *in vivo* сложных эфиров. Гидролизуемый *in vivo* сложный эфир соединения формулы (I), который содержит карбокси- или гидроксигруппу, представляет собой, например, фармацевтически приемлемый сложный эфир, который расщепляется в теле человека или животного с образованием исходной кислоты или спирта. Такие сложные эфиры можно выявить путем введения, например, внутривенно исследуемому животному исследуемого соединения и последующего изучения жидкости организма от исследуемого животного.

В число подходящих фармацевтически приемлемых сложных эфиров для карбоксигруппы входят C<sub>1-6</sub>алкоксиметилловые сложные эфиры, например, метоксиметилловый, C<sub>1-6</sub>алканоилоксиметилловые сложные эфиры, например, пивалоилоксиметилловый, фталидилловые сложные эфиры, C<sub>3-8</sub>циклоалкарбонилокси-C<sub>1-6</sub>алкиловые сложные эфиры, например, 1-циклогексилкарбонилоксиэтиловый, (1,3-диоксолен-2-он)илметилловые сложные эфиры, например, (5-метил-1,3-диоксолен-2-он)илметилловый, и C<sub>1-6</sub>алкоксикарбонилоксиэтиловые сложные эфиры, например, 1-метоксикарбонилоксиэтиловый; и могут быть образованы при любой карбоксильной группе в соединениях по настоящему изобретению.

В число подходящих фармацевтически приемлемых сложных эфиров для гидроксигрупп входят неорганические сложные эфиры, такие как фосфатные сложные эфиры (в том числе сложные фосфорамидные циклические эфиры) и  $\alpha$ -ацилоксиалкиловые простые эфиры и родственные соединения, которые в результате гидролиза *in vivo* продукта распада сложного эфира дают исходные гидроксигруппы. В

число примеров групп  $\alpha$ -ацилоксиалкиловых простых эфиров входят ацетоксиметокси и 2,2-диметилпропионилоксиметокси. Выбор групп, образующих гидролизуемый *in vivo* сложный эфир, для гидроксидов включает  $C_{1-10}$ алканоил, например ацетил, бензоил, фенилацетил, замещенный бензоил и фенилацетил;  $C_{1-10}$ алкоксикарбонил (с  
5 получением алкилкарбонатных сложных эфиров), например этоксикарбонил; ди- $C_{1-4}$ алкилкарбамоил и *N*-(ди- $C_{1-4}$ алкиламиноэтил)-*N*- $C_{1-4}$ алкилкарбамоил (с образованием карбаматов); ди- $C_{1-4}$ алкиламиноацетил и карбоксиацетил. В число примеров заместителей кольца при фенилацетиле и бензоиле входят аминометил,  $C_{1-4}$ алкиламинометил и ди-( $C_{1-4}$ алкил)аминометил, а также морфолино или пиперазино со  
10 связью от атома азота кольца посредством метиленовой связывающей группы с 3-м или 4-м положением в бензоильном кольце. В число других представляющих интерес гидролизуемых *in vivo* сложных эфиров входят, например,  $R^A C(O)OC_{1-6}$ алкил-CO-, где  $R^A$  представляет собой, например, бензилокси- $C_{1-4}$ алкил или фенил. В число подходящих заместителей при фенильной группе в таких сложных эфирах входят,  
15 например, 4- $C_{1-4}$ алкилпиперазино- $C_{1-4}$ алкил, пиперазино- $C_{1-4}$ алкил и морфолино- $C_{1-4}$ алкил.

Соединения формулы (I) могут образовывать стабильные фармацевтически приемлемые соли присоединения кислоты или основания, и в таких случаях  
20 подходящим может быть введение соединения в виде соли. Примеры солей присоединения кислоты включают ацетат, адипат, аскорбат, бензоат, бензолсульфонат, бикарбонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, холин, цитрат, циклогексилсульфамат, диэтилендиамин, этансульфонат, fumarat, глутамат, гликолят, гемисульфат, 2-гидроксиэтилсульфонат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид,  
25 гидробромид, гидройодид, гидроксималеат, лактат, малат, малеат, метансульфонат, меглюмин, 2-нафталинсульфонат, нитрат, оксалат, памоат, персульфат, фенилацетат, фосфат, дифосфат, пикрат, пивалат, пропионат, хинат, салицилат, стеарат, сукцинат, сульфамат, сульфанилат, сульфат, тартрат, тозилат (п-толуолсульфонат), трифторацетат и ундеканоат. Примеры солей присоединения основания включают  
30 аммонийные соли; соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли алюминия, кальция и магния; соли с органическими основаниями, такие как соли дициклогексиламина и *N*-метил-*D*-глюкамина; и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин, орнитин и т. п.

Также основные содержащие азот группы могут быть кватернизированы с помощью таких средств, как низшие алкилгалогениды, такие как метил-, этил-, пропил- и бутилгалогениды; диалкилсульфаты, такие как диметил-, диэтил-, дибутил-, диамилсульфаты; галогениды с длинной цепью, такие как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилгалогениды; арилалкилгалогениды, такие как бензилбромид и другие.

Предпочтительными являются нетоксичные физиологически приемлемые соли, хотя другие соли также могут быть пригодными, например, для выделения или очистки продукта.

- 5
- 10 Соли могут быть образованы традиционными способами, например, путем осуществления реакции продукта в форме свободного основания с одним или несколькими эквивалентами соответствующей кислоты в растворителе или среде, в которой соль является нерастворимой, или в растворителе, таком как вода, который удаляют *in vacuo*, или с помощью лиофилизации, или посредством замены анионов
- 15 имеющейся соли на другой анион в подходящей ионообменной смоле.

Соединения формулы (I) имеют хиральные центры и, следовательно, существуют в виде стереоизомеров. Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все такие стереоизомеры, в том числе энантиомеры и диастереоизомеры. Поскольку

20 соединения формулы (I) могут существовать в оптически активных или рацемических формах, настоящее изобретение включает в своем определении любую такую оптически активную или рацемическую форму, которая обладает вышеупомянутой активностью. Настоящее изобретение охватывает все такие стереоизомеры, обладающие активностью, определенной в данном документе.

25

Синтез оптически активных форм можно осуществлять с помощью стандартных методик органической химии, хорошо известных из уровня техники, например, с помощью синтеза из оптически активных исходных веществ или путем расщепления рацемической формы. Рацематы могут быть разделены на отдельные энантиомеры с

30 помощью известных процедур (см., например, *Advanced Organic Chemistry: 3-е издание*: автор J March, p104-107). Подходящая процедура включает обеспечение образования диастереомерных производных путем осуществления реакции рацемического вещества с хиральным вспомогательным веществом с последующим разделением, например, с помощью хроматографии, диастереомеров, а затем

отделения молекул вспомогательных веществ. Аналогичным образом, упомянутая выше активность может быть оценена с применением стандартных лабораторных методик, указанных далее в данном документе.

- 5 Таким образом, во всем настоящей описании, где ссылаются на соединение формулы (I), следует понимать, что выражение соединение включает стереоизомеры, смеси стереоизомеров и полиморфы, которые ингибируют активность CDK9 у человека или животного.
- 10 Стереоизомеры можно разделять с применением традиционных методик, например, хроматографии или фракционной кристаллизации. Энантиомеры можно выделять путем разделения рацемата, например, с помощью фракционной кристаллизации, расщепления или HPLC. Диастереоизомеры можно выделять путем разделения на
- 15 основании различных физических свойств диастереоизомеров, например, с помощью фракционной кристаллизации, HPLC или флэш-хроматографии. В качестве альтернативы конкретные стереоизомеры можно получать путем хирального синтеза из хиральных исходных веществ в условиях, которые не будут вызывать рацемизацию или эпимеризацию, или путем дериватизации хиральным реагентом.
- 20 При получении конкретного стереоизомера (независимо от того, получают ли его путем разделения, хирального синтеза или других способов), предпочтительно, чтобы его обеспечивали практически изолированным от других стереоизомеров этого же соединения. В одном аспекте смесь, содержащая конкретный стереоизомер соединения формулы (I), может содержать менее 30%, конкретно менее 20% и более конкретно
- 25 менее 10% по весу другого стереоизомера(-ов) этого же соединения. В другом аспекте смесь, содержащая конкретный стереоизомер соединения формулы (I), может содержать менее 6%, конкретно менее 3% и более конкретно менее 2% по весу другого стереоизомера(-ов) указанного соединения. В другом аспекте смесь, содержащая конкретный стереоизомер соединения формулы (I), может содержать менее 1%,
- 30 конкретно менее 0,5% и более конкретно менее 0,3% и еще более конкретно менее 0,1% по весу другого стереоизомера(-ов) указанного соединения. Если абсолютная конфигурация выделенных стереоизомеров не определена, стереоизомеры можно дифференцировать с помощью способа получения или разделения. Например, выделенные стереоизомеры можно дифференцировать по времени их элюирования и

обозначить, например, изомером 1, изомером 2 и т. д.

В соответствии с настоящим изобретением, соединения по настоящему изобретению встречаются в нескольких структурно различающихся формах. Целью настоящего  
5 изобретения является получение практически чистых кристаллических форм в некоторых аспектах настоящего изобретения.

Некоторые структурные формы по настоящему изобретению могут обеспечить  
10 преимущества. Например, некоторые формы соединения по настоящему изобретению можно легче обрабатывать и хранить. Другие формы соединения по настоящему изобретению можно легче охарактеризовать, поскольку они существуют в четко определенном состоянии. Кроме того, соединение по настоящему изобретению можно  
легче синтезировать воспроизводимым образом и, тем самым, легче обрабатывать в полномасштабном производстве.

15 При получении конкретной полиморфной формы предпочтительно ее обеспечение практически изолированной от других полиморфных форм этого же соединения. В одном аспекте смесь, содержащая конкретную полиморфную форму соединения формулы (I), может содержать менее 30%, конкретно менее 20% и более конкретно  
20 менее 10% по весу других полиморфных форм этого же соединения. В другом аспекте смесь, содержащая конкретную полиморфную форму соединения формулы (I), может содержать менее 6%, конкретно менее 3% и более конкретно менее 2% по весу других полиморфных форм указанного соединения. В другом аспекте смесь, содержащая конкретную полиморфную форму соединения формулы (I), может содержать менее  
25 1%, конкретно менее 0,5% и более конкретно менее 0,3% и еще более конкретно менее 0,1% по весу других полиморфных форм указанного соединения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть охарактеризованы с помощью положений и интенсивностей основных пиков на рентгеновской порошковой  
30 дифрактограмме, но также могут быть охарактеризованы с помощью традиционной FT-IR-спектроскопии. Их можно использовать для дифференцировки одной кристаллической формы от других кристаллических форм соединения. Соединения по настоящему изобретению характеризуются высокой кристаллическостью, то есть имеют более высокую кристаллическость, чем другие формы. Под выражением "любая другая

форма" понимают ангидриды, гидраты, сольваты и полиморфы или их аморфные формы, которые раскрыты в предшествующем уровне техники. В число примеров любых других форм соединений входят без ограничения ангидриды, моногидраты, дигидраты, сесквигидраты, тригидраты, алкоголяты, такие как метаноляты и этаноляты, и их полиморфы или аморфные формы.

Соединение по настоящему изобретению также можно охарактеризовать по его элементарной ячейке. Соединение по настоящему изобретению, полученное в соответствии с настоящим изобретением, можно проанализировать с помощью XRPD, методики, которая сама по себе известна.

Количество воды в соединении можно определить с помощью термогравиметрического анализа, методики, которая сама по себе известна.

Далее приведены дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения. Эти дополнительные варианты осуществления относятся к соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям. Такие конкретные заместители можно применять, при необходимости, в отношении любого из определений, пунктов формулы изобретения или вариантов осуществления, определенных в настоящем документе выше или ниже.

### A

В одном аспекте **A** представляет собой  $C(R^5)$ .

### 25 R<sup>5</sup>

В одном аспекте настоящего изобретения **R<sup>5</sup>** представляет собой галоген.

В одном аспекте настоящего изобретения **R<sup>5</sup>** представляет собой хлор.

В одном аспекте настоящего изобретения **R<sup>5</sup>** представляет собой фтор.

В одном аспекте настоящего изобретения **R<sup>5</sup>** представляет собой циано.

30

### R<sup>2</sup>

В одном аспекте **R<sup>2</sup>** представляет собой 3-7-членный циклоалкил.

В другом аспекте  $R^2$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил, замещенный  $NHCOR^{10}$  или  $R^{10}$ .

В другом аспекте  $R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHCOR^{10}$ .

В другом аспекте  $R^2$  представляет собой циклопропил, замещенный  $R^{10}$ .

5

В другом аспекте  $R^2$  представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил.

В другом аспекте  $R^2$  представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, замещенный  $NHCOR^{10}$ .

10 В другом аспекте  $R^2$  представляет собой пиперидинил.

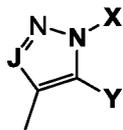
В другом аспекте  $R^2$  представляет собой циклобутил.

В другом аспекте  $R^2$  представляет собой циклобутил, замещенный  $R^{10}$ .

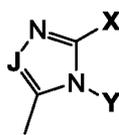
15

### $R^4$

В одном аспекте  $R^4$  представляет собой



В другом аспекте  $R^4$  представляет собой



20

### J

В одном аспекте J представляет собой  $C(R^{11})$ , а  $R^{11}$  представляет собой H.

### X и Y

25 В одном аспекте X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее дополнительный гетероатом,

30 который представляет собой кислород.

В одном аспекте **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее дополнительный гетероатом, который представляет собой азот.

5

В одном аспекте **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором один  $\text{CH}_2$  замещен двумя метильными группами.

10 В одном аспекте **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором один  $\text{CH}_2$  замещен двумя

15 метильными группами.

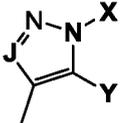
В одном аспекте **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

20 В одном аспекте **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором один  $\text{CH}_2$  замещен двумя метильными группами.

В одном аспекте

25 **A** представляет собой  $\text{C}(\text{R}^5)$ ;

**R**<sup>2</sup> представляет собой 3-7-членный циклоалкил;

**R**<sup>4</sup> представляет собой  ; и

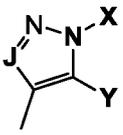
30 **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

**A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

**R<sup>5</sup>** представляет собой галоген;

**R<sup>2</sup>** представляет собой 3-7-членный циклоалкил;

**R<sup>4</sup>** представляет собой  ; и

5

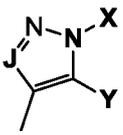
**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

10 **A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

**R<sup>5</sup>** представляет собой хлор;

**R<sup>2</sup>** представляет собой 3-7-членный циклоалкил;

**R<sup>4</sup>** представляет собой  ; и

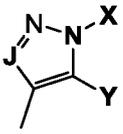
15 **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

**A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

**R<sup>5</sup>** представляет собой хлор;

20 **R<sup>2</sup>** представляет собой циклогексил;

**R<sup>4</sup>** представляет собой  ; и

**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

25

В одном аспекте

**A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

**R<sup>5</sup>** представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;



5  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

10  $R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



$J$  представляет собой  $C(R^{11})$ , а  $R^{11}$  представляет собой  $H$ ;

и

15  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

20  $A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^2$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил;



25  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой галоген;

$R^2$  представляет собой циклогексил;



5  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

10  $R^2$  представляет собой циклогексил;



$X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

15 В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;



20

$X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

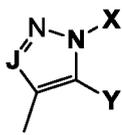
В одном аспекте

25  $A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ -алкил;



$R^4$  представляет собой ;

$J$  представляет собой  $C(R^{11})$ , а  $R^{11}$  представляет собой H;

и

- 5  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

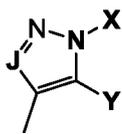
В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

10  $R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



$R^4$  представляет собой ;

$J$  представляет собой  $C(R^{11})$ , а  $R^{11}$  представляет собой H;

15 и

$X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиперидинильное кольцо.

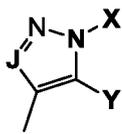
20 В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



25  $R^4$  представляет собой ;

$J$  представляет собой  $C(R^{11})$ , а  $R^{11}$  представляет собой H;

и

**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиперидинильное кольцо, в котором один атом углерода кольца может быть замещен одним или двумя заместителями  $R^{10}$ .

5 В одном аспекте

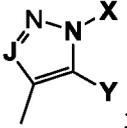
**A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;

10

$R^4$  представляет собой  ;

**J** представляет собой  $C(R_5)$ , а  $R_5$  представляет собой H;

и

15

**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиперазинильное кольцо.

В одном аспекте

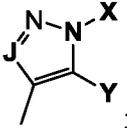
**A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

20

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  представляет собой  ;

**J** представляет собой  $C(R_5)$ , а  $R_5$  представляет собой H;

и

25

**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют морфолинильное кольцо.

В одном аспекте

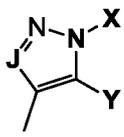
30

**A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



$R^4$  представляет собой

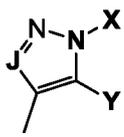
- 5  $J$  представляет собой  $C(R_5)$ , а  $R_5$  представляет собой H,  
и

$X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидинил, в котором один  $CH_2$  замещен двумя метильными группами.

10

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^2$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил;



$R^4$  представляет собой ; и

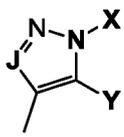
- 15  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

- 20  $R^5$  представляет собой галоген;

$R^2$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил;



$R^4$  представляет собой ; и

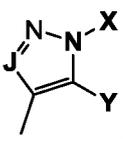
- 25  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил;

$R^4$  представляет собой  ; и

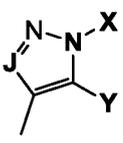
5  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

10  $R^2$  представляет собой циклогексил;

$R^4$  представляет собой  ; и

$X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

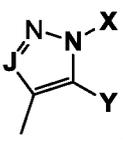
15

В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

20  $R^4$  представляет собой  ; и

$X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

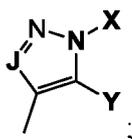
25 В одном аспекте

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



$R^4$  представляет собой

$J$  представляет собой  $C(R^{11})$ , а  $R^{11}$  представляет собой H;

и

- 5  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

10 В другом аспекте настоящего изобретения предусматривается соединение, выбранное из:

- (R)-*N*-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 15 (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- цис-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамида;
- (R)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида;
- 20 цис-3-гидрокси-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 25 (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-б][1,3]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида; (1R,3S)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 30 (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;

- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- 5 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- 10 (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид;
- N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид;
- 15 *N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамид;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид;
- 20 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид;
- 25 (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- цис-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамид;
- 30 гидроксициклобутанкарбоксамид;
- цис-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамид;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид;

- транс-3-гидрокси-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамида;
- (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 5 (1*S*,3*R*)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексанкарбоксамида;
- трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 10 (1*S*,3*R*)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;
- (*R*)-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида;
- 15 *N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-метилоксетан-3-карбоксамида;
- (*S*)-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;
- (*R*)-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;
- 20 (1*S*,3*R*)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-((*S*)-2-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамида;
- (*S*)-*N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида;
- 25 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-циано-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 1 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 30 (1*R*,3*S*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;

- (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;
- (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;
- 5 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 10 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 15 (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(цис-3-
- 20 гидроксциклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-
- 25 фторпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксциклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксциклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;
- N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида;
- 30 цис-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-a]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксциклобутанкарбоксамида;
- изомера 1 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;

- изомера 2 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 1 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 5 изомера 2 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 1 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 10 изомера 2 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиазоло[1,5-*a*]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 15 *N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида;
- изомера 1 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 20 изомера 1 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 25 изомера 1 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиазоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиазоло[1,5-*a*]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 30 (1*S*,3*R*)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-гидроксиацетамидо)циклогексанкарбоксамида;
- N*-((1*R*,3*S*)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида;

- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(7-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- 5 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-(4-гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- 10 (1R,3S)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид;
- 15 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид;
- (1R,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид и
- (1S,3S)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид.
- 20

Соединения формулы (I) являются пригодными ввиду их способности ингибировать активность CDK9. Соединения также пригодны для лечения рака у пациента. В соответствии с этими аспектами настоящего изобретения, соединения формулы I или их фармацевтически приемлемую соль можно вводить пациенту, страдающему от рака, такого как гематологические злокачественные новообразования, в том числе острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидные опухоли, такие как рак молочной железы, рак легких, нейробластома и рак толстой кишки.

30

Было показано, что соединения формулы (I) ингибируют активность CDK9, что было продемонстрировано при помощи анализа на основе описания анализа, приведенного

ниже. Хотя фармакологические свойства соединений формулы (I) могут варьироваться в зависимости от структурного изменения, типичные соединения формулы (I) обладают ингибирующей активностью в отношении CDK9 в концентрациях  $IC_{50}$  (концентрациях для достижения 50% ингибирования) или в дозах на уровне ниже 10 мкМ.

## Анализ киназы CDK9

### 10 Концентрация АТФ в Кт

Активность CDK9 определяли *in-vitro* с помощью анализа изменения подвижности на ридере Caliper LC3000 (Caliper / PerkinElmer), который измеряет флуоресценцию фосфорилированного и нефосфорилированного флуоресцентного пептидного субстрата и рассчитывает логотрический коэффициент для определения процентного значения оборота. Определяли фосфорилирование пептида в присутствии и в отсутствие представляющего интерес соединения. Смесь фермента/субстрата/аденозинтрифосфата (АТФ) (3 нМ CDK9/СусТ1, 6 мкМ АТФ, 1,5 мкМ пептидного субстрата для CDK9 (FITC-X-GSRTPMY-NH<sub>2</sub> (X: эпсилон-аминокапроновая кислота)), 50 мМ HEPES (pH 7,2), 1 мМ дитиотреитола, 0,01% Tween 20, 50 мкг/мл бычьего сывороточного альбумина (конечная концентрация для анализа)) (5 мкл) предварительно инкубировали с 2 мкл соединения в течение 15 минут при 25°C. Реакции инициировали с помощью 5 мкл 24 мМ MgCl<sub>2</sub> (конечная концентрация для анализа 10 мМ) в буфере (50 мМ HEPES (pH 7,2), 1 мМ дитиотреитола, 0,01% Tween 20, 50 мкг/мл бычьего сывороточного альбумина (конечная концентрация для анализа) и инкубировали при 25°C в течение 90 минут, и реакции останавливали путем добавления 5 мкл стоп-смеси, состоящей из 65 мМ HEPES (pH 7,2), 35,5 мМ ЭДТА, 0,227% реагента Coatin Reagent 3 (Caliper/PerkinElmer) и 0,003% Tween.

Фосфорилированный и нефосфорилированный субстрат детектировали с помощью ридера Caliper LC3000 (Caliper/PerkinElmer) в присутствии буфера для разделения, состоящего из 100 мМ HEPES (pH 7,2), 15,8 мМ ЭДТА, 0,1% реагента Coatin Reagent 3 (Caliper/PerkinElmer), 0,015% Brij-35, 5% DMSO и 5,6 мМ MgCl<sub>2</sub>. Фермент CDK9 приобретали у Carna Biosciences (номер по каталогу 04-110), пептидный субстрат для CDK9 приобретали у Intonation (Бостон, штат Массачусетс; изготовленный под заказ).

Значения  $IC_{50}$  рассчитывали с помощью стандартных способов аппроксимации кривой, причем максимальный сигнал определяли как значение оборота, полученное в случае реакции, ингибированной при 83,3 мМ EDTA, а минимальный сигнал определяли как значение оборота, полученное в случае реакции при 0,83% DMSO.

5

### **Высокая концентрация АТФ**

Анализы с высокими концентрациями АТФ проводили таким же образом со следующими модификациями: конечная концентрация CDK9 для анализа составляла 1,5 нМ, а конечная концентрация АТФ составляла 5 мМ.

10

### **Анализ МОА с использованием pSer2 RNAPII на MCF7**

Он представляет собой иммунофлуоресцентный анализ для определения влияния ингибиторов CDK9 на фосфорилирование РНК-полимеразы II (RNAPII) в сайте Ser2 на линии клеток рака молочной железы MCF7. На первый день 2500 клеток MCF7/лунка высевали в 30 мкл питательной среды (RPMI+10% FBS+1% L-Glu+P/S) в 384-луночных планшетах с черными стенками и прозрачным дном, инкубировали планшеты в течение ночи в инкубаторе при 37°C. На второй день клетки обрабатывали ингибиторами CDK9 (7-точечный дозозависимый эффект в диапазоне от 3 мкМ до 0,004 мкМ) с использованием устройства для работы с жидкостями ECHO (Labcyte). После 6-часовой обработки в инкубаторе при 37°C клетки фиксировали с использованием 30 мкл/лунка 7,4% параформальдегида в течение 15 мин. при комнатной температуре; клетки дважды промывали PBS, затем пермеабилizировали с использованием 0,3% Triton X/PBS в течение 5 мин. при комнатной температуре. После промывки клеток при помощи PBS клетки инкубировали с разведенным 1:2000 антителом к фосфорилированной посредством Ser2 РНК-полимеразы II (Covance MMS-129R) в 3% FBS/0,1% PBST в течение ночи при 4°C. На следующий день клетки дважды промывали 0,1% PBST, затем инкубировали с разведенным 1:1000 конъюгированным с Alexa Fluor 488 антителом козы к антителам мыши (Life Technologies A-11001) и разведенным 1:4000 DAPI при комнатной температуре в темноте. После инкубации в течение часа клетки дважды промывали 0,1% PBST и один раз PBS. Планшеты герметизировали и считывали на микропланшетном цитометре

15  
20  
25  
30

Acumen eX3 (ТТР Labtech) для оценки уровня фосфорилирования в каждой лунке. Значения IC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием программного обеспечения для анализа GeneData (контроль DMSO в качестве максимального значения и контроль 11 мкМ динациклиба в качестве минимального значения).

5

### Анализ каспазной активности MV411

Он представляет собой клеточный анализ для измерения индукции каспазной активности на линии клеток острого миелоидного лейкоза MV411 после 6-часовой обработки ингибиторами CDK9. На первый день 3000 клеток MV411/лунка высевали в 50 мкл питательной среды (IMDM+10% FBS+2% L-Glu+P/S) в 384-луночных белых планшетах, инкубировали планшеты в течение ночи в инкубаторе при 37°C. На второй день клетки обрабатывали ингибиторами CDK9 с использованием ЕСНО (10-точечный дозозависимый эффект в диапазоне от 31,5 мкМ до 0,001 мкМ). После 6-часовой инкубации в инкубаторе при 37°C добавляли 25 мкл реагента Caspase-Glo 3/7 (Promega) в каждую лунку и планшеты инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин. в темноте. Планшеты считывали на микропланшетном ридере Infinite M200 (Tecan) со значением времени для аккумуляирования заряда светодиодом 100 мс.

Значения EC<sub>50</sub> рассчитывали с использованием программного обеспечения для анализа GeneData (контроль DMSO в качестве максимума и контроль 11 мкМ динациклиба в качестве минимума).

25

В таблице I приведены данные для указанных анализов.

Таблица I

Пример	CDK9 Конц. АТФ в Км (IC <sub>50</sub> , мкМ)	CDK9 Высокая конц. АТФ (IC <sub>50</sub> , мкМ)	p-Ser 2 RNAPII (IC <sub>50</sub> , мкМ)	MV4-11 Каспазная активность (IC <sub>50</sub> , мкМ)
1	0,0491	4,5	1,539	1,777
2	<0,003	0,040	0,13	0,12

3	<0,003	0,21	0,52	0,44
4	0,003	0,17	0,22	0,28
5	<0,004	0,27	0,26	0,16
6	0,008	0,75	0,46	0,63
7	0,008	0,69	1,45	1,181
8	<0,003	0,12	0,69	0,256
9	0,039	2,5	>3	4,089
10	0,005	0,217	0,55	0,333
11	0,011	1,20	2,7	1,934
12	0,005	0,35	0,83	0,701
13	0,006	0,24	0,82	0,914
14	<0,003	<0,004	0,023	0,014
15	0,005	0,35	1,3	0,669
16	<0,003	0,028	0,15	0,10
17	0,004	0,036	0,207	0,14
18	<0,003	0,014	0,122	0,071
19	<0,003	<0,003	0,013	0,011
20	<0,003	<0,003	0,01	0,014
21	<0,003	<0,003	<0,007	0,013
22	<0,003	0,011	0,036	0,054
23	<0,003	<0,003	0,006	0,012
24	<0,003	0,004	0,011	0,015
25	<0,003	0,004	0,025	0,029
26	<0,003	0,093	0,122	0,152
27	<0,003	0,025	0,044	0,038
28	0,036	4,714	>3,000	6,599
29	0,063	7,543	>2,631	7,22
30	0,007	0,606	1,245	1,054
31	<0,003	0,012	0,036	0,09
31a	<0,003	0,016	0,17	0,177
31b	0,036	2,645	1,8	
32	<0,003	0,017	0,055	0,136

33	<0,003	0,019	0,057	0,171
34	<0,003	0,029	0,107	0,188
35	<0,003	0,023	0,04	0,125
36	<0,003	0,039	0,038	0,104
37	<0,003	0,038	0,149	0,177
38	<0,003	0,028	0,123	0,139
39	<0,003	0,062	0,147	0,145
40	<0,003	0,028	0,057	0,067
41	<0,003	0,027	0,076	0,077
42	<0,003	0,026	0,036	0,092
43	0,007	0,287	0,307	0,416
44	<0,003	0,008	0,048	0,039
45	<0,003	<0,004	0,012	0,008
46	<0,003	<0,004	0,009	0,012
47	<0,003	0,022	0,04	0,074
48	<0,003	0,003	0,04	0,015
49	0,039	4,396	>2,867	7,977
50	<0,003	0,005	0,019	0,026
51	<0,003	<0,003	0,01	0,015
51a	<0,003	0,148	0,292	0,228
52	<0,003	0,004		
53	<0,003	<0,003	0,012	0,013
54	0,01	0,777	0,455	0,431
55	<0,003	<0,003	0,007	0,01
56	<0,003	0,004	0,029	0,022
57	<0,003	0,004	0,028	0,053
58	<0,003	0,041	0,017	0,076
59	0,051	6,819	>2,435	4,839
60	<0,003	0,017	0,049	0,068
61	0,215	21,208	>3,000	>31,500
62	0,004	0,169	0,333	0,615
63	<0,003	0,051	0,104	0,159

64	<0,003	0,007	0,045	0,043
65	<0,003	<0,004	0,037	0,048
66	<0,003	0,023	0,092	0,183
67	<0,003	0,019	0,062	0,099
68	<0,003	0,053	0,131	0,166
69	0,005	0,246	0,193	0,792
70	<0,003	0,02	0,073	0,107
71	0,016	1,722	>2,348	4,828
72	0,003	0,111	0,36	0,4
73	<0,003	0,039	0,218	0,447
74	<0,003	0,039	0,192	0,281
75	<0,003	0,029	0,067	0,111
76	<0,003	0,009	0,038	0,036
77	0,004	0,213	0,338	0,543
78	<0,003	0,06	0,72	1,227
78a	<0,003	0,085	>2,628	7,13
79	<0,003	<0,003	0,01	0,015
80	0,004	0,135	0,247	0,318
81	0,008	0,554	0,665	0,896
82	<0,004	0,022	0,174	0,124
82a	0,004	0,139	>2,337	2,256
83	<0,003	0,025	0,061	0,073
84	0,028	2,134	>1,947	2,518

В одном аспекте предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного препарата.

5

В другом аспекте предусматривается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения или профилактики по меньшей мере одного из гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная

10

крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидных опухолей, таких как рак молочной железы, рак легких, нейробластома и рак толстой кишки.

5 В другом аспекте предусматривается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для лечения рака.

10 В другом аспекте предусматривается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для получения антипролиферативного и/или проапоптотического эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

15 В другом аспекте предусматривается применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении лекарственного препарата для получения ингибиторного в отношении CDK9 эффекта у теплокровного животного, такого как человек.

20 В другом аспекте предусматривается способ лечения или профилактики по меньшей мере одного из гематологических злокачественных новообразований, таких как острый миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидных опухолей, таких как рак молочной железы, рак легких, нейробластома и рак толстой кишки.

25 В другом аспекте предусматривается способ получения антипролиферативного и/или проапоптотического эффекта у теплокровного животного, такого как человек, причем указанный способ предусматривает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

30 В другом аспекте предусматривается способ получения ингибиторного в отношении CDK9 эффекта у теплокровного животного, такого как человек, причем указанный способ предусматривает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте предусматривается способ лечения рака у теплокровного животного, такого как человек, причем указанный способ предусматривает введение указанному животному эффективного количества соединения формулы (I) или его

5 фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте предусматривается соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли для применения в лечении по меньшей мере одного из гематологических злокачественных новообразований, таких как острый

10 миелоидный лейкоз, множественная миелома, хронический лимфоцитарный лейкоз, диффузная крупноклеточная В-клеточная лимфома, лимфома Беркитта, фолликулярная лимфома, и солидных опухолей, таких как рак молочной железы, рак легких, нейробластома и рак толстой кишки.

15 В другом аспекте предусматривается фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

20 Композиции по настоящему изобретению могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, пастилок, твердых или мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или настоек), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения путем

25 ингаляции (например, в виде мелкодисперсного порошка или жидкого аэрозоля), для введения путем инсуффляции (например, в виде мелкодисперсного порошка) или для парентерального введения (например, в виде стерильного водного или масляного раствора для внутривенного, подкожного, внутримышечного или внутримышечного введения доз или в виде суппозитория для ректального введения доз).

30

Композиции по настоящему изобретению можно получать с помощью традиционных процедур с применением традиционных фармацевтических вспомогательных веществ, хорошо известных из уровня техники. Таким образом, композиции, предназначенные для перорального применения, могут содержать, например, один или несколько

красителей, подсластителей, ароматизаторов и/или консервантов.

В число подходящих фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ для состава таблеток входят, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат  
5 натрия, фосфат кальция или карбонат кальция; средства для гранулирования и разрыхлители, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связывающие средства, такие как крахмал; смазывающие средства, такие как стеарат магния, стеариновая кислота или тальк; консерванты, такие как этил- или пропил-*n*-гидроксibenзоат; и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Составы таблеток  
10 могут быть без покрытия или с покрытием либо для изменения их распадаемости и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, либо для улучшения их стабильности и/или внешнего вида, в любом случае, с использованием традиционных покрывающих средств и процедур, хорошо известных из уровня техники.

15 Композиции для перорального применения могут быть представлены в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в форме мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой  
20 или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водные суспензии обычно содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме или в форме нано- или микронизированных частиц вместе с одним или несколькими суспендирующими средствами, такими как карбоксиметилцеллюлоза натрия,  
25 метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и гуммиарабик; диспергирующие или смачивающие средства, такие как лецитин, или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат), или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например,  
30 гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбита моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с алифатическими спиртами с длинной цепью, например гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами,

полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбита моноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, например полиэтиленсорбитан моноолеат. Водные суспензии могут также содержать один или несколько консервантов, таких как этил- или пропил-п-гидроксibenзоат, антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота, красители, ароматизаторы и/или подсластители, такие как сахароза, сахарин или аспартам.

Масляные суспензии могут быть составлены путем суспендирования активного ингредиента в растительном масле, таком как арахисовое масло, оливковое масло, сезамовое масло или кокосовое масло, или в минеральном масле, таком как жидкий парафин. Масляные суспензии также могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Подсластители, такие как изложенные выше, и ароматизаторы могут быть добавлены для получения перорального препарата с привлекательным вкусом. Такие композиции можно подвергнуть консервации путем добавления такого антиоксиданта, как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, обычно содержат активный ингредиент вместе с диспергирующим или смачивающим средством, суспендирующим средством и одним или несколькими консервантами. Подходящие диспергирующие или смачивающие средства и суспендирующие средства проиллюстрированы среди вышеупомянутых. Также могут присутствовать дополнительные вспомогательные вещества, такие как подсластители, ароматизаторы и красители.

Фармацевтические композиции по настоящему изобретению также могут быть представлены в форме эмульсий типа масло-в-воде. Масляная фаза может быть представлена растительным маслом, таким как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральным маслом, таким как, например, жидкий парафин, или смесью любого из них. Подходящими эмульгаторами могут быть, например, природные камеди, такие как гуммиарабик или трагакантовая камедь, природные фосфатиды, такие как соевый лецитин, сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита (например, сорбитана моноолеат), и продукты

конденсации указанных неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитана моноолеат. Эмульсии могут также содержать подсластители, ароматизаторы и консерванты.

- 5 Сиропы и настойки могут быть составлены с такими подсластителями, как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или сахароза, а также могут содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, ароматизатор и/или краситель.

- 10 Фармацевтические композиции также могут быть представлены в форме стерильной инъекционной водной или масляной суспензии, которая может быть составлена в соответствии с известными процедурами с использованием одного или нескольких подходящих диспергирующих или смачивающих средств и суспендирующих средств, которые были упомянуты выше. Стерильный инъекционный препарат также может представлять собой стерильный инъекционный раствор или суспензию в нетоксичном
- 15 парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, раствор в 1,3-бутандиоле.

- Композиции для введения путем ингаляции могут быть представлены в форме обычного аэрозоля под давлением, предназначенного для распределения активного
- 20 ингредиента либо в виде аэрозоля, содержащего мелкодисперсное твердое вещество, либо в виде жидких капель. Можно применять традиционные виды пропеллентов для аэрозолей, такие как летучие фторированные углеводороды или углеводороды, а аэрозольное устройство в целях удобства устроено таким образом, чтобы распределять дозированное количество активного ингредиента.

- 25 Для получения дополнительной информации о составлении читателю дается ссылка на главу 25.2 тома 5 Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

- 30 Количество активного ингредиента, которое объединено с одним или несколькими вспомогательными веществами для получения единичной лекарственной формы, обязательно будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению субъекта и конкретного пути введения. Например, состав, предназначенный для перорального введения людям, обычно будет содержать, например, от 0,5 мг до 4 г активного

средства, смешанного с подходящим и допустимым количеством вспомогательных веществ, которое может варьировать от приблизительно 5 до приблизительно 98 процентов по весу от общей композиции. Стандартные лекарственные формы обычно содержат от приблизительно 1 мг до приблизительно 500 мг активного ингредиента.

5 Для получения дополнительной информации о путях введения и режимах дозирования читателю дается ссылка на главу 25.3 тома 5 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press 1990.

Как указано выше, размер дозы, необходимой для терапевтического или  
10 профилактического лечения конкретного болезненного состояния, обязательно будет варьировать в зависимости от подвергаемого лечению реципиента, пути введения и тяжести подвергаемого лечению заболевания. Можно использовать суточную дозу в диапазоне 0,1-50 мг/кг. Соответственно, оптимальная дозировка может быть  
определена практикующим врачом, который лечит любого конкретного пациента.

15 Соединения по настоящему изобретению можно дополнительно вводить в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или нескольких средств для лечения рака, причем в число примеров средств входят такие, как облучение, алкилирующие средства, ингибиторы ангиогенеза, антитела, антиметаболиты,  
20 антимиототики, антипролиферативные, противовирусные средства, ингибиторы киназы аутофага, активаторы клеточной гибели (например, ингибиторы Bcl-2, Bcl-xL, Bcl-w, Bfl-1 или Mcl-1), активаторы пути с участием рецепторов смерти, ингибиторы киназы Bcr-Abl, ингибиторы BET (бромодомена), антитела BiTE (Bi-Specific T cell Engager — биспецифические активаторы Т-клеток), конъюгаты антитело-лекарственное средство,  
25 модификаторы биологического ответа, ингибиторы циклинзависимой киназы, ингибиторы клеточного цикла, ингибиторы циклооксигеназы-2, DVD (dual variable domain antibodies — антитела с двойными переменными доменами), ингибиторы рецептора гомолога вирусного онкогена лейкоза (ErbB2), ингибиторы фактора роста, ингибиторы белков теплового шока (HSP)-90, ингибиторы гистондеацетилазы  
30 (HDAC), гормональные терапевтические средства, иммунологические средства, ингибиторы ингибиторов белков апоптоза (IAP), интеркалирующие антибиотики, ингибиторы киназ, ингибиторы кинезина, ингибиторы Jak2, мишень ингибиторов рапамицина у млекопитающих, микроРНК, ингибиторы митоген-активированных внеклеточных сигнально-регулируемых киназ, мультиспецифические связывающие

белки, нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), ингибиторы поли-АДФ (аденозиндифосфат)-рибоза-полимеразы (PARP), химиотерапевтические средства на основе платины, ингибиторы polo-подобных киназ (Plk), ингибиторы фосфоинозитид-3-киназы, ингибиторы протеосом, аналоги пуринов, аналоги пиримидина, ингибиторы рецепторных тирозинкиназ, ретиноиды/дельтоиды, алкалоиды растений, малые ингибиторные рибонуклеиновые кислоты (siRNA), ингибиторы топоизомеразы, ингибиторы убиквитин-лигазы и др., и в комбинации с одним или несколькими из этих средств.

В число алкилирующих средств входят альтретамин, AMD-473, AP-5280, апазиковон, бендамустин, бросталлицин, бусульфан, цисплатин, карбоплатин, карбоквон, кармустин (BCNU), хлорамбуцил, CLORETAZINE® (ларомустин, VNP 40101M), циклофосфамид, декарбазин, эстрамустин, фотемустин, глюфосфамид, ифосфамид, KW-2170, ломустин (CCNU), мафосфамид, мелфалан, митобронитол, митолактол, нимустин, азотистый горчичный N-оксид, нитрозомочевины, оксалиплатин, ранимустин, темозоломид, тиотепа, TREANDA® (бендамустин), треоосульфан, рофосфамид и др.

В число ингибиторов ангиогенеза входят ингибиторы специфических для эндотелия рецепторов Tie-2, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), ингибиторы инсулинового рецептора фактора роста-2 (IGFR-2), ингибиторы матриксной металлопротеиназы-2 (MMP-2), ингибиторы матриксной металлопротеиназы-9 (MMP-9), ингибиторы рецептора фактора роста тромбоцитов (PDGFR), аналоги тромбоспондина, ингибиторы тирозинкиназы рецепторов сосудистых эндотелиальных факторов роста (VEGFR), ингибиторы ALK и др.

В число антиметаболитов входят ALIMTA® (пеметрекседа динатрий, LY231514, MTA), 5-азацитидин, XELODA® (капецитабин), кармофур, LEUSTAT® (кладрибин), клофарабин, цитарабин, цитарабина оксфосфат, цитозина арабинозид, децитабин, дефероксамин, доксифлуридин, эфлорнитин, EICAR (5-этинил-1-β-D-рибофуранозилимидазол-4-карбоксамид), эноцитабин, этенилцитидин, флударабин, 5-фторурацил отдельно или в комбинации с лейковорином, GEMZAR® (гемцитабин), гидроксимочевина, ALKERAN® (мелфалан), меркаптопурин, 6-меркаптопурина рибозид, метотрексат, микофенольная кислота, неларабин, нолатрексед, оксфосфат, пелитрексол, пентостатин, пемекстред, ралтитрексед, рибавирин, триапин, триметрексад, S-1, тиазофурин, тегафур, TS-1, видарабин, UFT и др.

- В число ингибиторов белков Bcl-2 входят ABT-199, AT-101 ((-)-госсипол), GENASENSE® (G3139 или облимерсен (целенаправленно воздействующий на Bcl-2 антисмысловой олигонуклеотид)), IPI-194, IPI-565, N-(4-(4-((4'-хлор(1,1'-бифенил)-2-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)-4-(((1R)-3-(диметиламино)-1-((фенилсульфанил)метил)пропил)амино)-3-нитробензолсульфонамид (ABT-737), N-(4-(4-((2-(4-хлорфенил)-5,5-диметил-1-циклогекс-1-ен-1-ил)метил)пиперазин-1-ил)бензоил)-4-(((1R)-3-(морфолин-4-ил)-1-((фенилсульфанил)метил)пропил)амино)-3-((трифторметил)сульфонил)бензолсульфонамид (ABT-263), GX-070 (обатоклак) и др.
- В число ингибиторов бромодоменов входят I-BET 762, OTX-015, CPI-203, LY294002 и др.
- В число ингибиторов CDK входят BMI-1040, BMS-032, BMS-387, CVT-2584, флавопиридол, GPC-286199, MCS-5A, PD0332991, PHA-690509, селициклиб (CYC-202, R-росковитин), ZK-304709 и др.
- В число ингибиторов EGFR входят антитела к EGFR, ABX-EGF, иммунолипосомы с антителами к EGFR, EGF-вакцина, EMD-7200, ERBITUX® (цетуксимаб), HR3, антитела IgA, IRESSA® (гефитиниб), TARCEVA® (эрлотиниб или OSI-774), TP-38, белок слияния на основе EGFR, TYKERB® (лапатиниб), AZD9291 и др.
- В число ингибиторов ALK входят кризотиниб, церитиниб и др.
- В число ингибиторов рецептора ErbB2 входят CP-724-714, CI-1033 (канертиниб), HERCEPTIN® (трастузумаб), TYKERB® (лапатиниб), OMNITARG® (2C4, петузумаб), TAK-165, GW-572016 (ионафарниб), GW-282974, ЕКВ-569, PI-166, dHER2 (вакцина на основе HER2), APC-8024 (вакцина на основе HER-2), биспецифическое антитело к HER/2neu, B7.her2IgG3, в качестве бифункциональных биспецифических антител к HER2, mAB AR-209, mAB 2B-1 и др.
- В число конъюгатов антитело-лекарственное средство входят антитело к CD22-МС-ММАF, антитело к CD22-МС-ММАЕ, антитело к CD22-МСС-DM1, CR-011-vcММАЕ, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am, SGN-35, SGN-75 и др.
- В число ингибиторов кинезина входят ингибиторы Eg5, такие как AZD4877, ARRY-520; ингибиторы CENPE, такие как GSK923295A, и др.
- В число ингибиторов MEK входят ARRY-142886, ARRY-438162, PD-325901, PD-98059, селумитиниб и др.
- В число химиотерапевтических средств на основе платины входят цисплатин, ELOXATIN® (оксалиплатин) эптаплатин, лобаплатин, недаплатин, PARAPLATIN® (карбоплатин), сатраплатин, пикоплатин и др.

- В число ингибиторов VEGFR входят AVASTIN (бевацизумаб), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™ (рибозим, который ингибирует ангиогенез (Ribozyme Pharmaceuticals (Боулдер, штат Колорадо) и хирон (Эмервиль, штат Калифорния)), акситиниб (AG-13736), AZD-2171, CP-547,632, IM-862, MACUGEN (пегаптамиб), NEXAVAR® (сорафениб, BAY43-9006), пазопаниб (GW-786034), ваталаниб (PTK-787, ZK-222584), SUTENT® (сунитиниб, SU-11248), ловушка для VEGF, ZACTIMA™ (вандетаниб, ZD-6474), GA101, офатумумаб, ABT-806 (mAb-806), ErbB3-специфические антитела, BSG2-специфические антитела, DLL4-специфические антитела и C-met-специфические антитела и др.
- 10 В число противоопухолевых антибиотиков входят интеркалирующие антибиотики акларубицин, актиномицин D, амрубицин, аннамицин, адриамицин, BLENOXANE® (блеомицин), даунорубицин, CAELYX® или MYOCET® (липосомальный доксорубицин), эльзамитруцин, эпирубуцин, гларубицин, ZAVEDOS® (идарубицин), митомицин C, неморубицин, неокарзиностатин, пепломицин, пирарубицин,
- 15 ребексамицин, стималамер, стрептозоцин, VALSTAR® (валрубидин), циностатин и др.

Ингибиторы механизмов репарации ДНК, такие как киназа CHK; ингибиторы ДНК-зависимой протеинкиназы; ингибиторы поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (ингибиторы PARP), в том числе ABT-888 (велипариб), олапариб, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231 и др.; и ингибиторы Hsp90, такие как танеспимицин и ретаспимицин.

В число ингибиторов протеасом входят VELCADE® (бортезомиб), карфилзомиб, MG132, NPI-0052, PR-171 и др.

В число примеров иммунологических средств входят интерфероны и другие

25 иммуностимулирующие средства. В число интерферонов входят интерферон альфа, интерферон альфа-2а, интерферон альфа-2b, интерферон бета, интерферон гамма-1а, АСТИММУНЕ® (интерферон гамма-1b) или интерферон гамма-n1, их комбинации и др. В число других средств входят ALFAFERONE®, (IFN- $\alpha$ ), BAM-002 (окисленный глутатион), BEROMUN® (тазонермин), BEXXAR® (тозитумомаб), CAMPATH® (алемтузумаб), CTLA4 (цитотоксический лимфоцитарный антиген 4), декарбазин,

30 денилейкин, эспратузумаб, GRANOCYTE® (ленограстим), лентинан, лейкоцитарный альфа-интерферон, имиквимод, MDX-010 (антитело к CTLA-4), вакцина против меланомы, митумомаб, молграмостим, MYLOTARG™ (гемтузумаба озогамидин), NEUPOGEN® (филграстим), OncoVAC-CL, OVAREX® (ореговомаб), пемтумомаб (Y-

muHMFG1), PROVENCE® (сипулейцел-Т), саргарамостим, сизофилян, тецелейкин, THERACYS® (бацилла Кальмета-Герена), убенимекс, VIRULIZIN® (иммунотерапевтическое средство, Logus Pharmaceuticals), Z-100 (Specific Substance of Maruyama (SSM)), WF-10 (тетрахлордекаоксид (TCDO<sub>2</sub>), PROLEUKIN™

5 (альдеслейкин), ZADAXIN™ (тималфасин), ZENAPAX™ (даклизумаб), ZEVALIN™ (90Y-ибритумомаба тиуксетан) и др.

В число аналогов пиримидина входят цитарабин (ара С или арабинозид С), цитозина арабинозид, доксифлуридин, FLUDARA® (флударабин), 5-FU (5-фторурацил), флоксуридин, GEMZAR® (гемцитабин), TOMUDEX® (ралтитрексед), TROXATYL™

10 (триацетилуридина троксацитабин) и др.

В число антимитотических средств входят батабулин, эпотилон D (KOS-862), N-(2-((4-гидроксифенил)амино)пиридин-3-ил)-4-метоксибензолсульфонамид, иксабепилон (BMS 247550), паклитаксел, TAXOTERE® (доцетаксел), PNU100940 (109881), патупилон, XRP-9881 (ларотаксел), винфлунин, ZK-EPO (синтетический эпотилон) и

15 др.

Кроме того, соединения с формулой (I) можно объединять с другими химиотерапевтическими средствами, такими как ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (ингибитор фарнезилтрансферазы), ADVEXIN® (вакцина Ad5CMV-p53), ALTOCOR® или MEVACOR® (ловастатин), AMPLIGEN® (поли-I:поли-C12U, синтетическая РНК),

20 APTOSYN® (эксисулинд), AREDIA® (памидроновая кислота), арглабин, L-аспарагиназа, атаместан (1-метил-3,17-дион-андроста-1,4-диен), AVAGE® (тазаротен), AVE-8062 (производное комбреастатина) BEC2 (мутимомаб), кахектин или кахексин (фактор некроза опухоли), канваксин (вакцина), CEAVAC® (противораковая вакцина), CELEUK® (целмолейкин), CEPLENE® (гистамина дигидрохлорид), CERVARIX®

25 (вакцина против вируса папилломы человека), CHOP® (С: CYTOXAN® (циклофосфамид); Н: ADRIAMYCIN® (гидроксидоксорубицин); О: винкрестин (ONCOVIN®); Р: преднизон), СУПАТ™ (ципротерона ацетат), комбрестатин А4Р, DAB(389)EGF (каталитический и транслокационный домены дифтерийного токсина, слитые посредством линкера His-Ala с эпидермальным фактором роста человека) или

30 TransMID-107R™ (дифтерийные токсины), дакарбазин, дактиномицин, 5,6-диметилксантенон-4-уксусная кислота (DMXAA), энилурацил, EVIZON™ (скваламина лактат), DIMERICINE® (липосомный лосьон T4N5), дискодермолид, DX-8951f (эксатекана мезилат), энзастаурин, EPO906 (эпитилон В), GARDASIL® (квадривалентная рекомбинантная вакцина против вируса папилломы человека (типов

6, 11, 16, 18)), GASTRIMMUNE®, GENASENSE®, GMK (вакцина на основе конъюгата ганглиозида), GVAX® (вакцина против рака предстательной железы), галофугинон, гистерелин, гидроксикарбамид, ибандроновая кислота, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (цинтрредекина безутодокс), IL-13-экзотоксин *Pseudomonas*, интерферон- $\alpha$ ,  
5 интерферон- $\gamma$ , JUNOVAN™ или МЕРАСТ™ (мифамуртид), лонафарниб, 5,10-метилентетрагидрофолат, милтефозин (гексадецилфосфохолин), NEOVASTAT® (AE-941), NEUTREXIN® (триметрексата глюкуронат), NIPENT® (пентостатин), ONCONASE® (рибонуклеазный фермент), ONCOPHAGE® (средство для лечения, представляющее собой вакцину против меланомы), ONCOVAX® (вакцина на основе  
10 IL-2), ORATHECIN™ (рубитекан), OSIDEM® (клеточное лекарственное средство на основе антител), OVAREX® MAb (моноклональное антитело мыши), паклитаксел, PANDIMEX™ (агликоновые сапонины из женьшеня, включающие 20(S)-протопанаксодиол (aPPD) и 20(S)-протопанаксотриол (aPPT)), панитумумаб, PANVAC®-VF (исследовательская противораковая вакцина), пэгаспаргаза, PEG-  
15 интерферон А, феноксодиол, прокарбазин, ребимастат, REMOVAB® (катумаксомаб), REVLIMID® (леналидомид), RSR13 (эфапроксирал), SOMATULINE® LA (ланреотид), SORIATANE® (ацитретин), стауроспорин (*Streptomyces staurospores*), талабостат (PT100), TARGRETIN® (бексаротен), TAXOPREXIN® (ДНА-паклитаксел), TELCYTA® (канфосфамид, TLK286), темилифен, TEMODAR® (темозоломид),  
20 тесмилифен, талидомид, THERATOPE® (STn-KLH), тимитак (2-амино-3,4-дигидро-6-метил-4-оксо-5-(4-пиридилтио)хиназолина дигидрохлорид), TNFERADE™ (аденовектор: ДНК-носитель, содержащий ген фактора некроза опухоли- $\alpha$ ), TRACLEER® или ZAVESCA® (босентан), третиноин (ретин-А), тетрандрин, TRISENOX® (триоксид мышьяка), VIRULIZIN®, украин (производное алкалоидов из  
25 растения чистотела большого), витаксин (антитело к  $\alpha$ 5 $\beta$ 3), XCYTRIN® (мотексафин гадолиния), XINLAY™ (атрасентан), XYOTAX™ (паклитаксела полиглумекс), YONDELIS® (трабектедин), ZD-6126, ZINECARD® (декстразоксан), ZOMETA® (золедроновая кислота), зорубицин и др.

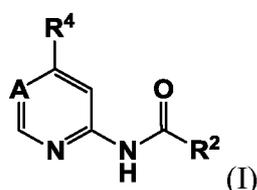
30 В случае если в настоящем документе используют выражение "комбинация", его следует понимать как относящееся к одновременному, разделённому или последовательному введению. В одном варианте осуществления настоящего изобретения "комбинация" относится к одновременному введению. В другом варианте осуществления настоящего изобретения "комбинация" относится к разделённому

введению. В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения "комбинация" относится к последовательному введению. Если введение является последовательным или раздельным, то задержка во введении второго компонента не должна быть такой, чтобы был потерян полезный эффект комбинации. В таких комбинированных продуктах используют соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли в описанном выше диапазоне дозировок, а другое фармацевтически активное средство в одобренном для него диапазоне дозировок. Комбинированная терапия способна обеспечивать "синергизм" и оказывает "синергетический" эффект, т. е. когда достигаемый при совместном применении активных ингредиентов эффект больше, чем сумма эффектов, получаемых при раздельном применении соединений. Синергетический эффект можно получить, когда активные ингредиенты: (1) совместно составляют и вводят или доставляют одновременно в виде комбинированного состава со стандартной дозировкой; (2) доставляют поочередно или параллельно в виде отдельных составов или (3) по какой-либо другой схеме. При доставке в виде чередующейся терапии синергетический эффект можно достичь, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например, посредством разных инъекций, в отдельных шприцах. В целом, в ходе чередующейся терапии эффективную дозу каждого активного ингредиента вводят последовательно, т. е. серийно, в то время как при комбинированной терапии эффективные дозы двух или более активных ингредиентов вводят совместно.

В любом из вышеуказанных признаков настоящего изобретения, касающихся фармацевтической композиции, процесса, способа, применения, лекарственного препарата и изготовления, также применим любой из описанных в настоящем документе альтернативных вариантов осуществления соединений по настоящему изобретению.

В другом аспекте настоящего изобретения соединения формулы (I) получают в соответствии со следующими общими путями.

30



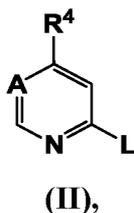
### Путь А

Некоторые соединения формулы (I) можно получить из другого соединения формулы (I); например, если оно содержит аминогруппу, путем ацилирования (условия, которые хорошо известны из уровня техники), где A, R<sup>2</sup> и R<sup>4</sup> являются такими, как определено для формулы (I).

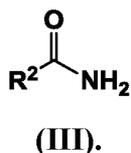
Следует отметить, что в любых путях можно применять такие подходящие защитные группы, которые хорошо известны из уровня техники: например, для amino: *tert*-бутоксикарбонил или (триметилсилил)этоксиметил (SEM); для гидроксильной: трет-бутилдиметилсилил или тетрагидропиран-2-ил. Условия удаления защитных групп хорошо известны из уровня техники.

### Путь В

Другие соединения формулы (I) можно получить путем проведения реакции соединения формулы (II):

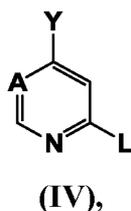


где L представляет собой атом галогена (например, хлор) или трифлатную группу, с соединением формулы (III):



Реакцию можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, в присутствии источника палладия (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладия (0) или ацетата палладия (II)), необязательно фосфинового лиганда (например, ксантофоса) и подходящего основания (например, карбоната цезия).

Соединение формулы (II) можно получить путем проведения реакции соединения формулы (IV):



и соединения формулы (V)  $R^4-L$ .

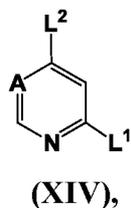
5

Y представляет собой группу бороновой кислоты, сложного эфира бороновой кислоты или трифторбората калия (например, бороновой кислоты, сложного пинаколинового эфира бороновой кислоты или трифторбората калия), а L представляет собой атом галогена (например, хлора или брома) или трифлатную группу. Реакцию можно

10 проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, в присутствии источника палладия и фосфинового лиганда (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), также известного как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>, и подходящего основания (например, карбоната цезия или фосфата калия)).

15

Альтернативно, соединение формулы (II) можно получить путем проведения реакции соединения формулы (XIV):



20

и соединения формулы (IX):  $R^4-Y$ .

Y представляет собой группу бороновой кислоты, сложного эфира бороновой кислоты или трифторбората калия (например, бороновой кислоты, сложного пинаколинового эфира бороновой кислоты или трифторбората калия), L<sup>1</sup> и L<sup>2</sup> представляют собой атом галогена или трифлатную группу, где L<sup>1</sup> является менее реакционноспособной, чем L<sup>2</sup>

25 в ходе реакции сочетания, например, где L<sup>1</sup> представляет собой хлор, а L<sup>2</sup> представляет собой йод. Реакцию можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, в присутствии источника палладия и фосфинового лиганда (например, предварительного

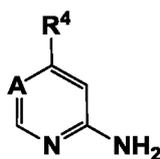
катализатора XPhos 2-го поколения и подходящего основания, например фосфата калия).

Альтернативно, соединение формулы (II) можно получить путем проведения реакции соединения формулы (XIV) и соединения формулы (XII):  $R^4-H$ , где  $L^1$  и  $L^2$  представляют собой атом галогена или трифлатную группу, где  $L^1$  является менее реакционноспособной, чем  $L^2$  в ходе реакции сочетания, например, где  $L^1$  представляет собой хлор, а  $L^2$  представляет собой йод, с помощью реакции "активации С-Н", например, как описано в примере для промежуточного соединения 50.

10

### Путь С

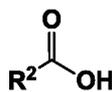
Некоторые соединения формулы (I) можно получить, например, путем проведения реакции соединения формулы (VI):



(VI),

15

с соединением формулы (VII):



(VII).

20

В число подходящих связующих средств для этой реакции входят, например, 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин, *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат, также известный как HATU, TBTU (2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуония тетрафторборат), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид, ионная форма, или 1-пропанфосфоновый ангидрид (Т<sub>3</sub>Р), предпочтительно 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин или 1-пропанфосфоновый ангидрид (Т<sub>3</sub>Р).

25

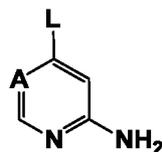
Реакцию удобно проводить в присутствии подходящего основания. Подходящим основанием является, например, органическое основание, представляющее собой амин, такой как, например, пиридин, 2,6-лютидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин,

30

триэтиламин, *N*-метилморфолин, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, диизопропилэтиламин или, например, карбонат или гидроксид щелочного или щелочноземельного металла, например: карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия.

5

Соединение формулы (VI) можно получить путем проведения реакции соединения формулы (VIII):



(VIII),

10

и соединения формулы (IX):

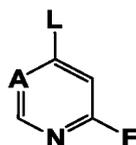


L представляет собой атом галогена (например, йод или бром) или трифлатную группу.

Y представляет собой группу бороновой кислоты, сложного эфира бороновой кислоты или трифторбората калия (например, бороновой кислоты, сложного пинаколинового эфира бороновой кислоты или трифторбората калия).

Реакцию можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, в присутствии источника палладия и фосфинового лиганда (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0), [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), также известного как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>), и подходящего основания (например, карбоната цезия или карбоната калия).

Соединение формулы (VIII) можно получить при помощи реакции соединения формулы (X) с аммиаком (как описано в примерах 2 и 86)



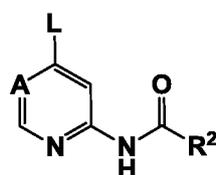
(X).

L представляет собой атом галогена (например, йод или бром) или трифлатную группу.

Понятно, что соединение формулы (VIII) можно преобразовать в другое соединение формулы (VIII), например, как проиллюстрировано в примере 39 (получение 6-амино-4-хлорникотинонитрила).

### Путь D

- 5 Другие соединения формулы (I) можно получить, например, путем проведения реакции соединения формулы (XI) с соединением формулы (IX) R<sup>4</sup>-Y:



(XI),

- 10 L представляет собой атом галогена (например йод, бром или хлор) или трифлатную группу,

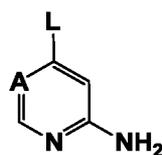
Y представляет собой группу бороновой кислоты, сложного эфира бороновой кислоты или трифторбората калия (например, бороновой кислоты, сложного пинаколинового эфира бороновой кислоты или трифторбората калия).

- 15 Реакцию можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, в присутствии источника палладия и фосфинового лиганда (например: предварительного катализатора XPhos 2-го поколения, также известного как хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-бифенил)]палладий(II) или [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II), а также подходящего основания
- 20 (например, фосфата калия или карбоната цезия).

Альтернативно, соединения формулы (I) можно получить, например, с помощью реакции соединения формулы (XI) с соединением формулы (XII) R<sup>4</sup>-H с помощью реакции "активации C-H", как описано в примере 7 или 22.

25

Соединение формулы (XI) можно получить путем проведения реакции соединения формулы (VIII):

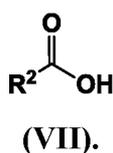


(VIII),

L представляет собой атом галогена (например йод, бром или хлор) или трифлатную группу,

с соединением формулы (VII):

5



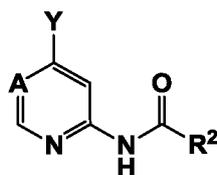
10 В число подходящих связующих средств для этой реакции входят, например, O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурия гексафторфосфат, НАТУ, ТВТУ (2-(1H-бензо[d][1,2,3]триазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуория тетрафторборат) или 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид гидрохлорид, ионная форма, предпочтительно 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин и 1-пропанфосфоновый ангидрид (Т<sub>3</sub>Р).

15 Реакцию удобно проводить в присутствии подходящего основания. Подходящим основанием является, например, органическое основание, представляющее собой амин, такой как, например, пиридин, 2,6-лютидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин, N-метилморфолин, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, диизопропилэтиламин или, например, карбонат или гидроксид щелочного или щелочноземельного металла, например: карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия. Понятно, что любые соединения формулы (XI) можно преобразовать в другое соединение формулы (XI), например, путем ацилирования аминогруппы, как в примере 39 или 75.

25

### Путь E

Некоторые соединения формулы (I) можно получить, например, путем проведения реакции соединения формулы (XIII) с соединением формулы (V) R<sup>4</sup>-L:



30

(XIII).

Y представляет собой группу бороновой кислоты, сложного эфира бороновой кислоты или трифторбората калия (например, бороновой кислоты, сложного пинаколинового эфира бороновой кислоты или трифторбората калия).

5 L представляет собой атом галогена (например, йод или бром) или трифлатную группу.

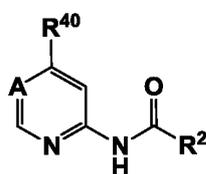
Реакцию можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, например, в присутствии источника палладия и фосфинового лиганда (например, тетракис(трифенилфосфин)палладия(0), [1,1'-

10 бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладия(II), также известного как Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>) и подходящего основания (например, карбоната цезия или фосфата калия).

Соединения формулы (XIII) можно получить, например, путем проведения реакции соединения формулы (XI), как описано в примере 16.

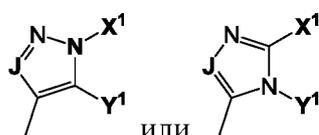
#### 15 Путь F

Некоторые соединения формулы (I) можно получить, например, путем проведения реакции "циклизации" соединения формулы (XV):



(XV),

20

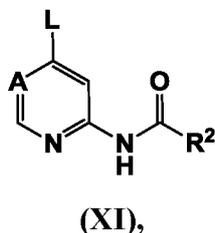


где R<sup>40</sup> представляет собой (XV) представлял собой предшественник в реакции циклизации, при условии что X<sup>1</sup> и Y<sup>1</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, не образуют кольцо. Например, X<sup>1</sup>

25 или Y<sup>1</sup> могут представлять собой водород.

Реакцию "циклизации" можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники. В качестве иллюстрации, в примерах 78 и 82 описан конкретный пример такой реакции "циклизации".

Соединения формулы (XV) можно получить путями, которые аналогичны путям A-E, описанным для получения соединений формулы (I). В качестве примера, по аналогии с путем D, соединения формулы (XV) можно получить с помощью реакции соединения формулы (XI) с соединением формулы (XVI) R<sup>40</sup>-Y:



L представляет собой атом галогена (например йод, бром или хлор) или трифлатную группу,

10 Y представляет собой группу бороновой кислоты, сложного эфира бороновой кислоты или трифторбората калия (например, бороновой кислоты, сложного пинаколинового эфира бороновой кислоты или трифторбората калия).

Альтернативно, соединения формулы (XV) можно получить, например, с помощью реакции соединения формулы (XI) с соединением формулы (XVII) R<sup>40</sup>-H с помощью реакции "активации C-H".

15 Реакцию можно проводить в стандартных условиях, хорошо известных специалистам в данной области техники, как описано для пути D.

Соединения формулы (IX) R<sub>4</sub>-Y, где Y представляет собой группу бороновой кислоты, сложного эфира бороновой кислоты или трифторбората калия (например, бороновой кислоты, сложного пинаколинового эфира бороновой кислоты или трифторбората калия), являются ключевыми промежуточными соединениями в некоторых путях синтеза, направленных на получение соединения формулы (I).

25 Способы синтеза соединения формулы (IX) из соединения формулы (V) R<sub>4</sub>-L, где L представляет собой атом галогена (например йод, бром или хлор) или трифлатную группу, включают реакции метилирования/борилирования, которые проиллюстрированы примером 23 и 85, и катализируемые палладием реакции борилирования, которые проиллюстрированы примером 14.

Соединение формулы (V) R<sub>4</sub>-L, как правило, доступно из соединения формулы (XII) R<sub>4</sub>-H с помощью реакции галогенирования.

30

Соединения формулы (IX)  $R_4-Y$ , где  $Y$  представляет собой группу бороновой кислоты, сложного эфира бороновой кислоты или трифторбората калия (например, бороновой кислоты, сложного пинаколинового эфира бороновой кислоты или трифторбората калия), также могут быть доступны непосредственно из соединений формулы (XII)  $R_4-N$  с помощью реакции 'активации C-H', как проиллюстрировано в примере 49.

Типичные условия предусматривают применение иридиевого катализатора (как правило, димера метокси(циклооктадиен)иридия(I)) и лиганда (как правило, 4,4'-дигрет-бутил-2,2'-дипиридил или 3,4,7,8-тетраметил-1,10-фенантролина) с источником бора (как правило, 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана) в инертном растворителе (как правило, THF или диоксан) при температуре около 50°C - 90°C.

Будет понятно, что некоторые из различных заместителей кольца в соединениях по настоящему изобретению можно ввести при помощи стандартных реакций замещения в ароматическом ядре или получить с помощью обычных модификаций функциональных групп либо до, либо непосредственно после упомянутых выше способов, и, в связи с этим, они включены в относящийся к способу аспект настоящего изобретения. Такие реакции и модификации включают, например, введение заместителя посредством реакции замещения в ароматическом ядре, восстановление заместителей, алкилирование заместителей и окисление заместителей. Реагенты и условия реакции для таких процедур хорошо известны в области химии. В число конкретных примеров реакций замещения в ароматическом ядре входят введение нитрогруппы с помощью концентрированной азотной кислоты, введение ацильной группы с помощью, например, ацилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как, трихлорид алюминия) в условиях по Фриделю-Крафтсу; введение алкильной группы с помощью алкилгалогенида и кислоты Льюиса (такой как, трихлорид алюминия) в условиях по Фриделю-Крафтсу; и введение галогеновой группы. В число конкретных примеров модификаций входят восстановление нитрогруппы до аминогруппы путем, например, каталитического гидрирования никелевым катализатором или обработки железом в присутствии соляной кислоты при нагревании; окисление алкилтио до алкилсульфинила или алкилсульфонила.

Также будет понятно, что в некоторых из упомянутых в данном документе реакций может быть необходимо/желательно защитить какие-либо чувствительные группы в соединениях. Случаи, когда необходима или желательна защита, и подходящие способы защиты известны специалистам в данной области техники.

Традиционные защитные группы можно применять в соответствии со стандартной практикой (для иллюстрации см. T.W. Green, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, 1991). Таким образом, если реагенты включают такие группы, как амино, карбокси или гидроксигруппы, в некоторых из упомянутых в данном документе реакций может быть желательным защитить группу.

Подходящей защитной группой для аминогруппы или алкиламиногруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, алкоксикарбонильная группа, например, метоксикарбонильная, этоксикарбонильная или *трет*-бутоксикарбонильная группа, арилметоксикарбонильная группа, например, бензилоксикарбонил, или ароильная группа, например, бензоил. Условия снятия защитной группы для вышеуказанных защитных групп обязательно варьируют при выборе защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная, или алкоксикарбонильная группа, или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно, ацильная группа, такая как *трет*-бутоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, посредством обработки подходящей кислотой, такой как соляная, серная или фосфорная кислота или трифторуксусная кислота, а арилметоксикарбонильная группа, такая как бензилоксикарбонильная группа, может быть удалена, например, посредством гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле, или посредством обработки кислотой Льюиса, например, трис(трифторацетат) бора. Подходящей альтернативной защитной группой для первичной аминогруппы является, например, фталоильная группа, которая может быть удалена посредством обработки алкиламином, например, диметиламинопропиламином или гидразином.

Подходящей защитной группой для гидроксигруппы является, например, ацильная группа, например, алканоильная группа, такая как ацетил, ароильная группа, например, бензоил, или арилметильная группа, например, бензил. Условия снятия защитной группы для вышеуказанных защитных групп обязательно будут варьировать при выборе защитной группы. Так, например, ацильная группа, такая как алканоильная или ароильная группа, может быть удалена, например, путем гидролиза с использованием подходящего основания, такого как гидроксид щелочного металла, например, гидроксид лития или натрия. Альтернативно, арилметильную группу, такую

как бензильная группа, можно удалить, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

Подходящей защитной группой для карбоксильной группы является, например, этерифицирующая группа, например метильная группа или этильная группа, которую можно удалить, например, путем гидролиза с использованием основания, такого как гидроксид натрия, или, например, *трет*-бутильная группа, которую можно удалить, например, путем обработки кислотой, например, органической кислотой, такой как трифторуксусная кислота, или, например, бензильная группа, которую можно удалить, например, путем гидрирования над катализатором, таким как палладий на угле.

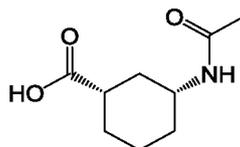
Защитные группы могут быть удалены на любом удобном этапе синтеза с помощью традиционных методов, хорошо известных в области химии.

В соответствии с дополнительным аспектом настоящего изобретения предусматривается фармацевтическая композиция, которая содержит соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, определенные в данном документе, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

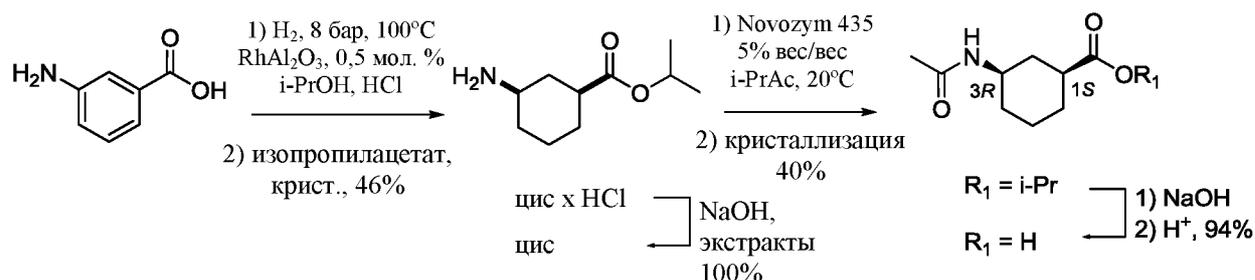
Понятно, что соединение формулы (I) можно получить путем разделения (например, хирального разделения) из смеси соединений формулы (I); для примеров 9 и 2, 41 и 42, 43 и 14, 59 и 60, 61 и 62, 64 и 65, 68 и 69, 70 и 71, 72 и 73, 79 и 80, 83 и 84.

Некоторые соединения формул (II), (V), (VI), (IX), (XI), (XII), (XIII), (XV), (XVI) и (XVII) являются новыми.

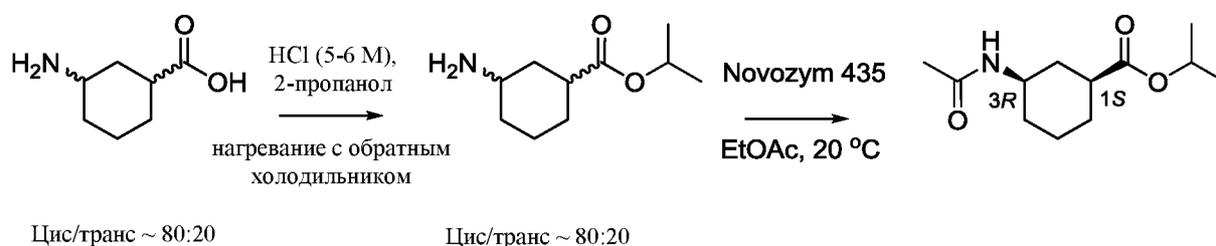
(1S,3R)-3-(ацетамино)циклогексанкарбоновая кислота является ключевым промежуточным соединением в синтезе некоторых соединений формулы (I).  
Следующий путь (приведенная ниже схема, описанная в примере 85), обеспечивающий доступ к этому ключевому промежуточному соединению в энантиомерно чистой форме, является новым и полезным.



(1S,3R)-3-(ацетамино)циклогексанкарбоновая кислота



В основе этого пути лежит ферментативное энантиоселективное ацилирование  
5 изопропил-3-аминоциклогексилкарбоксилата (с применением Novozym 435), как  
проиллюстрировано ниже:



10

### ПРИМЕРЫ

Аспекты настоящего раскрытия могут быть дополнительно определены с  
помощью ссылки на приведенные далее неограничивающие примеры, в которых  
подробно описано получение определенных соединений и промежуточных соединений  
15 по настоящему раскрытию и способы применения соединений по настоящему  
раскрытию. Специалистам в данной области техники будет очевидно, что  
многочисленные модификации как материалов, так и способов, можно осуществлять  
на практике без отступления от объема настоящего раскрытия.

Если не указано иное:

- 20 (i) операции проводили при температуре окружающей среды, т. е. в  
диапазоне 17-25°C и в атмосфере инертного газа, такого как азот, если не указано  
иное;
- (ii) выпаривание проводили путем вращательного испарения или с  
использованием оборудования Genevac или испарителя Biotage v10 *in vacuo*, а

процедуры выделения продукта реакции проводили после удаления остаточных твердых веществ путем фильтрации;

(iii) очистку с помощью флэш-хроматографии проводили на автоматизированной системе Teledyne Isco CombiFlash® Rf или Teledyne Isco CombiFlash® Companion® с применением предварительно заполненных колонок RediSep Rf Gold™ (20-40 мкм, сферические частицы), картриджом GraceResolv™ (силикагель Davisil®) или картриджом Silicycle (40-63 мкм);

(iv) препаративную хроматографию проводили на устройстве для препаративной HPLC Gilson с UV-системой сбора; альтернативно, препаративную хроматографию проводили на устройстве для HPLC-MS AutoPurification от Waters с основанной на использовании MS и UV системой сбора;

(v) хиральную препаративную хроматографию проводили на устройстве Gilson с UV-системой сбора (233 инжектор/коллектор фракций, 333 и 334 насосы, 155 UV-детектор) или на устройстве Varian Prep Star (2 x SD1 насосы, 325 UV-детектор, 701 коллектор фракций) с насосом, работающим с инжектором Gilson 305; альтернативно, хиральную препаративную хроматографию проводили на устройстве Waters Prep 100 SFC-MS с основанной на использовании MS и UV системой сбора или на устройстве Thar MultiGram III SFC с UV-системой сбора;

(vi) выходы, если они присутствовали, не обязательно были достижимым максимумом;

(vii) обычно структуры конечных продуктов формулы I подтверждали при помощи спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР); значения химического сдвига при ЯМР измеряли по дельта-шкале [спектры протонного магнитного резонанса определяли с помощью устройства Bruker Avance 500 (500 МГц) или Bruker Avance 400 (400 МГц)]; измерения проводили при температуре окружающей среды, если не указано иное; были использованы следующие сокращения: s, синглет; d, дублет; t, триплет; q, квартет; m, мультиплет; dd, дублет дублетов; ddd, дублет дублета дублета; dq, дублет квартетов; dt, дублет триплетов; tt, триплет триплетов; p, пентет; br, широкий сигнал;

(viii) обычно конечные продукты формулы I также характеризовали с помощью масс-спектропии после жидкостной хроматографии (LCMS или UPLC); UPLC проводили с применением Waters UPLC, оснащенного масс-спектрометром Waters SQ (температура колонки 40, UV = 220-300 нм, масс-спектрометрия = ESI с переключением положительного/отрицательного заряда) при

скорости потока 1 мл/мин. с применением системы растворителей от 97% А + 3% В до 3% А к 97% В в течение 1,50 мин. (общее время цикла с уравниванием до исходных условий и т. д. 1,70 мин.), где А = 0,1% муравьиная кислота в воде (для работы с кислотой) или 0,1% аммиак в воде (для работы с основанием) В =

5 ацетонитрил. Для кислотного анализа используемой колонкой служила Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1 x 50 мм, для основного анализа используемой колонкой служила Waters Acquity BEH, 1,7 мкм, 2,1 x 50 мм. Альтернативно, UPLC проводили с использованием системы Waters UPLC, снабженной масс-спектрометром Waters SQ (температура колонки 30, UV = 210-400 нм, масс-спектрометрия = ESI с

10 переключением положительного/отрицательного заряда) при скорости потока 1 мл/мин., с применением градиента растворителей от 2 до 98% В в течение 1,5 минуты (общее время цикла с уравниванием до исходных условий: 2 мин.), где А = 0,1% муравьиная кислота в воде, а В = 0,1% муравьиная кислота в

15 ацетонитриле (для работы с кислотой) или А = 0,1% гидроксид аммония в воде, а В = ацетонитрил (для работы с основанием). Для кислотного анализа используемой колонкой служила Waters Acquity HSS T3, 1,8 мкм, 2,1 x 30 мм, для основного анализа используемой колонкой служила Waters Acquity BEH C18, 1,7 мкм, 2,1 x 30 мм; LCMS проводили с применением системы Waters Alliance HT (2795),

20 оснащенной масс-спектрометром Waters ZQ ESCi и колонкой Phenomenex Gemini – NX (5 мкм x 2,1 мм) при скорости потока 1,1 мл/мин. от 95% А до 95% В в течение 4 мин. с удержанием 0,5 мин. Модификатор поддерживали на постоянном уровне 5% С (50:50 ацетонитрил:вода 0,1% муравьиная кислота) или D (50:50

25 ацетонитрил:вода 0,1% гидроксид аммония в зависимости от того, был ли способ кислотным или основным. Понятно, что, если не указано иное, приведен только наибольший характеристический пик масс-спектра, округленный до нижней единицы. Как правило, если существует несколько изотопов одного атома, сообщали только нижний наиболее распространенный изотоп (например <sup>35</sup>Cl, <sup>79</sup>Br, <sup>12</sup>C...);

(ix) ионообменную очистку обычно проводили с применением картриджа

30 SCX-2 (Biotage);

(x) чистоту промежуточного соединения оценивали с помощью тонкослойной хроматографии, масс-спектрометрического, HPLC- (высокоэффективной жидкостной хроматографии) и/или ЯМР-анализа;

(xi) оптическое вращение измеряли в градусах;

(xii) XRPD-анализ проводили с применением дифрактометра Bruker D4, который коммерчески доступен от Bruker AXS Inc.™ (Мэдисон, штат Висконсин). XRPD-спектры получали путем установки образца (примерно 20 мг) материала для анализа на пластинчатый держатель из монокристалла кремния (например, кремниевого держателя образцов для рентгеновской дифракции с нулевым фоновым значением Bruker) и распределения образца в виде тонкого слоя с помощью предметного стекла. Образец вращали со скоростью 30 оборотов в минуту (для улучшения статистики подсчета) и облучали рентгеновским излучением, генерируемым медной длиной острогофокусной трубкой, эксплуатируемой при 45 кВ и 40 мА с длиной волны 1,5406 ангстрема (т. е. приблизительно 1,54 ангстрема). Образец экспонировали в течение 1 секунды с приращением в 0,02 градуса угла 2-тета (режим непрерывного сканирования) в диапазоне от 2 градусов до 40 градусов 2-тета в режиме тета-тета. Время цикла составляло 31 мин., 41 с. Специалист в данной области техники поймет, что значения  $2\theta$  XRPD могут варьировать в разумном диапазоне, например, в диапазоне  $\pm 0,1^\circ 2\theta$ . Специалист в данной области техники поймет, что интенсивности XRPD могут варьировать при измерении для, по сути, одной и той же кристаллической формы по целому ряду причин, в том числе, например, предпочтительной ориентации. Основы XRPD описаны в публикациях, таких как, например, Giacovazzo, C. et al. (1995), Fundamentals of Crystallography, Oxford University Press; Jenkins, R. and Snyder, R. L. (1996), Introduction to X-Ray Powder Diffractometry, John Wiley & Sons, New York; и Klug, H. P. & Alexander, L. E. (1974), X-ray Diffraction Procedures, John Wiley and Sons, New York. Поскольку относительные интенсивности менее надежны, вместо числовых значений использовали следующие определения.

Относительная интенсивность, %	Определение
25-100	vs (очень сильная)
10-25	s (сильная)
3-10	m (средняя)
1-3	w (слабая)
<1	vw (очень слабая)

Некоторые дополнительные очень слабые пики, обнаруженные на дифрактограмме, были опущены;

(xiii) DSC проводили с применением системы TA Instruments, модели Q1000. Образец (примерно 2 мг) взвешивали в алюминиевой кювете для образцов и переносили в DSC. Устройство продували азотом со скоростью 50 мл/мин. и собирали данные в диапазоне от 25°C до 300°C с использованием скорости динамического нагревания 10°C/мин. DSC-анализ проводили на образцах, полученных в соответствии со стандартными способами с применением DSC-калориметра Q SERIES™ Q1000, доступного от TA INSTRUMENTS® (Нью-Касл, штат Делавер). Устройство продували азотом со скоростью 50 мл/мин. и данные собирали в диапазоне от 25°C до 300°C с использованием скорости динамического нагревания 10°C/минута. Тепловые данные анализировали с использованием стандартного программного обеспечения, например, Universal v.4.5A от TA INSTRUMENTS®;

(xiv) термогравиметрический анализ (TGA): TGA проводили с применением системы TA Instruments, модели Q5000. Образец (примерно 5 мг) помещали в алюминиевую кювету для образцов и ставили в печь для TGA. Устройство продували азотом со скоростью 50 мл/мин. и собирали данные в диапазоне от 25°C до 300°C с использованием скорости динамического нагревания 10°C/мин. Тепловые данные анализировали с использованием стандартного программного обеспечения, например, Universal v.4.5A от TA INSTRUMENTS®;

(xv) были использованы следующие сокращения:

предварительный катализатор XPhos 2-го поколения

хлор(2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-

триизопропил-

1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-

бифенил)]палладий(II);

предварительный катализатор RuPhos 3-го поколения

(2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси-

1,1'-бифенил)[2-(2'-амино-1,1'-

бифенил)]палладия(II) метансульфонат

водн.

водный

атм.

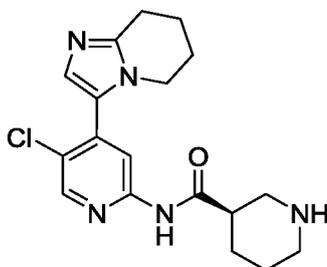
атмосфера

	BuLi	<i>n</i> -бутиллитий
	CDCl <sub>3</sub>	дейтеро-хлороформ
	CD <sub>3</sub> OD	дейтеро-метанол
	CDI	карбонилдиимидазол
5	конц.	концентрированный
	DCM	дихлорметан;
	DIPEA	<i>N,N</i> -диизопропилэтиламин;
	DMA	<i>N,N</i> -диметилацетамид
	DMF	<i>N,N</i> -диметилформаид;
10	DMSO	диметилсульфоксид
	DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	дейтеро-диметилсульфоксид
	dppf	1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен
	DSC	дифференциальная сканирующая калориметрия
	EtOH	этанол;
15	EtOAc	этилацетат;
	HATU	1-[бис(диметиламино)метилеи]-1 <i>H</i> -1,2,3- триазоло[4,5- <i>b</i> ]пиридиний-3-оксид
		гексафторфосфат
	ч	час(часы)
20	IPA/ <i>i</i> PrOH	изопропиловый спирт
	MeCN	ацетонитрил
	MeOH	метанол;
	MTBE	метил- <i>трет</i> -бутиловый эфир
	NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
25	NIS	<i>N</i> -йодсукцинимид
	NMP	<i>N</i> -метилпирролидин
	PdCl <sub>2</sub> (dppf)	[1,1'-бис(дифенилфосфинио)ферроцен]- дихлорпалладий(II)
	Pd(P(Cy) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	бис(трициклогексилфосфин)дихлорпалладий(II)
30	к. т.	комнатная температура
	SCX/SCX-2	хроматография с сильным катионообменником
	SEM-Cl	2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид
	SFC	сверхкритическая жидкостная хроматография
	T <sub>3</sub> P <sup>®</sup>	ангидрид пропанфосфоной кислоты

TBS/TBDMS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TBS-Cl	<i>трет</i> -бутилдиметилсилилхлорид
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
5 TGA	термогравиметрический анализ
THF	тетрагидрофуран
TMEDA	тетраметилэтилендиамин
Ксантфос	4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен
XRPD	порошковая рентгеновская дифракция

10

**Пример 1: (R)-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид**



- 15 TFA (2 мл, 26,0 ммоль) по каплям добавляли к (R)-*трет*-бутил-3-((5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилату (0,40 г, 0,52 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. перед концентрированием при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters
- 20 XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,1% карбоната аммония) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали досуха с получением (R)-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-
- 25 карбоксамид (22,0 мг, 11,7%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 22 °C) 1,41 - 1,52 (1H, m), 1,57 - 1,68 (2H, m), 1,85 - 1,94 (5H, m), 2,48 - 2,57 (2H, m), 2,68 - 2,76 (1H, m), 2,80 - 2,89 (3H, m), 2,97 - 3,03 (1H, m), 3,78 - 3,84 (2H, m), 7,04 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,29 (1H, s), амида и пиперидина NH не наблюдали. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 360.

Процедуры получения исходного вещества, (R)-*трет*-бутил-3-((5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата, описаны ниже.

5

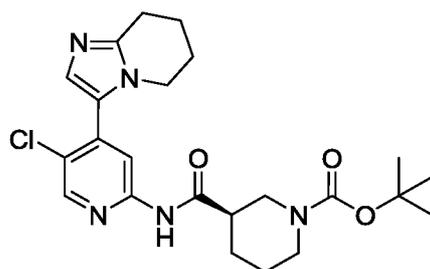
**Получение 3-(2,5-дихлорпиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина**



- 10 Карбонат цезия (3,24 г, 9,95 ммоль) добавляли к 3-бром-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридину (500 мг, 2,49 ммоль), (2,5-дихлорпиридин-4-ил)бороновой кислоте (3,34 г, 17,4 ммоль) Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (203 мг, 0,25 ммоль), диоксану (10 мл), и воде (1 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении досуха и повторно
- 15 растворяли в EtOAc (50 мл) перед последовательным промыванием водой (2 x 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-25% EtOAc в
- 20 петролейном эфире. Чистые фракции концентрировали досуха с получением 3-(2,5-дихлорпиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридина (500 мг, 75,0%) в виде коричневого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 268.

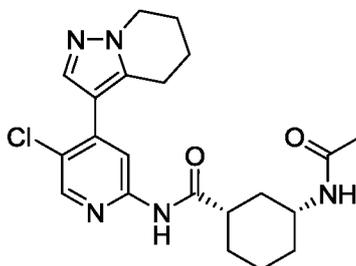
25

**Получение (R)-трет-бутил-3-((5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата**



3-(2,5-Дихлорпиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (460 мг, 1,72 ммоль) добавляли к (R)-*трет*-бутил-3-карбамоилпиперидин-1-карбоксилату (470 мг, 2,06 ммоль), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (198 мг, 0,17 ммоль), карбонату цезия (1,68 г, 5,15 ммоль), ксантофосу (199 мг, 0,34 ммоль) и диоксану (8 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь фильтровали, а полученный фильтрат очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (R)-*трет*-бутил-3-((5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (400 мг, 50,7%) в виде желтого масла. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 460.

15 **Пример 2: (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Ацетилхлорид (1,0 мл, 14,5 ммоль) по каплям добавляли к смеси (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (2,46 г, 6,59 ммоль) и пиридина (6,40 мл, 79,1 ммоль) в DCM (58,5 мл) при 0°C. Спустя 45 минут смесь промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия перед высушиванием над сульфатом натрия, фильтрованием и концентрированием при пониженном давлении. Полученное темно-янтарное масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% метанола в DCM. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-

а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (2,6 г, 93% выход за три стадии) в виде светло-бежевого пенообразного твердого вещества.

С помощью анализа (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-  
5 а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида в условиях аналитической SFC (см. ниже) определяли, что это вещество содержало 98% (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида ( $R_t = 1,42$  мин.) и 2% (1R, 3S)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида ( $R_t = 2,42$  мин.). Это вещество очищали в условиях препаративной SFC (колонка Chiralpak IA, 5 мкм, 30 мм в диаметре, 250 мм в длину, температура колонки 40°C, выходное давление 100 бар, скорость потока 120 мл/мин.), с элюированием 40% метанолом, содержащим 0,1% диметилэтиламина в CO<sub>2</sub>, для удаления энантиомера (1R, 3S). Фракции, содержащие продукт, для быстрее элюирующегося энантиомера концентрировали при пониженном давлении с получением 2,3 г янтарно-розового твердого вещества. Это твердое вещество повторно очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (пробке из него) с градиентом элюирования 0-10% MeOH в этилацетате с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (2,25 г) в виде белого пенообразного твердого вещества. Продукт обрабатывали 20 мл ацетонитрила и полученную смесь нагревали до условий дефлегмации перед тем, как оставить остывать до к. т. Добавляли дополнительное количество ацетонитрила (~5 мл) и процесс повторяли до полного растворения твердого вещества. Полученный блекло-желтый раствор охлаждали до к. т., при этом образовывался осадок. Спустя 1 ч. осадок фильтровали и промывали ацетонитрилом перед высушиванием под вакуумом при 65°C в течение 1 ч. Твердое вещество охлаждали до к. т. с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (1,76 г). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,97 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,38 (3H, m), 1,68 - 1,94 (9H, m), 1,96 - 2,07 (2H, m), 2,54 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,46 - 3,65 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,73 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,57 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 416.

Условия аналитической SFC

- Колонка: колонка Chiralpak IA
- Размеры колонки: 5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 100 мм в длину,
- Температура колонки: 40°C
- 5 Подвижная фаза А: CO<sub>2</sub> (100%)
- Подвижная фаза В: метанол, содержащий 0,1% диметилэтиламин
- Градиент: изократический, 40% подвижная фаза В
- Выходное давление: 100 бар
- Скорость потока: 5 мл/мин. в течение 5 мин.
- 10
- Время удержания: 1,42 мин.
- э. и. >98%
- Оптическое вращение
- 15
- Концентрация: 0,1 г/дл
- Лампа: натриевая
- Длина волны: 589 нм
- Температура: 25°C
- 20 Длина пути: 10 см
- Объем ячейки: 1 мл
- Растворитель: метанол
- [α] = +70,2
- 25 Кристаллы из примера 2 анализировали с помощью XRPD, и результаты сведены в представленной ниже таблице и показаны на фигуре 7. С помощью XRPD твердого вещества подтверждали, что твердое вещество содержит форму В из примера 2.

Основные пики формы В из примера 2 показаны в приведенной ниже таблице 1.

Пик	2θ	Интенсивность %
1	21,2	100,0 (vs)
2	27,4	88,7 (vs)
3	20,5	76,4 (vs)

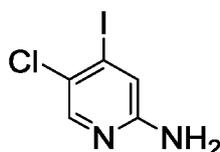
4	13,6	74,4 (vs)
5	21,6	58,1 (vs)
6	5,5	45,7 (vs)
7	26,7	43,8 (vs)
8	16,1	41,4 (vs)
9	6,8	37,0 (vs)
10	22,8	35,3 (vs)

В соответствии с настоящим изобретением предусматривается кристаллическая форма, форма В, которая характеризуется порошковой дифрактограммой с характерными пиками при приблизительных значениях  $2\text{-}\theta = 5,5, 6,8, 13,6, 16,1, 20,5, 21,2, 21,6, 22,8, 26,7, 27,4^\circ$ .

Кристаллы, полученные в примере 2 (формы В), анализировали с помощью методик термического анализа. Результаты DSC-анализа свидетельствовали, что форма В характеризовалась несколькими тепловыми явлениями, в том числе явлением с выделением тепла с точкой начала при  $150^\circ\text{C}$  и пиком при  $153^\circ\text{C}$ , после чего происходило плавление с точкой начала при  $201^\circ\text{C}$  и пиком при  $202^\circ\text{C}$ . Результаты TGA свидетельствовали, что в отношении формы В наблюдали потерю массы на приблизительно 4,5% при нагревании от  $22^\circ\text{C}$  до  $150^\circ\text{C}$ . Характерная термограмма DSC/TGA показана на фигуре 8.

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида, описаны ниже.

#### 20 Получение 5-хлор-4-йодпиридин-2-амина



Реакционную смесь разделили на 4 отдельных герметично закрытых сосуда для реакции под воздействием микроволнового излучения, причем каждый из них содержал 750 мг (2,95 ммоль) 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридина, 8,4 мл концентрированного водного раствора гидроксида аммония и 7,5 мл NMP. Каждый реакционный сосуд нагревали при 100°C в течение 17 ч. Объединенные партии затем разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 120 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением бледно-желтого масла. Масло загружали в колонку с 20 г SCX-2 и последовательно элюировали DCM, MeOH и 1% NH<sub>3</sub> в MeOH. Основные фракции концентрировали с обеспечением необходимого продукта в виде бесцветного твердого вещества (2,9 г, 99%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30°C) 6,21 (2H, s), 7,05 (1H, s), 7,93 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 255.

15 **Получение 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин**

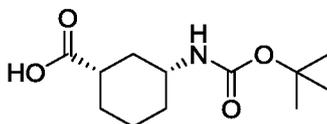


Карбонат цезия (13,4 г, 41,2 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) · CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,94 г, 1,2 ммоль) последовательно добавляли к дегазированной смеси 5-хлор-4-йодпиридин-2-амин (4,19 г, 16,5 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло-[1,5-а]пиридина (5,72 г, 23,1 ммоль), 1,4-диоксана (141 мл) и воды (23,5 мл). Полученную красную смесь нагревали до 95°C, и она становилась прозрачной. При интенсивном перемешивании образовывалось некоторое количество осадка, который постепенно в целом растворялся. Спустя 4 ч. добавляли еще 800 мг сложного эфира бороновой кислоты; спустя еще 40 мин. реакционную смесь охлаждали до к. т. и перемешивали при этих условиях в течение 18 ч. Затем смесь разбавляли этилацетатом, а слои разделяли. Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом

элюирования 0-10% метанола в этилацетате. Фракции, содержащие продукт, объединяли, концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток интенсивно перемешивали в 1:1 DCM : гексан в течение 20 минут. Затем смесь разбавляли гексаном и фильтровали с промыванием гексаном. Полученное твердое  
5 вещество высушивали под вакуумом с получением 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин (2,79 г, 68,1%) в виде светлых оранжево-бежевых игл.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 27 °C) 1,74 - 1,88 (2H, m), 1,96 - 2,06 (2H, m), 2,76 (2H, t), 4,12 (2H, t), 6,03 (2H, br. s), 6,43 (1H, s), 7,63 (1H, s), 7,94 (1H, s). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  249.

10

### Получение цис-3-(*трет*-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты

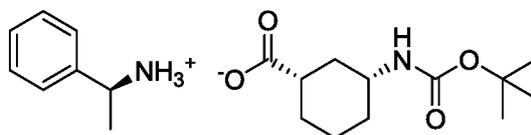


рацемическая смесь цис-изомеров

В 5-литровый неподвижный сосуд загружали цис-3-аминоциклогексанкарбоновую  
15 кислоту (100 г, 698 ммоль; приобретенную от TCI), воду (900 мл), 1,4-диоксан (900 мл) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (487 мл, 2793 ммоль). После перемешивания при к. т. в течение 5 мин. смесь охлаждали до 0°C. Затем порциями добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (168 г, 768 ммоль) к реакционной смеси, которой обеспечивали нагревание до к. т. после добавления последней порции. Затем реакционную смесь  
20 повторно охлаждали до 0°C и добавляли 2 М водный раствор HCl с доведением pH до 2. Наблюдали незначительное (<5°C) выделение тепла между добавлениями каждой 50 мл порции 2 М водного раствора HCl. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 500 мл), и объединенные органические слои промывали водой (400 мл) и высушивали над сульфатом натрия. Смесь фильтровали, а фильтрат  
25 концентрировали при пониженном давлении с получением, после высушивания в течение ночи, цис-3-(*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (170 г, 100%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 30 °C) 0,95 - 1,33 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,64 - 1,75 (2H, m), 1,79 (1H, d), 1,94 (1H, d), 2,22 (1H, tt), 3,13 - 3,26 (1H, m), 6,72 (1H, d), 12,01 (1H, s). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  266.

30

**Получение (S)-1-фенилэтанаминий-(1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата**

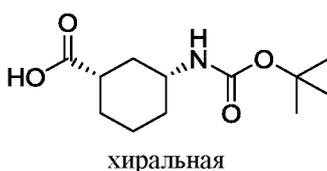


5

С помощью процедуры, схожей с описанной в WO2011/1106112, дис-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновую кислоту (49,9 г, 166 ммоль) добавляли в 1 л круглодонную колбу и растворяли в этаноле (400 мл). Смесь перемешивали при к. т. до полного растворения исходного вещества. Добавляли (S)-1-фенилэтанамин (23,6 мл, 183 ммоль); смесь перемешивали при к. т. до постепенного образования белого осадка. Затем реакционную смесь нагревали до 80°C до получения прозрачного раствора. Затем отключали нагреватель реакционной смеси и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. После перемешивания при к. т. в течение еще 16 ч., полученную смесь фильтровали с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество повторно растворяли в этаноле (150 мл) и нагревали до 80°C до получения прозрачного раствора. Затем отключали нагреватель реакционной смеси и обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. С помощью фильтрации получали белое твердое вещество (14,6 г), которое снова перекристаллизовывали из этанола (100 мл) с помощью той же процедуры с получением (S)-1-фенилэтанаминия (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата (12,5 г, 20,7%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 0,98 - 1,23 (4H, m), 1,26 (3H, d), 1,38 (9H, s), 1,66 - 1,84 (3H, m), 1,95 (1H, m), 2,21 (1H, m), 3,21 (1H, m), 4,00 (1H, q), 6,72 (1H, m), 7,16 - 7,23 (1H, m), 7,30 (2H, m), 7,34 - 7,4 (2H, m), NH<sub>3</sub><sup>+</sup> не наблюдали.

25

**Получение (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты**



(S)-1-Фенилэтанаминий-(1S,3R)-3-((*трет*-  
бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат (9,85 г, 27,0 ммоль) суспендировали  
в 250 мл EtOAc, и органический слой промывали 0,5 М HCl (2 x 125 мл). Собирали  
5 органический слой, и объединенные водные слои экстрагировали с помощью EtOAc  
(300 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 500 мл) и  
насыщенным водным раствором хлорида натрия (500 мл) перед высушиванием над  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтрованием и концентрированием при пониженном давлении. Полученное  
твердое вещество затем высушивали под вакуумом с получением (1S,3R)-3-((*трет*-  
10 бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (5,5 г, 84%) в виде белого  
твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 0,99 - 1,35 (4H, m), 1,38 (9H, s),  
1,68 - 1,85 (3H, m), 1,96 (1H, d), 2,23 (1H, tt), 3,15 - 3,30 (1H, m, частично перекрыт  
пиком от воды), 6,72 (1H, d), 12,01 (1H, s).

#### 15 Репрезентативное определение энантиомерной чистоты

НАТУ (0,413 г, 1,09 ммоль) добавляли к раствору (4-метоксифенил)метанамина  
(0,142 мл, 1,09 ммоль), (1S,3R)-3-((*трет*-  
бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (0,240 г, 0,99 ммоль), DIPEA  
(0,345 мл, 1,97 ммоль) и DMF (1,980 мл). Ярко-желтый раствор превращался в смесь за  
20 30 мин., а затем его разбавляли этилацетатом и последовательно промывали водой,  
насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным водным  
раствором хлорида натрия. Затем органические слои высушивали над сульфатом  
натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный  
остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с  
25 элюированием изократическим 5% метанолом в DCM, с получением *трет*-бутил-  
((1R,3S)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,30 г, 84%) в виде  
белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,97 - 1,14 (1H, m), 1,15  
- 1,32 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,56 - 1,84 (4H, m), 2,12 - 2,29 (1H, m), 3,14 - 3,28 (1H, m),  
3,73 (3H, s), 4,17 (2H, br. d), 6,70 - 6,77 (1H, m), 6,87 (2H, d), 7,14 (2H, d), 8,16 (1H, t).  
30 *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 363.

Полученные таким образом образцы затем анализировали в условиях аналитической  
SFC следующим образом.

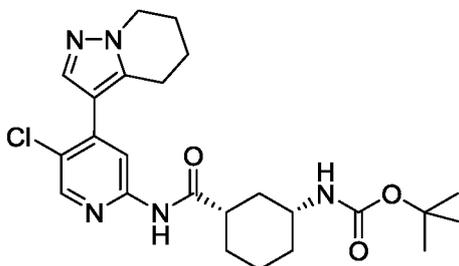
Колонка: колонка Chiralpak OD,  
Размеры колонки: 5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 250 мм в длину,  
Температура колонки: 40°C  
Подвижная фаза А: CO<sub>2</sub> (100%)  
5 Подвижная фаза В: этанол  
Градиент: изократический, 15% подвижная фаза В  
Выходное давление: 100 бар  
Скорость потока: 2,8 мл/мин. в течение 5 мин.

10 Время удержания (с):

3,33 мин., *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)циклогексил)карбамат  
5,21 мин., *трет*-бутил-((1S,3R)-3-((4-метоксибензил)карбамоил)циклогексил)карбамат

15 **Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

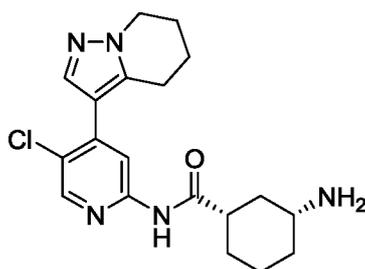
(также известного как пример 31а)



1-Хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (1,12 мл, 8,44 ммоль) добавляли к раствору  
20 (1S,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (2,01 г,  
8,24 ммоль) в DCM (50 мл) при 0°C. Реакционную смесь поддерживали при этих  
условиях в течение 100 минут. В течение этого времени 5-хлор-4-(4,5,6,7-  
тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин (1,64 г, 6,59 ммоль), пиридин  
(2,1 мл, 26,4 ммоль) и DCM (20 мл) объединяли в отдельной колбе. Полученную смесь  
25 аккуратно нагревали (~40°C) до растворения всех твердых веществ. Полученный  
раствор затем охлаждали до 0°C, после чего образовывалась однородная светло-желтая  
смесь. Эту смесь быстро добавляли через канюлю в предварительно приготовленный  
раствор (1S,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты и  
1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амина с получением в результате более темного

желтого раствора. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение ночи, а затем выпаривали досуха. Затем серую смесь забирали на следующую стадию без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 474.

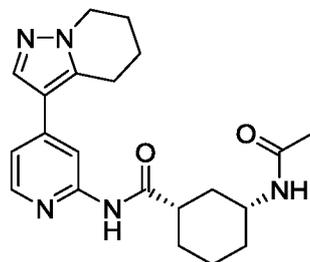
5 **Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида дигидрохлорида**  
(также известного как пример 31b)



10 Соляную кислоту в диоксане (4 M; 10 мл, 40 ммоль) добавляли к смеси неочищенного *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (3,12 г, 6,59 ммоль) в DCM (5 мл) и метаноле (5 мл) при 0°C. Смесь превращалась в янтарный раствор. Спустя 1 ч. янтарный раствор концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток  
15 высушивали под вакуумом с получением бежево-серого пенообразного твердого вещества. Это вещество забирали на следующую стадию без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 374.

**Пример 3: (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**

20



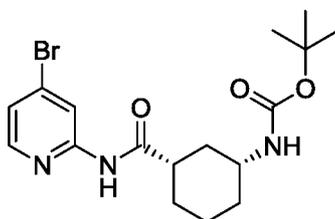
Уксусный ангидрид (0,016 мл, 0,17 ммоль) добавляли к (1S,3R)-3-амино-N-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамиду  
25 (47 мг, 0,14 ммоль) и триэтиламину (0,023 мл, 0,17 ммоль) в DCM (1 мл) при 21°C в

атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при этих условиях в течение 60 ч. Реакционную смесь загружали непосредственно на диоксид кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 1-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (43 мг, 81%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,07 - 1,23 (1H, m), 1,37 - 1,53 (3H, m), 1,87 - 2,03 (8H, m), 2,03 - 2,11 (2H, m), 2,25 (1H, d), 2,39 - 2,51 (1H, m), 3,06 (2H, t), 3,88 (1H, dtq), 4,20 (2H, t), 5,40 (1H, d), 7,10 (1H, dd), 7,80 (1H, s), 8,17 (1H, dd), 8,32 (1H, s), 8,35 (1H, s).  
масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 382.

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

15

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((4-бромпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



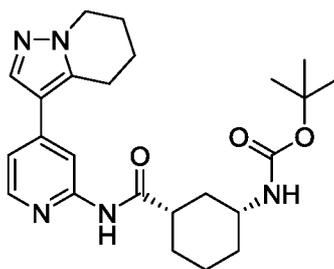
20

1-Хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,574 мл, 4,33 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (1,01 г, 4,16 ммоль; полученной согласно примеру 2) в DCM (40 мл) при 0°C. Спустя 1,5 ч. через канюлю добавляли смесь 4-бромпиридин-2-амина (0,6 г, 3,47 ммоль) и пиридина (1,12 мл, 13,9 ммоль) в DCM (33,0 мл). Обеспечивали нагревание полученной желтой смеси до к. т. и перемешивали при этих условиях в течение 72 ч. Теперь уже белую смесь фильтровали, промывали холодным промывочным раствором DCM, а белый осадок высушивали под вакуумом при 70°C в течение 30 мин. с получением *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((4-бромпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,38 г, 100%) со степенью чистоты 95% в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц,

30

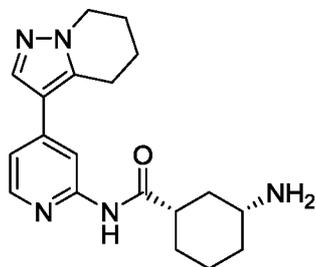
DMSO- $d_6$ , 27 °C) 0,99 - 1,35 (4H, m) 1,38 (9H, s) 1,68 - 1,80 (3H, m) 1,88 (1H, d) 2,53 - 2,64 (1H, m) 3,15 - 3,35 (1H, m) 6,76 (1H, d) 7,34 (1H, dd) 8,21 (1H, d) 8,33 (1H, d) 10,63 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 398.

5 **Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



- 10 Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (9,88 мг, 0,01 ммоль) добавляли одной порцией к дегазированной смеси *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-бромпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (100 мг, 0,25 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (93 мг, 0,38 ммоль), фосфата калия (160 мг, 0,75 ммоль), 1,4-диоксана (2 мл) и воды (0,2 мл) при 21°C в
- 15 атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (10 мл) и последовательно промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> (10 мл). Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 10 мл), и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта.
- 20 Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования от 20 до 80% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (70,0 мг, 63,4%) в виде белого порошка. <sup>1</sup>H ЯМР
- 25 (400 МГц, DMSO- $d_6$ , 30°C) 1,12 (1H, d), 1,21 - 1,33 (3H, m), 1,39 (9H, s), 1,76 (3H, s), 1,82 - 1,95 (3H, m), 2,00 (2H, d), 2,59 (1H, s), 2,97 (2H, t), 3,89 (1H, s), 4,12 (2H, t), 6,75 (1H, s), 7,19 (1H, dd), 7,85 (1H, s), 8,22 (2H, d), 10,32 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 440.

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**

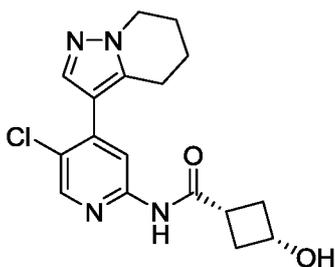


5

НCl в диоксане (4 M; 0,199 мл, 0,80 ммоль) по каплям добавляли к *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (70 мг, 0,16 ммоль) в DCM (2 мл) при 21°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 21°C в течение 16 ч. Добавляли MeOH (1 мл) и смесь очищали непосредственно с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали с помощью 1 M NH<sub>3</sub> в MeOH, а чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-амино-N-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (47 мг, 87%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30°C) 0,95 - 1,08 (1H, m), 1,2 - 1,4 (3H, m), 1,76 - 1,91 (5H, m), 1,99 (3H, dt), 2,44 (1H, ddd), 2,61 (1H, tt), 2,95 (2H, t), 3,25 (1H, s), 4,07 (2H, t), 7,11 (1H, dd), 7,74 (1H, s), 8,07 - 8,16 (2H, m), пик NH<sub>2</sub> не наблюдали. *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 340.

20

**Пример 4: цис-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамид**



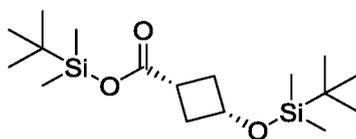
25

HCl в диоксане (4 M; 0,388 мл, 1,55 ммоль) добавляли к *цис*-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамиду (143 мг, 0,31 ммоль) в DCM (3 мл) при 21°C в атмосфере азота. Полученную в результате суспензию перемешивали при 21°C в течение 30 минут. Добавляли MeOH (1 мл) и смесь перемешивали при 21°C в течение 16 ч. Смесь концентрировали, а затем разбавляли EtOAc (25 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 50-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *цис*-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамид (24,0 мг, 22,3%) в виде бледно-желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,88 - 1,94 (2H, m), 2,05 - 2,15 (3H, m), 2,2 - 2,31 (2H, m), 2,62 - 2,73 (3H, m), 2,93 (2H, t), 4,18 - 4,31 (3H, m), 7,81 (1H, s), 7,88 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 347.

Процедуры получения исходного вещества, *цис*-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид, описаны ниже.

**Получение *цис*-*трет*-бутилдиметилсилил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоксилата**

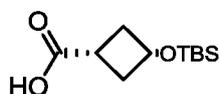
25



*Цис*-3-гидроксициклобутанкарбоновую кислоту (300 мг, 2,58 ммоль) растворяли в DCM (17,2 мл). Последовательно добавляли *трет*-бутилхлордиметилсилан (818 мг, 5,43 ммоль) и 1H-имидазол (369 мг, 5,43 ммоль) и раствор помещали в атмосферу азота. Обеспечивали перемешивание реакционной смеси в течение 16 ч. при к. т. Смесь

разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали 1 н. водным раствором HCl (30 мл), водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (40 мл) перед высушиванием над сульфатом магния, фильтрованием и концентрированием при пониженном давлении с получением *цис-трет*-бутилдиметилсилил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоксилата (802 мг, 90%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 0,03 (6H, s), 0,26 (6H, s), 0,88 (9H, s), 0,94 (9H, d), 2,11 - 2,21 (2H, m), 2,43 - 2,63 (3H, m), 4,07 - 4,17 (1H, m).

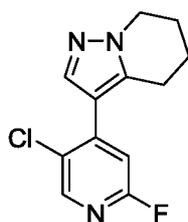
10 **Получение** **цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоновой кислоты**



Карбонат калия (644 мг, 4,66 ммоль) добавляли к раствору *цис-трет*-бутилдиметилсилил-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоксилата (803 мг, 2,33 ммоль) в THF (15 мл) и воде (3 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и промывали EtOAc. Водный слой подкисляли с помощью 0,1 н. водной HCl и экстрагировали с помощью EtOAc (x2). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который использовали без очистки на следующей стадии. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 2,09 - 2,29 (2H, m), 2,36 - 2,66 (3H, m), 3,97 - 4,23 (1H, m), CO<sub>2</sub>H не наблюдали.

25

**Получение** **3-(5-хлор-2-фторпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**

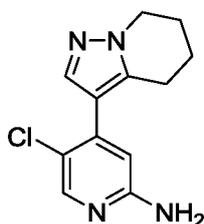


3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-  
а]пиридин (500 мг, 2,02 ммоль), 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридин (432 мг, 1,68 ммоль),  
предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (132 мг, 0,17 ммоль) и фосфат  
калия (1069 мг, 5,03 ммоль) суспендировали в диоксане (5 мл) и воде (0,50 мл).  
5 Реакционную смесь дегазировали путем барботирования азота через реакционную  
смесь в течение 5 минут перед нагреванием до 90°C. Реакционную смесь  
поддерживали при этих условиях в течение 20 ч., а затем разбавляли водой (20 мл) и  
EtOAc (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x  
10 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором  
хлорида натрия (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при  
пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью  
флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования от 20 до 80%  
EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 3-(5-хлор-2-  
15 фторпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (440 мг, 104%) в виде  
кремowego кристаллического твердого вещества. Это вещество забирали на  
следующую стадию без дополнительной очистки.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,87 - 1,96 (2H, m), 2,08 - 2,16 (2H, m), 2,83 (2H, t), 4,23  
(2H, t), 6,82 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,23 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 252.

20

**Получение 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амина**



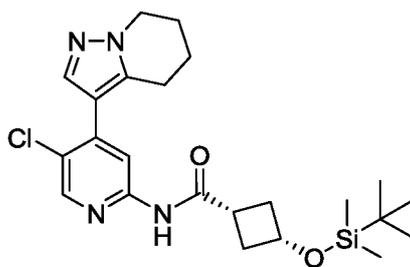
25

3-(5-Хлор-2-фторпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин (440 мг,  
1,49 ммоль) и гидроксид аммония (2,0 мл, 51 ммоль) объединяли и герметизировали в  
пробирке для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали до 150°C в  
течение 2 ч. в реакторе для микроволновой обработки и охлаждали до к. т.  
30 Реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли и

водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 25 мл). Органические слои объединяли и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием 50% EtOAc в гептане, а затем 10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин (80 мг, 22%) в виде белого твердого вещества, уже охарактеризованного (см. пример 3, промежуточные соединения).

10

**Получение цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида**



15

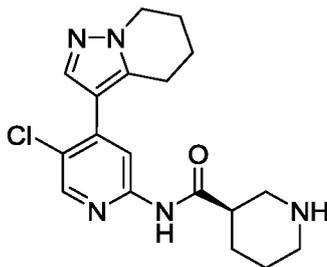
*N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,167 мл, 0,94 ммоль) добавляли к цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоновой кислоте (79 мг, 0,34 ммоль) и 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуорония гексафторфосфату(V) (179 мг, 0,47 ммоль) в DMF (1 мл) при 21°C в атмосфере азота.

Полученный раствор перемешивали при 21°C в течение 10 минут. Добавляли раствор 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин (78 мг, 0,31 ммоль) в DMF (1 мл) и полученную смесь перемешивали при 21°C в течение 16 ч. Перемешивание продолжали в течение 72 ч. и добавляли дополнительное количество цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоновой кислоты (79 мг, 0,34 ммоль), 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизуорония гексафторфосфата(V) (179 мг, 0,47 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,167 мл, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч. перед добавлением EtOAc (20 мл) и насыщенного водного раствора гидрокарбоната натрия (20 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (20 мл) и насыщенным

водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный остаток забирали непосредственно на следующую стадию, а выделение считали количественно определяемым. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 461.

5

**Пример 5: (R)-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид**



10 TFA (1 мл, 13 ммоль) добавляли к (R)-*трет*-бутил 3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилату (90 мг, 0,20 ммоль) в DCM (2 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной

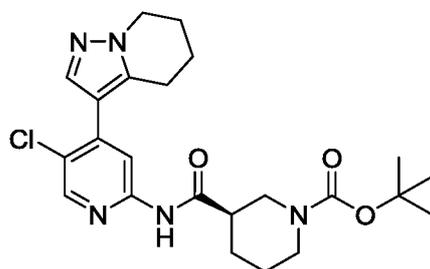
15 HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,05% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали досуха с получением (R)-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамид

20 (18,0 мг, 25,6%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 23 °C) 1,30 - 1,47 (1H, m), 1,52 - 1,62 (2H, m), 1,76 - 1,90 (3H, m), 1,97 - 2,07 (2H, m), 2,52 - 2,62 (2H, m), 2,69 (1H, t), 2,75 - 2,87 (3H, m), 2,91 - 3,01 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,77 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,37 (1H, s), 10,84 (1H, s), NH пиперидина не наблюдали. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 360.

25

Процедуры получения исходного вещества, (R)-*трет*-бутил-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата, описаны ниже.

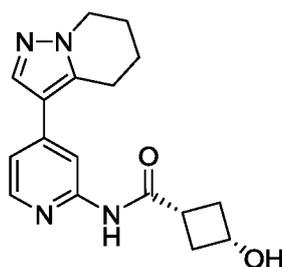
**Получение трет-бутил-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата**



5

Пиридин (0,10 мл, 1,3 ммоль) добавляли к 1-(*tert*-бутоксикарбонил)пиперидин-3-карбоновой кислоте (74 мг, 0,32 ммоль) и 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амину (0,050 мл, 0,64 ммоль) в DCM (2 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 20 минут. Затем к смеси добавляли 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин (80 мг, 0,32 ммоль; 10 полученный согласно примеру 4). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и разбавляли DCM (100 мл) перед последовательным промыванием 0,1 М HCl (2 x 25 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (25 мл) и насыщенным водным 15 раствором хлорида натрия (2 x 25 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC (петролейный эфир: EtOAc = 10:1) с получением *tert*-бутил-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)пиперидин-1-карбоксилата (100 мг, 67,6%) в виде желтого 20 твердого вещества. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 460.

**Пример 6: цис-3-гидрокси-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид**

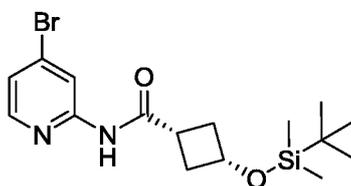


25

НCl в диоксане (4 М; 0,388 мл, 1,55 ммоль) добавляли к цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамиду (132 мг, 0,31 ммоль) в DCM (3 мл) и MeOH (1 мл) при 21°C в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 21°C в течение 3 ч. перед концентрированием смеси при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли EtOAc (25 мл) и насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл). Затем разделяли слои и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (25 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученное неочищенное твердое вещество растирали в порошок с Et<sub>2</sub>O и высушивали под вакуумом с получением цис-3-гидрокси-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид (35,0 мг, 36,1%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,89 - 2,01 (2H, m), 2,08 (3H, ddd), 2,28 (2H, ddd), 2,67 (3H, tq), 3,08 (2H, t), 4,23 (3H, dt), 7,10 (1H, dd), 7,81 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,19 (1H, dd), 8,33 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 313.

Процедуры получения исходного вещества, цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид, описаны ниже.

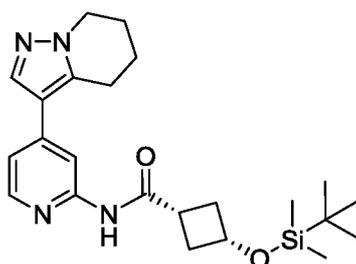
**Получение цис-*N*-(4-бромпиридин-2-ил)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоксамид**



*N*-Этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,461 мл, 2,60 ммоль) добавляли к цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоновой кислоте (220 мг, 0,95 ммоль; полученной согласно примеру 4) и 2-(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфату(V) (494 мг, 1,30 ммоль) в DMF (3 мл) при 21°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 21°C в течение

10 минут перед добавлением 4-бромпиридин-2-амин (150 мг, 0,87 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 21°C в течение 16 ч. Перемешивание продолжали в течение 72 ч. и добавляли дополнительное количество цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоновой кислоты (79 мг, 0,34 ммоль), 2-(3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-*b*]пиридин-3-ил)-1,1,3,3-тетраметилизоурония гексафторфосфат(V) (179 мг, 0,47 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амин (0,167 мл, 0,94 ммоль). Смесь перемешивали в течение дополнительных 24 ч., а затем добавляли EtOAc (25 мл) и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (25 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (2 x 25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x 25 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением цис-*N*-(4-бромпиридин-2-ил)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоксамид (96 мг, 29%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,11 - 1,18 (1H, m), 2,23 - 2,31 (2H, m), 2,54 - 2,58 (2H, m), 4,15 - 4,26 (1H, m), 7,18 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 8,06 (1H, dd), 8,49 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 385 (изотоп <sup>79</sup>Br), 387 (изотоп <sup>81</sup>Br).

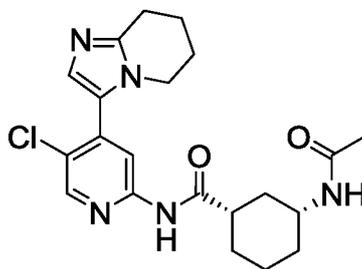
20 **Получение** **цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид**



25 Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (19,40 мг, 0,02 ммоль) добавляли к дегазированной смеси цис-*N*-(4-бромпиридин-2-ил)-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоксамид (95 мг, 0,25 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридина (73,4 мг, 0,30 ммоль) и фосфата калия (157 мг, 0,74 ммоль) в диоксане (2 мл) и воде

(0,2 мл) при 21°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (25 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (10 мл), водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой 5 высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 30-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2- 10 ил)циклобутанкарбоксамид (60,0 мг, 57,1%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 0,05 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,9 - 2,01 (2H, m), 2,02 - 2,12 (2H, m), 2,25 - 2,33 (2H, m), 2,5 - 2,62 (3H, m), 3,08 (2H, t), 4,21 (3H, t), 7,09 (1H, dd), 7,76 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,18 (1H, dd), 8,33 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 427.

15 **Пример 7: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



20 (1S,3R)-3-Ацетамидо-*N*-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,20 г, 0,53 ммоль), 5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин (47 мг, 0,38 ммоль), карбонат цезия (0,14 г, 0,42 ммоль), триэтиламин (0,11 мл, 0,76 ммоль), трифенилфосфин (0,02 г, 0,06 ммоль) и диацетоксипалладий (6,85 мг, 0,0300 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и герметизировали в пробирке для микроволновой обработки. 25 Реакционную смесь нагревали до 100°C в течение 16 ч. в реакторе для микроволновой обработки, а затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH и чистые фракции выпаривали досуха.

Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 50 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие  
5 необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,069 г, 44%) в виде желтой камеди. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30°C) 0,95 - 1,16 (1H, m), 1,19 - 1,39 (3H, m), 1,78 (3H, s), 1,83 - 1,97 (2H, m), 2,55 - 2,68 (1H, m), 2,84 (2H, s), 3,18 (2H, dd), 3,31 (3H, s), 3,57 (1H, dt), 3,83 (2H, s), 4,08 (1H, q), 7,13 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,47 (1H, s), 10,70 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 417 (<sup>13</sup>C, вторичный пик изотопа <sup>35</sup>Cl).

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

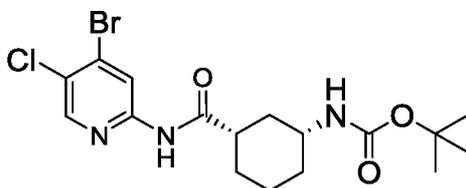
15

#### Получение 4-бром-3-хлорпиридин-2-амина



20 *N*-Хлор-сукцинимид (3,70 г, 27,7 ммоль), растворенный в DMF (20 мл), по каплям добавляли к 4-бромпиридин-2-амину (4,40 г, 25,4 ммоль) в DMF (50 мл) при -78°C на протяжении периода 30 минут в атмосфере азота. Обеспечивали нагревание полученной суспензии до к. т. После перемешивания при этих условиях в течение 24 ч. реакционную смесь разбавляли Et<sub>2</sub>O (50 мл) и последовательно промывали 1 М  
25 водным NaOH (2 x 50 мл), водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-25% EtOAc в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением  
30 4-бром-5-хлорпиридин-2-амина (2,30 г, 43,7%) в виде кремового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 6,35 (2H, s), 6,82 (1H, s), 8,01 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 209 (изотопы <sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br и <sup>37</sup>Cl <sup>79</sup>Br).

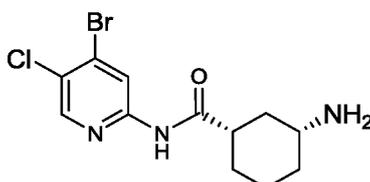
**Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



5

Раствор (1S,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (1,50 г, 6,15 ммоль; полученной согласно примеру 2), растворенной в DCM (20 мл) при 0°C, обрабатывали 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амином (0,976 мл, 7,38 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. перед последовательным добавлением 4-бром-5-хлорпиридин-2-амина (1,02 г, 4,92 ммоль) и пиридина (0,594 мл, 7,38 ммоль). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и последовательно промывали водой (2 x 25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением метанола с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (2,34 г, 110%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,12 (1H, dd), 1,22 - 1,32 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,72 (3H, dd), 1,83 - 1,94 (2H, m), 2,11 (1H, dt), 8,48 (1H, s), 8,50 (1H, s), 10,77 (1H, s), один протон не наблюдали. *масса/заряд*: ES- [M-H]- 430.

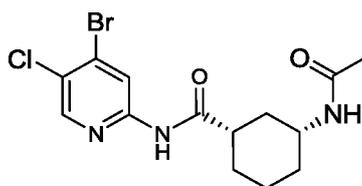
25 **Получение (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида**



5 HCl в диоксане (4 М; 5,89 мл, 23,6 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (1,20 г, 2,77 ммоль) в MeOH (7,01 мл) с доступом воздуха. Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь выпаривали с получением (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида дигидрохлорида в виде белого твердого вещества. Его использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 332 (изотоп <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br), 334 (изотопы <sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br и <sup>37</sup>Cl <sup>79</sup>Br).

10

**Получение (1S,3R)-3-ацетиамидо-*N*-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**

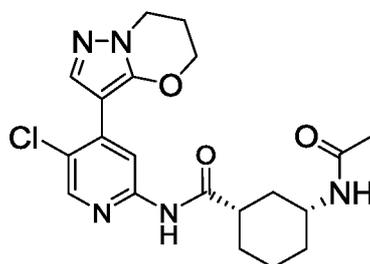


15

Уксусный ангидрид (0,259 мл, 2,74 ммоль) по каплям добавляли к (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамиду (0,760 г, 2,28 ммоль), 4-диметиламинопиридину (0,014 г, 0,11 ммоль) и триэтиламину (0,987 мл, 7,08 ммоль) в DCM (8,44 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение ночи перед гашением насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (50 мл) и экстрагированием с помощью DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-*N*-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,96 г, 95%) в виде белого твердого вещества. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,23 - 1,41 (4H, m), 1,67 - 1,85 (4H, m), 2,39 (3H, tt), 2,75 - 2,92 (1H, m), 3,53 (1H, dtd), 7,59 - 7,83 (1H, m), 8,50 (2H, dd), 10,80 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 374 (изотоп <sup>35</sup>Cl <sup>79</sup>Br), 376 (изотопы <sup>35</sup>Cl <sup>81</sup>Br и <sup>37</sup>Cl <sup>79</sup>Br).

30

**Пример 8: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



5

(1S,3R)-3-Ацетамидо-N-(4-бром-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид

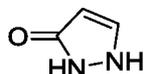
(0,100 г, 0,27 ммоль; полученный согласно примеру 7) добавляли одной порцией к дегазированной смеси 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазина (0,067 г, 0,27 ммоль), предварительного катализатора XPhos 2-го поколения (0,021 г, 0,03 ммоль), фосфата калия (0,170 г, 0,80 ммоль), 1,4-диоксана (2,270 мл) и воды (0,454 мл) при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., а затем выпаривали досуха перед очисткой с помощью ионообменной хроматографии с применением картриджа SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH и чистые фракции выпаривали досуха с получением неочищенного (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид в виде желтой камеди. Практически чистый продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,017 г, 16%) в виде белой камеди. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C) 1,21 - 1,32 (1H, m), 1,4 - 1,53 (3H, m), 1,95 (1H, s), 1,96 (3H, s), 2,06 (1H, d), 2,39 - 2,48 (2H, m), 2,7 - 2,85 (3H, m), 3,74 (1H, dt), 4,34 (2H, t), 4,53 - 4,68 (2H, m), 7,93 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,48 (1H, d), 8,58 (1H, s), 10,62 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 418 (<sup>12</sup>C, изотоп <sup>35</sup>Cl), 419 (<sup>13</sup>C, вторичный пик изотопа <sup>35</sup>Cl).

25

Процедуры получения исходного вещества, 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина, описаны ниже.

### Получение 1,2-дигидропиразол-3-она

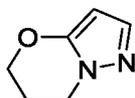
5



К раствору метилпроп-2-иноата (150 г, 1785,7 ммоль) в MeOH (1500 мл) по каплям добавляли гидрат гидразина (89,2 г, 1784,0 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (400 мл), а затем метанол удаляли под вакуумом. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 500 мл), и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением 1,2-дигидропиразол-3-она (99,5 г, 66%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 85.

15

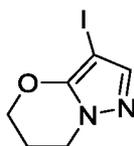
### Получение 6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина



К раствору 1,2-дигидропиразол-3-она (99,5 г, 1184 ммоль) в DMF (4000 мл) добавляли K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (560,0 г, 4057 ммоль) и смесь нагревали при 130°C в течение 1 ч. Затем добавляли 1,3-дибромпропан (143,4 мл, 1421 ммоль) и смесь перемешивали при 130°C в течение 2 ч., а затем концентрировали. Полученный остаток разделяли между DCM (2000 мл) и водой (2000 мл). Органический слой отделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (3 x 1000 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали с получением 6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина (83,0 г, 56,8%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 2,18 - 2,11 (2H, m), 4,13 - 4,05 (2H, m), 4,19 - 4,16 (2H, m), 5,37 - 5,37 (1H, m), 7,21 - 7,20 (1H, m).

25

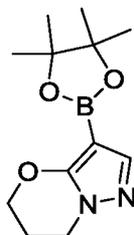
30 Получение 3-йод-6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-*b*][1,3]оксазина



К раствору 6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазина (83,0 г, 669,3 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN (1500 мл) добавляли *N*-йодсукцинимид (155,0 г, 688,8 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. перед ее медленным вливанием в интенсивно перемешиваемую воду (1000 мл). Добавляли насыщенный водный раствор тиосульфата натрия (500 мл) и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 800 мл). Объединенные органические слои промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : EtOAc = 1 : 1) с получением 3-йод-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазина (105,0 г, 62,2%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 2,19 - 2,12 (2H, m), 4,10 - 3,98 (2H, m), 4,34 - 4,31 (2H, m), 7,28 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 251.

15

**Получение 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазина**



К раствору 3-йод-6,7-дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазина (105 г, 420 ммоль) в THF (1000 мл) добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (126 мл, 630 ммоль). Смесь охлаждали до 5°C. Затем добавляли комплекс хлорида изопропилмагния и хлорида лития (410 мл, 420 ммоль) и смесь перемешивали при 5°C в течение 3 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления MeOH (500 мл), а затем концентрировали. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью изократического 50% этилацетата в петролейном эфире, с получением бледно-желтого масла. С помощью кристаллизации из гептана (100 мл) получали 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-

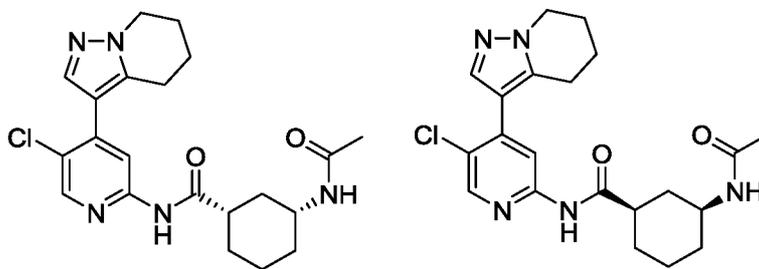
25

дигидро-5H-пиразоло[5,1-b][1,3]оксазина (38,6 г, 36,7%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ , 30 °C) 1,21 (12H, s), 2,15 - 2,12 (2H, m), 4,06 - 4,03 (2H, m), 4,31 - 4,29 (2H, m), 7,32 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 251.

5 **Пример 9: (1R,3S)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**

и

10 **(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (пример 2)**



Пример 2

Пример 9

15 Ацетилхлорид (0,280 мл, 3,93 ммоль) добавляли к раствору цис-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,639 г, 1,71 ммоль; неизвестное соотношение энантиомеров, полученных согласно примеру 2 из 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амина и цис-3-(*трет*-  
20 бутоксикарбониламино)циклогексанкарбоновой кислоты, неизвестное соотношение энантиомеров) в DCM (14,1 мл) и пиридина (2,77 мл, 34,2 ммоль) при 0°C. Спустя 30 мин. светло-желтую реакционную смесь вливали в DCM и насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия,  
25 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-20% метанола в EtOAc. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением практически чистого продукта в виде белого твердого вещества. Это вещество дополнительно очищали с

помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18, 5 мкм, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с элюированием с помощью 60-80% метанола в воде (содержащего 0,2% гидроксид аммония при pH 10) в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, концентрировали досуха при пониженном давлении с  
5 получением *цис-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид*, неизвестное соотношение энантиомеров, в виде белого твердого вещества (403 мг).

Это вещество переносили в круглодонную колбу с применением DCM и  
10 концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Твердое вещество поглощали в примерно 10 мл MeCN и нагревали до условий дефлегмации. Раствор охлаждали, при этом быстро начиналось образование осадка. Спустя 10 мин. смесь помещали в холодильник. Спустя 2 ч. смесь нагревали до к. т. и интенсивно перемешивали в течение ночи. Затем белую смесь фильтровали,  
15 промывали сначала MeCN, а затем гексаном. Полученный осадок высушивали под вакуумом при 60°C в течение 30 мин. с получением 159 мг кристаллического твердого вещества (хлопьев).

По результатам анализа этого твердого вещества при условиях аналитической SFC (см.  
20 условия в примере 2) было определено, что оно составляет 60,5% э. и. (основной компонент = пример 2). Часть этого вещества (112 мг) очищали при условиях препаративной SFC (колонка Chiralpak IA, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, температура колонки 40°C, выходное давление 100 бар, скорость потока 75 мл/мин), с элюированием с помощью 40% метанола, содержащего 0,1% диметилэтиламина в CO<sub>2</sub>,  
25 с получением *(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид* (70 мг, 67%, пример 2) в виде белого пенообразного твердого вещества и *(1R,3S)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид* (13,2 мг, 11,8%, пример 9) в виде белого пенообразного твердого вещества.

30

*(1R,3S)-3-Ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид*:

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ , 27 °C) 0,99 - 1,17 (1H, m), 1,19 - 1,37 (3H, m), 1,70 - 1,90 (9H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,54 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,46 - 3,68 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,73 (1H, d), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,57 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 416.

5

Условия аналитической SFC

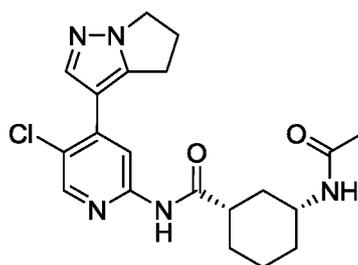
Колонка:	колонка Chiralpak IA
Размеры колонки:	5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 100 мм в длину,
10 Температура колонки:	40°C
Подвижная фаза А:	CO <sub>2</sub> (100%)
Подвижная фаза В:	метанол, содержащий 0,1% диметилэтиламин
Градиент:	изократический, 40% подвижная фаза В
Выходное давление:	100 бар
15 Скорость потока:	5 мл/мин. в течение 5 мин.
Время удержания:	2,42 мин.
э. и.	>98%

20 Оптическое вращение

Концентрация:	0,1 г/дл
Лампа:	натриевая
Длина волны:	589 нм
25 Температура:	25°C
Длина пути:	10 см
Объем ячейки:	1 мл
Растворитель:	DCM
[ $\alpha$ ] =	-57,1

30

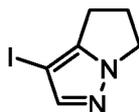
**Пример 10: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



(1S,3R)-3-Амино-*N*-(5-хлор-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,093 г, 0,26 ммоль) в DCM (2 мл) обрабатывали триэтиламино (0,079 мл, 0,57 ммоль) с последующим добавлением уксусного ангидрида (0,029 мл, 0,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 0,5 ч, а затем промывали водой. Органический слой очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-ацетида-*N*-(5-хлор-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,075 г, 72%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °С) 1,09 - 1,22 (1H, m), 1,38 - 1,58 (2H, m), 1,88 - 2,03 (6H, m), 2,26 (1H, d), 2,43 - 2,56 (1H, m), 2,69 (2H, p), 3,14 - 3,21 (2H, m), 3,49 (1H, s), 3,87 (1H, dt), 4,21 (2H, t), 5,59 (1H, d), 8,14 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,43 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 402.

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида, описаны ниже.

### Получение 3-йод-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола

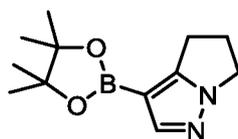


5,6-Дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-карбоновую кислоту (0,75 г, 4,93 ммоль), растворенную в DMF (4 мл), обрабатывали *N*-йодсукцинимидом (1,331 г, 5,92 ммоль) и бикарбонатом натрия (0,497 г, 5,92 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при к. т. в

течение 15 часов. Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение дополнительных 16 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (50 мл) и промывали водой (2 x 50 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, а неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 3-йод-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (0,88 г, 76%) в виде бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 2,53 - 2,6 (2H, m), 2,69 - 2,79 (2H, m), 4,04 - 4,19 (2H, m), 7,46 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 235.

10

**Получение 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола**



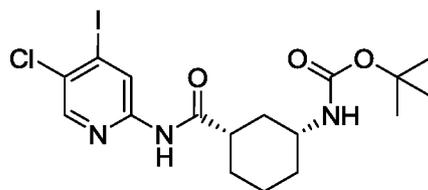
15

3-Йод-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (0,800 г, 3,42 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,954 г, 5,13 ммоль) растворяли в THF (8 мл) при 4°C, а затем покапельно обрабатывали комплексом хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 М; 2,63 мл, 3,42 ммоль). Смесь перемешивали при 4°C в течение 2 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (0,67 г, 84%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,29 (12H, s), 2,60 (2H, p), 2,91 - 3,02 (2H, m), 4,05 - 4,19 (2H, m), 7,77 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 235.

25

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

30



1-Хлор-*N,N*,2-триметилпропениламин (1,149 мл, 8,68 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1*S*,3*R*)-3-((*трет*-

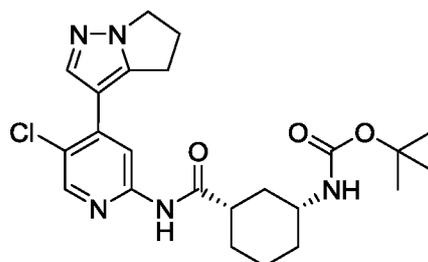
5 бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (1,41 г, 5,79 ммоль; полученной согласно примеру 2) в DCM (25 мл) охлаждали на ледяной бане в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Добавляли 5-хлор-4-йодпиридин-2-амин (1,47 г, 5,79 ммоль; полученный согласно примеру 2) и пиридин (0,702 мл, 8,68 ммоль) и полученную

10 смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl (50 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (3 x 75 мл), и объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное бледно-желтое твердое

15 вещество суспендировали с Et<sub>2</sub>O (10 мл) и фильтровали с получением *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,79 г, 3,73 ммоль, 64,4%) в виде твердого вещества кремового цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,04 - 1,18 (1H, m), 1,24 - 1,41 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,92 (2H, dq), 2,00 (1H, d), 2,28 (1H, d), 2,31 - 2,41 (1H, m), 3,27 - 3,62 (2H, m), 4,44 (1H, s), 7,80 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,81 (1H, s). *масса/заряд*: ES- [M-H]- 478.

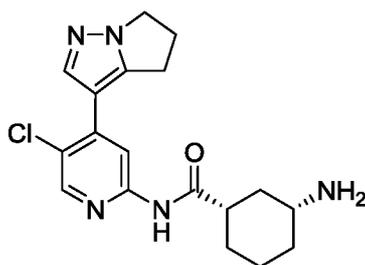
20

**Получение *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



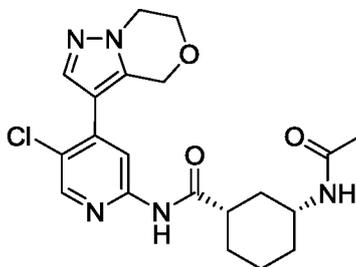
3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
b]пиразол (0,14 г, 0,58 ммоль), *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-  
ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,18 г, 0,38 ммоль), предварительный  
катализатор XPhos 2-го поколения (0,03 г, 0,04 ммоль) и двухосновный фосфат калия,  
5 (0,200 г, 1,15 ммоль), растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл) при 21°C. Смесь  
перемешивали при 21°C в течение 18 ч. Затем смесь нагревали при 40°C в течение  
17 ч., затем при 50°C в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл), а затем  
промывали водой (10 мл). Органический слой концентрировали при пониженном  
давлении, а полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-  
10 хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в  
гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-  
хлор-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-  
ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,119 г, 67,5%) в виде белого твердого  
вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,04 - 1,17 (1H, m), 1,34 - 1,41 (2H, m), 1,44  
15 (9H, s), 1,89 - 2,03 (4H, m), 2,29 (1H, d), 2,33 - 2,44 (1H, m), 2,69 (2H, p), 3,14 - 3,21 (2H,  
m), 3,45 - 3,59 (1H, m), 4,17 - 4,24 (2H, m), 4,44 (1H, s), 7,93 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,23  
(1H, s), 8,33 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 460.

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-  
ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида**



К раствору *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-  
3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,12 г, 0,26 ммоль),  
25 растворенного в DCM (3 мл), добавляли HCl (4 М в диоксане; 1,294 мл, 5,17 ммоль).  
Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут перед концентрированием при  
пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт применяли  
непосредственно на следующей стадии. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 360.

**Пример 11: (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



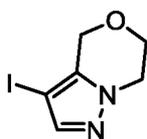
5

К смеси *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,072 г, 0,15 ммоль), суспендированного в DCM (3 мл), при к. т. добавляли HCl (4 М в диоксане; 0,756 мл, 3,03 ммоль). Смесь превращалась в раствор, который перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида в виде твердого вещества. Неочищенный продукт растворяли в DCM (2 мл), а полученный раствор последовательно обрабатывали триэтиламино (0,047 мл, 0,33 ммоль) и уксусным ангидридом (0,017 мл, 0,18 ммоль) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 50-100% EtOAc в гептане, затем 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,056 г, 88%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,08 (1H, d), 1,29 (4H, q), 1,78 (1H, s), 1,91 (3H, s), 2,61 (2H, s), 3,57 (1H, dt), 4,08 - 4,27 (4H, m), 4,89 (2H, s), 7,74 (1H, d), 7,88 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,59 (1H, s), 11,90 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 418.

25

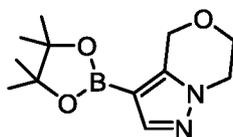
Процедуры получения исходного вещества, трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата, описаны ниже.

### 5 Получение 3-йод-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазина



6,7-Дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-карбоновую кислоту (0,750 г, 4,46 ммоль), растворенную в DMF (4 мл), обрабатывали *N*-йодсукцинимидом (1,204 г, 5,35 ммоль) и бикарбонатом натрия (0,450 г, 5,35 ммоль) при к. т. Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч., а затем охлаждали до к. т. Спустя 60 ч. смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток растворяли в EtOAc (70 мл) и промывали водой (2 x 70 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, а полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 3-йод-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазина (0,90 г, 81%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 3,98 - 4,06 (2H, m), 4,07 - 4,15 (2H, m), 4,65 (2H, s), 7,53 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 251.

### Получение 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазина

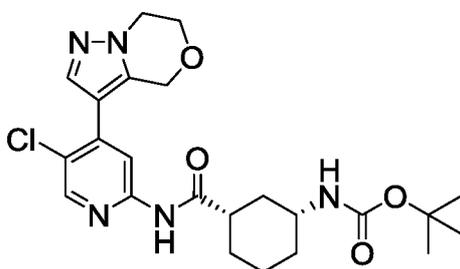


3-Йод-6,7-дигидро-4H-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин (0,850 г, 3,40 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,949 г, 5,10 ммоль) растворяли в THF (8 мл) при 4°C. Полученный раствор покапельно обрабатывали комплексом хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 M; 2,61 мл, 3,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 4°C в течение 5 ч. перед концентрированием

при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазина (0,80 г, 95%) в виде бесцветной камеди. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °С) 1,29 (12H, s), 4,08 (2H, dd), 4,17 - 4,23 (2H, m), 4,96 (2H, s), 7,74 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 251.

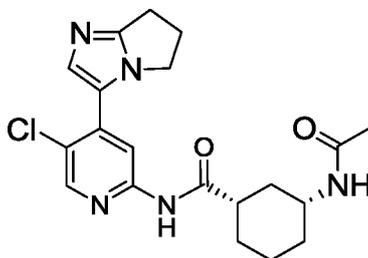
**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

10



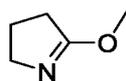
3-(4,4,5,5-Тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин (0,094 г, 0,38 ммоль), *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,120 г, 0,25 ммоль; который был получен в примере 10), предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,020 г, 0,03 ммоль) и двухосновный фосфат калия (0,131 г, 0,75 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,800 мл) при 50°С. Смесь перемешивали при 50°С в течение 1 ч., а затем разбавляли EtOAc (30 мл). Полученную смесь промывали водой (10 мл), а органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,081 г, 68%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °С) 1,22 - 1,35 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,75 (3H, s), 1,90 (1H, d), 2,54 - 2,63 (1H, m), 4,12 - 4,26 (4H, m), 4,90 (2H, s), 5,75 (1H, s), 6,76 (1H, d), 7,89 (1H, s), 8,01 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,58 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 476.

**Пример 12: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



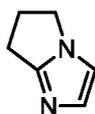
- 5 (1S,3R)-3-Ацетамидо-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (130 мг, 0,31 ммоль), комплекс (6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)бороновой кислоты и гидрохлорида (145 мг, 0,77 ммоль), гидроксид бария (211 мг, 1,23 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (22 мг, 0,030 ммоль) суспендировали в диоксане (2 мл) и воде (0,4 мл) и герметизировали в пробирке для микроволновой обработки. Реакционную смесь нагревали до 75°C в реакторе для микроволновой обработки и поддерживали при этих условиях в течение 2 ч. перед охлаждением до к. т. Реакционную смесь фильтровали с промыванием в метаноле, а фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонокка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (21,3 мг, 17,2%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C) 1,09 (1H, d), 1,30 (3H, q), 1,78 (5H, s), 1,91 (1H, d), 2,57 - 2,73 (4H, m), 2,85 (2H, t), 3,58 (1H, dd), 4,16 (2H, t), 7,55 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,35 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,67 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 402.
- 25 Процедуры получения исходных веществ, (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид и комплекса (6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)бороновой кислоты и гидрохлорида, описаны ниже.

**Получение 5-метокси-3,4-дигидро-2H-пиррола**



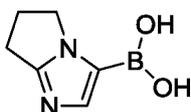
Пирролидин-2-он (85 г, 1000 ммоль) и  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  (126 г, 1000 ммоль) перемешивали при к. т. в течение 30 минут, а затем смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. Смесь медленно выливали в раствор триэтиламина (140 мл) в DCM при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивали при этих условиях в течение 15 мин. Добавляли воду и разделяли слои. Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$  и концентрировали при пониженном давлении при к. т. с получением 5-метокси-3,4-дигидро-2H-пиррола, который применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $30^\circ\text{C}$ ) 2,03 - 1,95 (2H, m), 2,43 - 2,39 (2H, m), 3,64 - 3,60 (2H, m), 3,76 (3H, s).

#### Получение 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазола



К раствору 5-метокси-3,4-дигидро-2H-пиррола (неочищенного) в DCM (200 мл) добавляли MeOH (800 мл) и диметилацеталь аминоацетальдегида (105 г, 1000 ммоль). Смесь перемешивали при  $60^\circ\text{C}$  в течение 6 ч. перед концентрированием при пониженном давлении с получением *N*-(2,2-диметоксиэтил)-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-амин (82 г, 48%). Неочищенный продукт растворяли в муравьиной кислоте (400 мл) и перемешивали при нагревании с обратным холодильником в течение 17 ч. перед концентрированием при пониженном давлении с получением 6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазола (46 г, 90%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $30^\circ\text{C}$ ) 2,51 - 2,44 (2H, m), 2,69 - 2,65 (2H, m), 3,91 - 3,88 (2H, m), 6,84 (1H, s), 7,02 (1H, s).

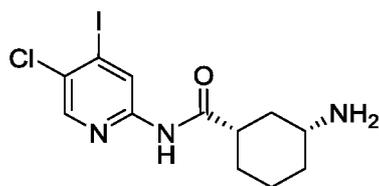
#### Получение комплекса (6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)бороновой кислоты и гидрохлорида



30

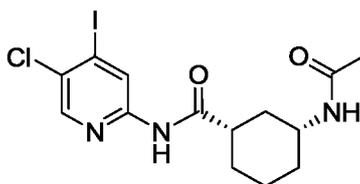
К перемешиваемому раствору 6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазола (60 г, 560 ммоль) в безводном THF (700 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  добавляли *n*-BuLi (250 мл, 625 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 ч. при этой температуре. Триизопропилборат (115 г, 610 ммоль) добавляли при  $-78^{\circ}\text{C}$ , а затем обеспечивали нагревание смеси до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до  $0^{\circ}\text{C}$  и добавляли водный раствор HCl (1 М; 1000 мл). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Доводили рН оставшегося водного слоя до 2 путем осторожного добавления концентрированной HCl, а осадок собирали и высушивали с получением комплекса (6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)бороновой кислоты и гидрохлорида (42 г, 40%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ ,  $30^{\circ}\text{C}$ ) 2,64 - 2,49 (2H, m), 3,08 (2H, t), 4,19 (2H, t), 7,92 (1H, s), 8,84 (2H, s), 14,34 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 153.

15 **Получение 3-амино-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



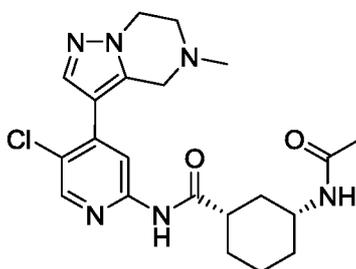
*Трет*-бутил (3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (1 г, 2,08 ммоль; который был получен в примере 10) суспендировали в DCM (15 мл) при температуре окружающей среды. Добавляли HCl (4 М) в диоксане (2,61 мл, 10,42 ммоль), а полученную смесь перемешивали в течение 16 ч. Реакционную смесь затем загружали в колонку 50 г SCX и последовательно элюировали с помощью DCM, MeOH и 1% NH<sub>3</sub> в MeOH. Основные фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 3-амино-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида в виде бесцветного аморфного твердого вещества (782 мг, 99%). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 380.

**Получение (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Уксусный ангидрид (0,214 мл, 2,27 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (782 мг, 2,06 ммоль) и триэтиламина (0,632 мл, 4,53 ммоль) в DCM (10 мл) при температуре окружающей среды. Реакционную смесь перемешивали в течение 5 дней перед фильтрованием и промыванием DCM с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (480 мг, 55%) в виде бесцветного твердого вещества. Жидкости концентрировали и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 20-60% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением большего количества (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (193 мг, 22%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества (совместный выход: 77%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30°C) 1,01 - 1,17 (1H, m), 1,18 - 1,39 (3H, m), 1,68 - 1,84 (2H, m), 1,78 (3H, s), 1,89 (1H, m), 2,51 (2H, m), 3,48 - 3,65 (1H, m), 7,74 (1H, d), 8,38 (1H, s), 8,71 (1H, s), 10,66 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 422.

**Пример 13:** (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида



К раствору *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,042 г, 0,090 ммоль), растворенного в DCM (2 мл), добавляли HCl (4 М в диоксане; 0,429 мл, 1,72 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед концентрированием

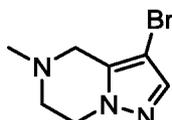
при пониженном давлении с получением неочищенного твердого вещества (33 мг). Это твердое вещество растворяли в DCM (2 мл) и триэтиламин (0,026 мл, 0,19 ммоль). Затем добавляли уксусный ангидрид (9,6 мкл, 0,10 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. а затем концентрировали при пониженном давлении.

5 Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в (10% MeOH в DCM). Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,027 г, 74%) в виде бесцветной сухой пленки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,09 - 1,24 (1H, m), 1,41 - 1,56 (3H, m), 1,87 - 2,04 (6H, m), 2,25 (1H, d), 2,51 (4H, s), 2,9 - 2,98 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,87 (1H, dtd), 4,26 (2H, t), 5,60 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,11 (1H, s), 8,25 (1H, d), 8,30 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 431.

15 Процедуры получения исходного вещества, *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата, описаны ниже.

### Получение 3-бром-5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразина

20



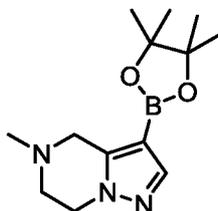
HCl (4 M в диоксане; 3,31 мл, 13,24 ммоль) добавляли одной порцией к *трет*-бутил-3-бром-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиразин-5(4H)-карбоксилату (0,400 г, 1,32 ммоль) в DCM (6 мл) при 20°C. Полученную смесь перемешивали при 20°C в течение 60 минут.

25 Образовывалось белое твердое вещество. Смесь концентрировали при пониженном давлении, и полученный остаток повторно растворяли в муравьиной кислоте (12,7 мл, 331 ммоль) и обрабатывали формальдегидом (0,64 мл, 8,6 ммоль). Эту новую смесь нагревали при 100°C в течение 8 ч. перед концентрированием при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в EtOAc (25 мл) а затем промывали

30 насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (2 x 25 мл); объединенные водные слои затем экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 25 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, а полученный

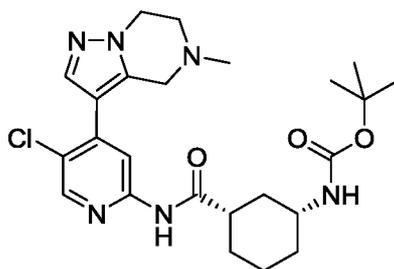
неочищенный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 3-бром-5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразина (0,185 г, 64,7%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C) 2,45 (3H, s), 2,75 - 2,85 (2H, m), 3,48 (2H, s), 4,05 - 4,15 (2H, m), 7,35 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 218 (изотоп  $^{81}\text{Br}$ ).

10 **Получение 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразина**



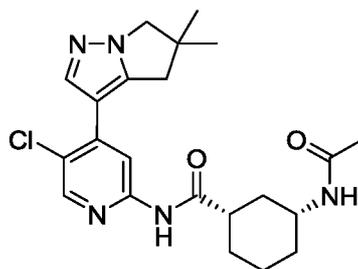
3-Бром-5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин (0,185 г, 0,860 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (0,435 г, 1,71 ммоль), ацетат калия (0,294 г, 3,00 ммоль) и  $\text{Pd}(\text{P}(\text{Cy})_3)_2\text{Cl}_2$  (0,063 г, 0,090 ммоль) суспендировали в DMA (3 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C в течение 5 ч., затем 90°C в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (20 мл). Объединенные органические фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% DCM в гептане с последующим 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразина (0,20 г, 89%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C) 1,29 (12H, s), 2,52 (3H, s), 2,88 - 2,92 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,22 (2H, t), 7,72 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 264.

30 **Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



- 5 *Трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,200 г, 0,42 ммоль; который был получен в примере 10), 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин (0,197 г, 0,750 ммоль), предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,033 г, 0,040 ммоль) и двухосновный фосфат калия (0,218 г, 1,25 ммоль) растворяли в 1,4-  
10 диоксане (4 мл) и воде (0,800 мл) при 45°C. Смесь перемешивали при 45°C в течение 18 ч. Добавляли большее количество предварительного катализатора XPhos 2-го поколения (0,033 г, 0,04 ммоль) и повышали температуру до 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали и пропускали через колонку SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а чистые фракции  
15 концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане, затем 0-10% MeOH в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-  
20 ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,054 г, 27%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,04 - 1,19 (1H, m), 1,44 (12H, s), 1,87 - 2,02 (3H, m), 2,29 (1H, d), 2,33 - 2,46 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,95 - 3 (2H, m), 3,50 (1H, s), 3,76 (2H, s), 4,28 (2H, t), 4,52 (1H, s), 7,85 (1H, s), 8,12 (2H, s), 8,26 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 489.

- 25 **Пример 14: (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



К перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (111 мг, 0,290 ммоль), триэтиламина (0,084 мл, 0,60 ммоль) и *N,N*-диметилпиридин-4-амина (1,748 мг, 0,01 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,032 мл, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., а затем очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (86 мг, 70%) в виде белого твердого вещества (формы А). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °С) 1,09 (1H, d), 1,28 (9H, s), 1,78 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,62 (1H, s), 2,89 (2H, s), 3,57 (1H, dt), 3,95 (2H, s), 7,73 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,33 - 8,36 (1H, m), 10,53 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

## 20 Оптическое вращение

Концентрация:	0,1 г/дл
Лампа:	натриевая
Длина волны:	589 нм
25 Температура:	20°С
Длина пути:	10 см
Объем ячейки:	1 мл
Растворитель:	DMSO
[α] =	+66,4

Способ 1: указанное в заголовке вещество (10 мг) растворяли в 1 мл ацетонитрила и прозрачный раствор медленно выпаривали при к. т. на протяжении 3 дней. Было обнаружено, что полученным твердым веществом было вещество из примера 14 в кристаллической форме А.

Способ 2: указанное в заголовке вещество (10 мг) добавляли к 0,1 мл ацетонитрила, и полученную в результате суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 ч., а затем высушивали на воздухе на протяжении 3 дней. Было обнаружено, что полученным твердым веществом было вещество из примера 14 в кристаллической форме А.

Кристаллы формы А анализировали с помощью XRPD, и результаты сведены в представленной ниже таблице и показаны на фигуре 1. С помощью XRPD твердого вещества подтверждали, что твердое вещество содержит исключительно форму А, которая характеризуется порошковой дифрактограммой с характерными пиками при приблизительных значениях  $2\text{-}\theta = 5,9, 7,0, 9,4, 10,5, 11,5, 11,7, 17,6, 18,0, 20,2$  и  $21,0^\circ$ .

20

#### Основные пики формы А из примера 14

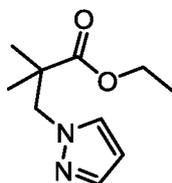
Пик	$2\theta$	Интенсивность %
1	5,9	83,1 (vs)
2	7,0	100,0 (vs)
3	9,4	69,8 (vs)
4	10,5	71,7 (vs)
5	11,5	59,6 (vs)
6	11,7	59,4 (vs)
7	17,6	53,7 (vs)
8	18,0	61,0 (vs)
9	20,2	77,3 (vs)
10	21,0	88,7 (vs)

Кристаллы (форма А), полученные в соответствии с примером 14, анализировали с помощью методик термического анализа. Результаты DSC-анализа свидетельствовали, что форма А плавится с точкой начала при 191° и имеет пик при 193°. Результаты TGA свидетельствовали, что форма А характеризуется потерей массы на приблизительно 1,6% при нагревании от 22 до 200°C. Характерная термограмма DSC/TGA показана на фигуре 2.

Альтернативная процедура получения соединения по примеру 14 описана в примере 85.

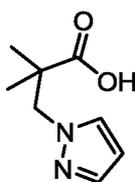
Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

#### Получение этил-2,2-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата



1H-Пиразол (20 г, 293,78 ммоль), этил-3-бром-2,2-диметилпропаноат (61,4 г, 293,78 ммоль) и карбонат цезия (144 г, 440,68 ммоль) в DMA (200 мл) перемешивали при 80°C в течение 16 ч. Затем смесь вливали в воду (400 мл) и экстрагировали с помощью этилацетата (150 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении с получением бесцветного масла. Это масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 10-40% этилацетата в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением этил-2,2-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата (46,0 г, 80,0%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 0,97 (6H, s), 1,02 (3H, t), 3,93 (2H, q), 4,10 (2H, s), 6,00 (1H, t), 7,16 (1H, d), 7,26 (1H, d). *масса/заряд*: (ES<sup>+</sup>) [M+H]<sup>+</sup> = 197.

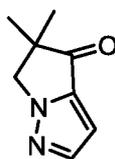
#### Получение 2,2-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)пропановой кислоты



Водный раствор гидроксида натрия (5 М; 94 мл, 46 ммоль) добавляли порциями к  
5 перемешиваемому раствору этил-2,2-диметил-3-(1H-пиразол-1-ил)пропаноата (46 г,  
234 ммоль), растворенного в метаноле (250 мл), при к. т. Смеси давали возможность  
выделять тепло до 37°C в процессе добавления. Полученный раствор перемешивали  
при этих условиях в течение 30 минут, а затем охлаждали до к. т. перед  
концентрированием при пониженном давлении до 1/3 объема. Этот новый раствор  
10 подкисляли до ~рН 3 концентрированной HCl. Бесцветное масло отделяли от смеси.  
Содержимое колбы перемешивали вращательными движениями на ледяной бане, и  
кристаллизовалось бесцветное твердое вещество. Обеспечивали отстаивание смеси в  
течение ночи при к. т. и выделяли твердое вещество с помощью фильтрации и  
высушивали при пониженном давлении с получением 2,2-диметил-3-(1H-пиразол-1-  
15 ил)пропановой кислоты (30,0 г, 76%) в виде бесцветного кристаллического твердого  
вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,05 (6H, s), 4,23 (2H, s), 6,21 (1H, t), 7,35  
- 7,44 (1H, m), 7,54 - 7,67 (1H, m), 12,41 (1H, br s). *масса/заряд*: (ES+) [M+H]<sup>+</sup> = 169.

#### Получение 5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-4-она

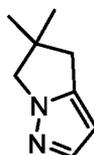
20



*n*-BuLi в гексане (9,03 мл, 24,38 ммоль) по каплям добавляли к 2,2-диметил-3-(1H-  
пиразол-1-ил)пропановой кислоте (2 г, 11,89 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране  
25 (40 мл) при -78°C на протяжении периода 20 минут в атмосфере азота. Полученную  
суспензию перемешивали при -78°C в течение 15 минут, а затем реакцию смесь  
перемешивали при примерно -45°C в течение 1 ч., затем давали нагреться до 15°C  
перед медленным гашением реакционной смеси в ледяном насыщенном растворе  
хлорида аммония (100 мл). Реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), а слой,

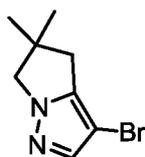
содержащий хлорид аммония, отделяли и экстрагировали еще раз с помощью EtOAc (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и выпаривали с получением 5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-4-она (0,970 г, 54,3%) в виде бледно-желтого масла, которое кристаллизовалось при отстаивании. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30°C) 1,29 (6H, s), 4,36 (2H, s), 6,77 (1H, d), 7,89 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 151.

#### 10 Получение 5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола



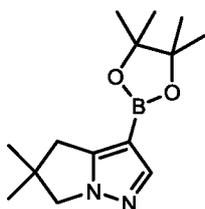
Гидрат гидразина (4,13 мл, 85,23 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-4-она (2,56 г, 17,1 ммоль), растворенного в 2,2'-оксидиэтаноле (48,5 мл, 511 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 180°C в течение 1 ч. Гидроксид калия (3,35 мл, 59,7 ммоль) осторожно добавляли к смеси, и полученную в результате суспензию перемешивали при 150°C в течение 2 ч. После охлаждения до к. т. реакцию смесь разбавляли водой (50 мл), и доводили pH до 4,5 с помощью разбавленного водного раствора HCl (2 н.). После экстракции с помощью Et<sub>2</sub>O (5 x 50 мл) объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (0,922 г, 39,7%) в виде прозрачного желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,21 (6H, s), 2,61 (2H, s), 3,80 (2H, s), 5,82 - 5,93 (1H, m), 7,41 (1H, d).

#### Получение 3-бром-5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола



5 *N*-Бромсукцинимид (1166 мг, 6,55 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола (892 мг, 6,55 ммоль), растворенного в DCM (10 мл), при 23°C. Полученную смесь перемешивали при 23°C в течение 16 ч. перед разбавлением DCM (20 мл) и последовательным промыванием водой (2 x 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-бром-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола (1394 мг, 10 99%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,23 (6H, s), 2,58 (2H, s), 3,83 (2H, s), 7,35 (1H, s).

**Получение 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола**

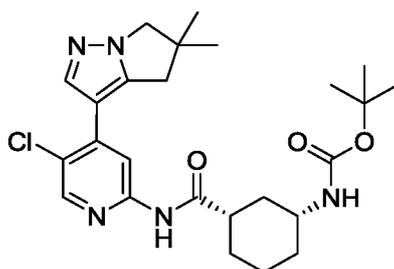


15 Pd(P(Cy)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,247 г, 0,33 ммоль) добавляли к 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолану) (1,70 г, 6,69 ммоль), 3-бром-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразолу (0,720 г, 3,35 ммоль) и ацетату калия (1,150 г, 11,72 ммоль) в DMA (7 мл). Полученную суспензию дегазировали и перемешивали при 85°C в течение 5 ч. Затем к реакционной смеси добавляли аддукт дихлор[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия и DCM (0,273 г, 0,33 ммоль) и продолжали ее перемешивание при этих условиях в течение 18 ч. перед охлаждением реакционной смеси до к. т. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и последовательно промывали водой (2 x 15 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (15 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в 20 25

гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (0,458 г, 52,2%) в виде кремового твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °С) 1,24 (6H, s), 1,27 (12H, s), 2,79 (2H, s), 3,87 (2H, s), 7,76 (1H, s).

5

**Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

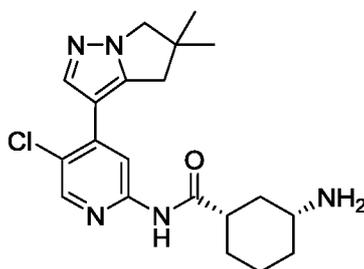


10

5,5-Диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (433 мг, 0,83 ммоль), *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (360 мг, 0,75 ммоль; который был получен в примере 10), предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (59,0 мг, 0,08 ммоль) и двухосновный фосфат калия (392 мг, 2,25 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл) и перемешивали при 50°C в течение 5 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. а затем очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М  $\text{NH}_3$  в MeOH, а чистые фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (188 мг, 51,3%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 23 °С) 1,25 (12H, d), 1,37 (7H, s), 1,74 (3H, s), 1,87 (1H, d), 2,52 - 2,62 (1H, m), 2,88 (2H, s), 3,18 - 3,29 (1H, m), 3,93 (2H, s), 6,80 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,32 - 8,35 (1H, m), 10,56 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 488.

25

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**

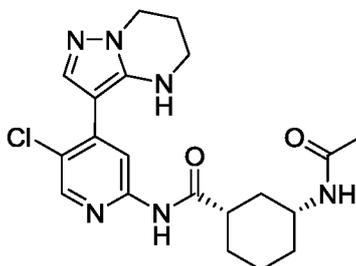


5

*Трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (186 мг, 0,380 ммоль) растворяли в HCl в диоксане (4 M; 0,810 мл, 3,24 ммоль) и MeOH (5 мл) и перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 M NH<sub>3</sub> в MeOH, и чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (114 мг, 77%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующей стадии. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 388.

15

**Пример 15: (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



20

Уксусный ангидрид (0,021 мл, 0,22 ммоль) по каплям добавляли к (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамиду (0,066 г, 0,18 ммоль), 4-диметиламинопиридину (1,141 мг, 9,34 мкмоль) и триэтиламину (0,081 мл, 0,58 ммоль) в DCM (1 мл) при к. т. в

25

атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед гашением насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл). Объединенные органические слои высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

5 Полученное в результате белое твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Фракции выпаривали досуха с получением практически чистого продукта, который дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с

10 применением смесей воды (содержащих 1%  $\text{NH}_3$ ) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-

тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (9,80 мг, 12,6%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C) 1,13 (1H, dd), 1,31 - 1,52 (4H, m), 1,87

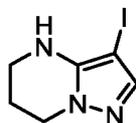
15 - 1,95 (2H, m), 1,96 (4H, s), 2,20 (3H, dd), 2,39 - 2,5 (1H, m), 3,39 - 3,45 (2H, m), 4,16 (2H, t), 4,81 (1H, s), 5,49 (1H, d), 7,79 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,30 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 417.

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-

20 тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

### Получение 3-йод-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидина

25



N-Йодсукцинимид (0,581 г, 2,58 ммоль) добавляли к 4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-

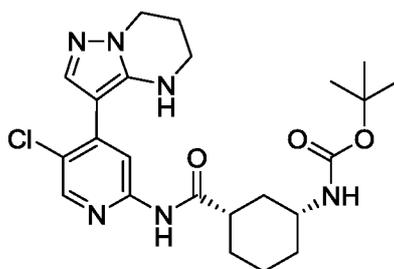
а]пиримидину (0,265 г, 2,15 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) при к. т. в атмосфере азота.

30 Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. перед добавлением воды (20 мл). Продолжали перемешивание в течение 1,5 ч., а затем реакционную смесь экстрагировали с помощью МТВЕ (3 x 20 мл). Объединенные органические слои

последовательно промывали 2 М водным раствором NaOH (20 мл), раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (20 мл, 10% вес./об.) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл) перед высушиванием над MgSO<sub>4</sub>, фильтрованием и концентрированием при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 3-йод-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидина (0,155 г, 28,9%) в виде белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °С) 2,16 (2H, q), 3,32 - 3,44 (2H, m), 3,98 (1H, s), 4,12 (2H, t), 7,24 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 250.

10

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



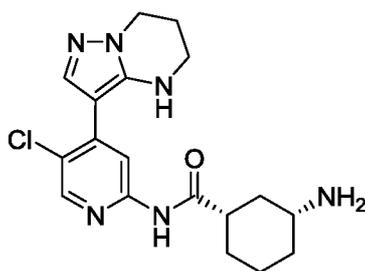
15

3-Йод-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин (0,150 г, 0,600 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,184 мл, 0,9 ммоль) растворяли в THF (4 мл) при 4°С. Затем по каплям добавляли комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 М; 2,78 мл, 3,61 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 4°С в течение 16 ч., затем дополнительно добавляли комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 М; 2,78 мл, 3,61 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,184 мл, 0,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этих условиях в течение 1 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток повторно растворяли в EtOAc (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (25 мл), водой (20 мл) и насыщенным раствором хлорида натрия (20 мл). Объединенные водные слои промывали DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-

25

диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидина, который добавляли к *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (0,160 г, 0,33 ммоль; который был получен в примере 10), предварительному катализатору XPhos 2-го поколения (0,026 г, 0,03 ммоль) и трехосновному фосфату калия (0,175 г, 1,00 ммоль), растворенному в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,8 мл), при 50°C. Полученную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч., а затем при 80°C в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток повторно растворяли в DCM (20 мл) и промывали водой (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,082 г, 52%) в виде желтой камеди. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,44 (12H, s), 1,82 - 2,46 (8H, m), 3,27 - 3,36 (3H, m), 4,12 (3H, t), 5,33 (1H, d), 7,80 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,20 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 475.

20 **Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид тригидрохлорида**

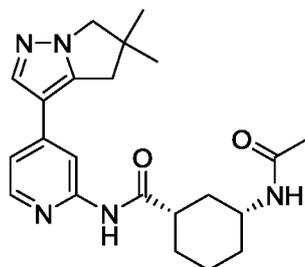


25 *Трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,086 г, 0,18 ммоль) и HCl в диоксане (4 М; 0,362 мл, 1,45 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) при к. т. с доступом воздуха. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 3 ч. перед концентрированием при пониженном давлении. Полученное в результате вещество

(66 мг) применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 375.

**Пример 16: (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиадин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**

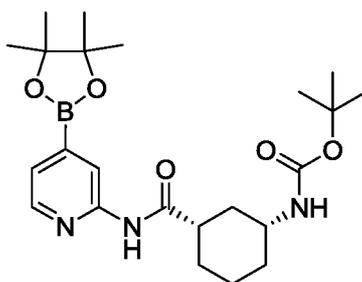
5



К перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиадин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (65 мг, 0,18 ммоль), триэтиламина (0,054 мл, 0,39 ммоль) и N,N-диметилпиадин-4-амина (1,123 мг, 9,19 мкмоль) в DCM (5 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,021 мл, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а фракции выпаривали с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиадин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (60,0 мг, 82,0%) в виде бесцветного масла, которое кристаллизовали из смеси эфира/гептана с получением белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C) 1,10 (1H, t), 1,29 (9H, s), 1,79 (6H, s), 1,85 - 1,94 (1H, m), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,58 (1H, dt), 3,90 (2H, s), 7,21 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,18 - 8,24 (2H, m), 10,32 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 396.

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиадин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

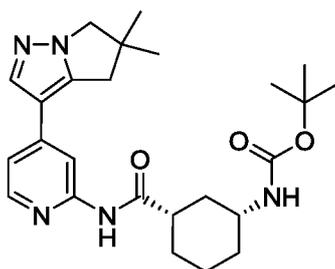
**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиадин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



5 *Трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((4-бромпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (1,50 г, 3,77 ммоль; который был получен в примере 3), ацетат калия (1,11 г, 11,3 ммоль), 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,44 г, 5,65 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,276 г, 0,380 ммоль) загружали в колбу. Добавляли 1,4-диоксан (30 мл) и смесь нагревали при 90°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Обеспечивали охлаждение смеси и удаляли твердые вещества с помощью фильтрации. Добавляли этилацетат (100 мл) и воду (50 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл), и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта,
   
 10 *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (2,76 г), в виде темно-коричневого масла. Это масло применяли непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.
   
*масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 446.

15

**Получение *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

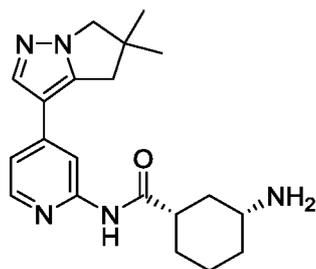


20

Дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II) (45,5 мг, 0,07 ммоль) добавляли к дегазированному раствору *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (518 мг, 0,70 ммоль), 3-бром-5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиазола (150 мг, 0,70 ммоль; который был получен в примере 14) и трехосновного фосфата калия
   
 25

(444 мг, 2,09 ммоль) в 1,4-диоксане (5 мл) и воде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч., а затем очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а чистые фракции концентрировали при  
5 пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Это масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (100 мг,  
10 31,6%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 454.

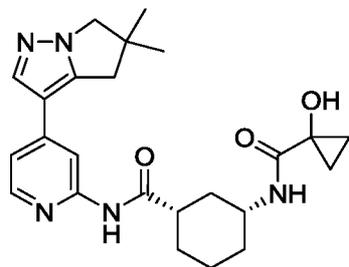
**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



15

*Трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (93 мг, 0,21 ммоль) растворяли в HCl в диоксане (4 М; 0,436 мл, 1,74 ммоль) и MeOH (5 мл) и реакционную смесь  
20 перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX-2. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом  
25 элюирования 0-10% (7 н. аммиак в метаноле) в DCM. Чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (68,0 мг, 94%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 354.

**Пример 17: (1S,3R)-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид**

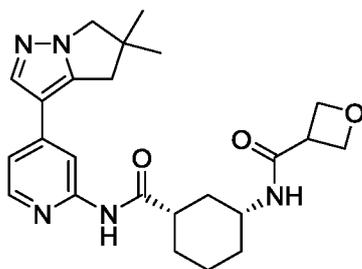


5

НАТУ (108 мг, 0,28 ммоль) добавляли к раствору 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (35 мг, 0,34 ммоль), (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг, 0,28 ммоль; полученного согласно примеру 16) и триэтиламина (0,12 мл, 0,85 ммоль) в DMF (1 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 4 ч., а затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид (92 мг, 74%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 0,74 (2H, m), 0,85 - 1,01 (2H, m), 1,15 - 1,27 (9H, m), 1,44 (1H, q), 1,61 - 1,77 (3H, m), 1,79 - 1,87 (1H, br. d), 2,52 - 2,59 (1H, m), 2,86 (2H, s), 3,54 - 3,63 (1H, m), 3,83 (2H, s), 6,10 (1H, s), 7,12 - 7,16 (1H, m), 7,57 (1H, d), 7,90 (1H, s), 8,13 - 8,16 (2H, m), 10,27 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 438.

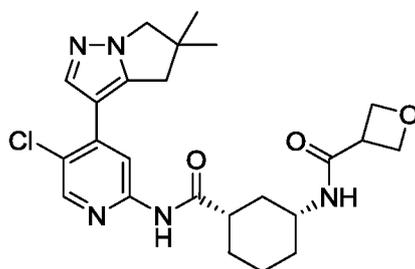
25

**Пример 18: N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид**



НАТУ (77 мг, 0,20 ммоль) добавляли к раствору оксетан-3-карбоновой кислоты (25 мг, 0,24 ммоль), (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
 5 б]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (72 мг, 0,20 ммоль; полученного согласно примеру 16) и триэтиламина (0,085 мл, 0,61 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., а затем очищали непосредственно с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов.  
 10 Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
 б]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид (17 мг, 19%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °С) 1,06 - 1,17 (1H, m), 1,26 - 1,39 (9H, m), 1,77 - 1,86 (3H, m), 1,91 - 1,94 (1H, br d), 2,57 - 2,7 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,54 - 3,76 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,4 - 4,71 (4H, m), 7,21 (1H, dd), 7,82 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,21 - 8,24 (2H, m), 10,33 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 438.

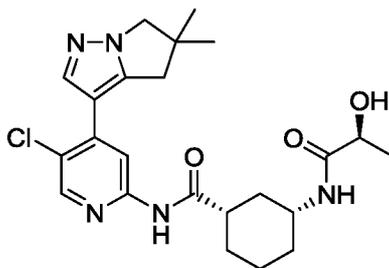
**Пример 19: *N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
 20 б]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид**



НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору оксетан-3-карбоновой кислоты (32 мг, 0,31 ммоль), (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-  
 пирроло[1,2-б]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг,  
 25 0,26 ммоль; полученного согласно примеру 14) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в

DMA (2 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. перед гашением водой (20 мл). Затем смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл), а органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) перед пропуском через картридж для разделения фаз. Объединенные органические фракции высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида (39 мг, 32%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,06 - 1,14 (1*H*, *m*), 1,62 - 1,75 (9*H*, *m*), 1,72 - 1,81 (3*H*, *m*), 1,92 (1*H*, *br. d*), 2,59 - 2,7 (1*H*, *m*), 2,90 (2*H*, *s*), 3,56 - 3,73 (2*H*, *m*), 3,95 (2*H*, *s*), 4,53 - 4,66 (4*H*, *m*), 7,80 (1*H*, *d*), 8,00 (1*H*, *s*), 8,25 (1*H*, *s*), 8,35 (1*H*, *s*), 10,56 (1*H*, *s*). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

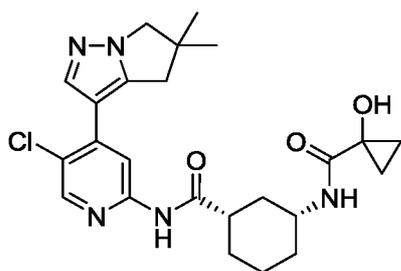
**Пример 20:** **(1*S*,3*R*)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-((*S*)-2-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамида**



НАТУ (78 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору (*S*)-2-гидроксипропановой кислоты (19 мг, 0,21 ммоль), (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (80 мг, 0,21 ммоль; полученного согласно примеру 14) и триэтиламина (0,086 мл, 0,62 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 1 ч., а затем очищали непосредственно с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве

элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамида (56 мг, 59%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,14 - 1,21 (3H, m), 1,23 - 1,54 (10H, m), 1,66 - 1,91 (4H, m), 2,56 - 2,70 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,53 - 3,72 (1H, m), 3,87 - 3,97 (3H, m), 5,37 (1H, d), 7,49 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 460.

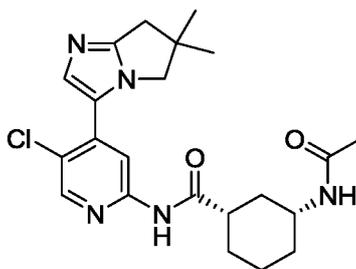
10 **Пример 21: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида**



15 НАТУ (78 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (25 мг, 0,25 ммоль), (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (80 мг, 0,21 ммоль; полученного согласно примеру 14) и триэтиламина (0,086 мл, 0,62 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь нагревали при 50°C в течение 3 ч., затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь очищали непосредственно с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие  
25 необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида (25 мг, 26%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 0,72 - 0,85 (2H, m), 0,94 - 1,08 (2H, m), 1,23 - 1,49 (9H, m), 1,47 - 1,58 (1H, m), 1,67 - 1,84 (3H, m),

1,87 (1H, br. d), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,60 - 3,71 (1H, m), 3,95 (2H, s), 6,16 (1H, s), 7,62 (1H, d), 8,01 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

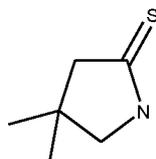
5 **Пример 22: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



10 (1S,3R)-3-Ацетамидо-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (800 мг, 1,90 ммоль; полученный согласно примеру 12), 6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол (825 мг, 5,69 ммоль), ацетат палладия (171 мг, 0,76 ммоль) и ацетат калия (372 мг, 3,79 ммоль) суспендировали в DMA (15 мл) и герметизировали в пробирке для микроволновой обработки. Пробирку дегазировали и продували азотом  
15 (3х). Реакционную смесь затем подвергали воздействию микроволнового излучения (150°C, 16 ч.) и охлаждали до к. т. Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие  
20 необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении. Полученное светло-коричневое твердое вещество перекристаллизовывали с применением EtOAc/гептана и высушивали под вакуумом с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (180 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. Фильтрат  
25 концентрировали при пониженном давлении с получением второй партии (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (118 мг, 14%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C) 1,03 - 1,16 (1H, m), 1,19 - 1,41 (9H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,91 (1H, br. d), 2,57

- 2,68 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,50 - 3,62 (1H, m), 3,91 (2H, s), 7,51 (1H, s), 7,75 (1H, d), 8,28 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,66 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

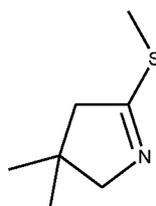
#### **Получение 4,4-диметилпирролидин-2-тиона**



5

Реагент Лоусона (9,83 г, 24,30 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4,4-диметилпирролидин-2-она (5,0 г, 44,19 ммоль) в толуоле (100 мл). Полученную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4,5 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. перед  
10 концентрированием при пониженном давлении с получением желтого твердого вещества. Твердое вещество растворяли в DCM, добавляли диоксид кремния и фильтровали смесь. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением желтого масла. Это масло очищали посредством флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью DCM, с получением 4,4-  
15 диметилпирролидин-2-тиона (2,8 г, 48%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. Фракции, содержащие примеси, концентрировали при пониженном давлении с получением второй партии 4,4-диметилпирролидин-2-тиона в виде кремовых/бледно-желтых кристаллов (3,1 г, 55%). Несмотря на немного более низкую степень чистоты, данная вторая партия вещества также была пригодна для  
20 использования на последующих стадиях. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,19 (6H, s), 2,70 (2H, s), 3,36 (2H, s), 7,75 (1H, br. s).

#### **Получение гидройодида 3,3-диметил-5-(метилтио)-3,4-дигидро-2H-пиррола**



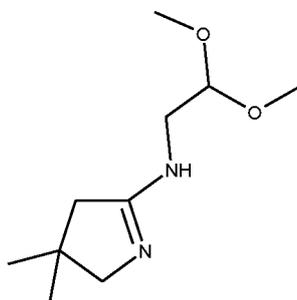
25

Йодметан в МТВЕ (2 М; 42,7 мл, 85,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4,4-диметилпирролидин-2-тион (2,76 г, 21,3 ммоль) в iPrOH (45 мл) при к. т. В течение

некоторого времени образовывался белый осадок. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., а затем фильтровали. Собранное твердое вещество промывали Et<sub>2</sub>O, а затем высушивали с получением 3,3-диметил-5-(метилтио)-3,4-дигидро-2H-пиррола в виде соли, представляющей собой гидройодид (4,3 г, 75%). Это вещество  
5 забирали на следующий этап без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,17 (6H, s), 2,74 (3H, s), 3,10 (2H, s), 3,72 (2H, s), 12,3 (1H, br. s).

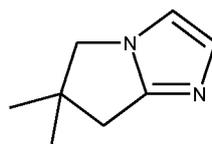
**Получение гидройодида *N*-(2,2-диметоксиэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-амина**

10



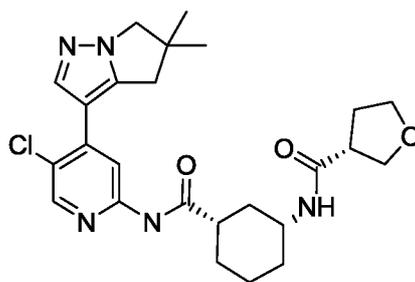
2,2-Диметоксиэтанамин (1,82 мл, 16,7 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии гидройодида 3,3-диметил-5-(метилтио)-3,4-дигидро-2H-пиррола (4,32 г, 15,9 ммоль) в  
15 этаноле (40 мл) при к. т. Соль, представляющая собой гидройодид, растворялась при добавлении амина. Полученную смесь нагревали с обратным холодильником (с применением газоочистителя на основе раствора гипохлорита натрия) в течение 4,5 ч., а затем удаляли от источника тепла. Спустя еще 18 ч. реакцию смесь  
20 концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного гидройодида *N*-(2,2-диметоксиэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-амина (5,35 г, 102%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,12 (6H, s), 2,58 - 2,7 (2H, m), 3,34 (8H, s), 3,37 (2H, d), 4,51 (1H, m), 9,35 (2H, br. s).

25 **Получение 6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазола**



Соляную кислоту (4 М; 5 мл, 20 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору гидройодида *N*-(2,2-диметоксиэтил)-3,3-диметил-3,4-дигидро-2H-пиррол-5-амина (5,35 г, 16,3 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) при к. т. Полученную смесь нагревали при 90°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до к. т. и перемешивали при этих условиях в течение 2,5 дня перед концентрированием при пониженном давлении с получением темно-коричневого жидкого смолистого вещества. Смесь растворяли в DCM и разбавляли Et<sub>2</sub>O. Водный раствор аммиака (28-30%; 2,8 мл) добавляли к перемешиваемой смеси. Слои разделяли и органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазола (2,32 г, 100%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 21 °C) 1,28 (6H, s), 2,70 (2H, s), 3,69 (2H, s), 6,84 (1H, d), 7,03 (1H, d).

**Пример 23: (R)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид**



(R)-Тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту (0,036 г, 0,31 ммоль), НАТУ (0,118 г, 0,31 ммоль) и триэтиламин (0,11 мл, 0,77 ммоль) перемешивали вместе в DMF (2 мл) в атмосфере азота в течение 20 минут. Затем добавляли (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,100 г, 0,26 ммоль; полученный согласно примеру 14 с применением 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола, полученного как описано ниже) в DMF (1 мл) и

смесь перемешивали в течение еще 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и смесь очищали с помощью флэш-хроматографии на C18 с градиентом элюирования 20-60% MeCN в воде, содержащей 1% водного раствора NH<sub>4</sub>OH. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением

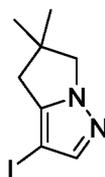
5 (R)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид (0,113 г, 90%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,05 - 1,2 (1H, m), 1,20 - 1,38 (9H, sm), 1,79 (3H, br. d), 1,86 - 2,03 (3H, m), 2,56 - 2,63 (1H, m), 2,81 - 2,91 (3H, m), 3,52 - 3,78 (4H, m), 3,83 (1H, t), 3,95 (2H, s), 7,83 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25

10 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,53 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 486.

Альтернативная процедура, которую применяли для получения 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (уже описанного в примере 14, в промежуточных соединениях), описана ниже.

15

#### Получение 3-йод-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола



NIS (1,646 г, 7,32 ммоль) добавляли порциями к 5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразолу (0,906 г, 6,65 ммоль; полученному согласно примеру 14) в ацетонитриле (40 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 23°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и последовательно промывали водой (40 мл), водным раствором тиосульфата натрия (10 г в 30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический

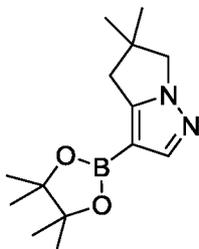
25 слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта (1,59 г, 91%) в виде оранжевого масла. Это масло очищали путем перегонки при пониженном давлении (0,12 миллибар) со сбором при температуре в головной части колонны 140°C. Из собранного таким образом дистиллята получали 3-йод-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-

30 b]пиразола (1,38 г, 79%) в виде бесцветной жидкости. В альтернативном варианте

данный йодид забирали на следующую стадию без перегонки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C) 1,30 (6H, s), 2,63 (2H, s), 3,94 (2H, s), 7,47 (1H, s).

**Получение 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-**

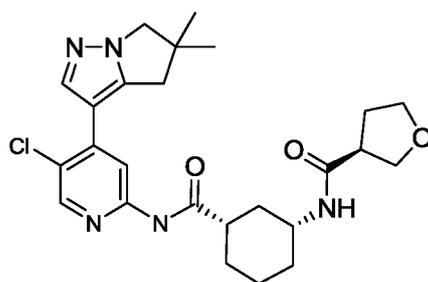
5 **дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола**



Комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 M; 1,69 мл, 2,20 ммоль) по каплям добавляли на протяжении 10 минут к 3-йод-5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолу (0,444 г, 1,69 ммоль) в THF (5 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при  $-78^\circ\text{C}$  в течение 45 минут. Затем 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,473 г, 2,54 ммоль) по каплям добавляли к реакционной смеси, поддерживая внутреннюю температуру на уровне  $-78^\circ\text{C}$ . После завершения добавления обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. на протяжении 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и разбавляли EtOAc (40 мл). Полученную смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (0,41 г, 93%) с примесью ~13 мол. % дейодированного исходного вещества по результатам ЯМР-анализа в виде воскообразного твердого вещества. С помощью растирания в порошок с гептаном получали чистый 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (0,24 г, 55%) в виде белого твердого вещества.

25

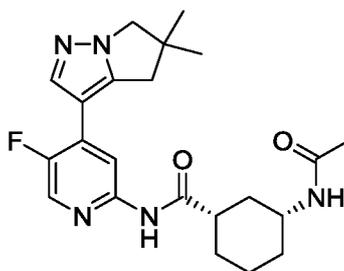
**Пример 24: (S)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид**



Раствор (S)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (0,036 г, 0,31 ммоль), НАТУ  
 (0,12 г, 0,31 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали  
 в атмосфере азота в течение 20 минут. Затем добавляли (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-  
 5 (5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-в]пиазол-3-ил)пиазидин-2-  
 ил)циклогексанкарбоксамид (0,10 г, 0,26 ммоль; полученный согласно примеру 14 с  
 применением 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-  
 дигидро-4Н-пирроло[1,2-в]пиазола, полученного как описано в примере 23) в DMF  
 (1 мл) и полученную смесь перемешивали при этих условиях в течение 30 минут.  
 10 Смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с  
 помощью флэш-хроматографии на С18 с градиентом элюирования 20-60% MeCN в  
 воде, содержащей 1% NH<sub>4</sub>OH. Чистые фракции концентрировали при пониженном  
 давлении с получением (S)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-  
 пирроло[1,2-в]пиазол-3-ил)пиазидин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-  
 15 карбоксамид (0,10 г, 81%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
 DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,05 - 1,16 (1H, m), 1,21 - 1,41 (9H, m), 1,72 - 1,83 (3H, m), 1,87 - 2,04  
 (3H, m), 2,57 - 2,66 (1H, m), 2,82 - 2,91 (3H, m), 3,54 - 3,77 (4H, m), 3,83 (1H, t), 3,95 (2H,  
 s), 7,83 (1H, d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,54 (1H, s). *масса/заряд*: ES+  
 [M+H<sup>+</sup>] 486.

20

**Пример 25: (1S,3R)-3-ацетида-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-в]пиазол-3-ил)-5-фторпиазидин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,13 г, 0,12 ммоль) и ксантфос (0,13 г, 0,23 ммоль) вместе добавляли одной порцией к дегазированной смеси трет-бутил-((1R,3S)-3-карбамоилциклогексил)карбамата (0,670 г, 2,76 ммоль), 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (0,61 г, 2,3 ммоль), карбоната цезия (1,88 г, 5,76 ммоль) и 1,4-диоксана (26 мл). Полученную ярко-желтую смесь поддерживали при условиях нагревания с обратным холодильником путем погружения в масляную баню, которая была предварительно нагрета до 120°C. Спустя 20 ч. реакцию смесь охлаждали, разбавляли 50% насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали с помощью этилацетата (2x). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного трет-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата в виде светло-желтого твердого вещества. Добавляли соляную кислоту в диоксане (4 M; 10 мл, 40 ммоль) и DCM (5 мл), в результате получали прозрачный оранжевый раствор, который быстро становился мутным и желтым. Метанол (~3 мл) титровали в реакцию смесь до тех пор, пока смесь не становилась в целом прозрачной. Спустя 15 мин. оранжевую смесь концентрировали при пониженном давлении с получением оранжевого твердого вещества. К этому твердому веществу добавляли пиридин (3,7 мл, 46 ммоль) вместе с DCM (19 мл). Отмечали незначительное выделение тепла и погружали реакцию смесь в водяную баню. Затем по каплям добавляли уксусный ангидрид (0,43 мл, 4,6 ммоль). Спустя еще 10 мин. добавляли еще 200 мкл уксусного ангидрида. Спустя еще 30 мин. добавляли еще 600 мкл ангидрида и 6 мл пиридина. Реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение еще 45 мин., а затем выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и этилацетата. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата. Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный оранжевый остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 50-100% EtOAc в гексане с последующим 0-20% метанолом в этилацетате и чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,89 г, 94%) в виде блекло-желтого пенообразного твердого вещества.<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 27 °C): 1,00 -

1,16 (1H, m), 1,22 - 1,40 (9H, m), 1,74 - 1,81 (6H, m), 1,83 - 1,94 (1H, m), 2,55 - 2,68 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,49 - 3,65 (1H, m), 3,94 (s, 2H), 7,75 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,30 (1H, d), 10,46 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]+ 414.

5 Способ 1: суспензию из примера 25 (381 мг) в EtOAc перемешивали при к. т. в течение 18 ч., затем фильтровали и промывали холодным EtOAc с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (149 мг) в виде кристаллического белого твердого вещества, известного как форма А из примера 25.

10

Способ 2: примерно 5 г соединения из примера 25 поглощали в 1:1:1 гексанах:DCM:аcetone (~20 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении с получением слабопрозрачного геля. Затем этот гель обрабатывали небольшим количеством одного и того же растворителя (~5 мл) и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. до образования однородной белой смеси и полного исчезновения видимого геля. Смесь фильтровали с промыванием 30% ацетоном в гексане, а осадок высушивали под вакуумом при 50°C с получением формы А из примера 25 в виде белого твердого вещества.

20 Кристаллы соединения из примера 25 (формы А) анализировали с помощью XRPD, и результаты сведены в представленной ниже таблице и показаны на фигуре 3. С помощью XRPD твердого вещества подтверждали, что твердое вещество содержит форму А.

25 Основные пики формы А из примера 25 показаны в приведенной ниже таблице 2

Пик	2θ	Интенсивность %
1	8,8	100,0 (vs)
2	10,1	18,0 (s)
3	11,5	35,8 (vs)
4	18,9	23,5 (s)
5	20,0	28,7 (vs)
6	20,5	28,1 (vs)
7	21,8	28,3 (vs)

8	22,8	25,8 (vs)
9	23,9	23,9 (s)
10	25,2	23,9 (s)

В соответствии с настоящим изобретением предусматривается кристаллическая форма, форма А, которая характеризуется порошковой дифрактограммой с характерными пиками при приблизительных значениях  $2\text{-}\theta = 8,8, 10,1, 11,5, 18,9, 20,0, 20,5, 21,8, 22,8, 23,9$  и  $25,2^\circ$ .

Кристаллы, полученные согласно способам 1 и 2 (формы А), анализировали с помощью методик термического анализа. Результаты DSC-анализа свидетельствовали, что форма А плавится с точкой начала при  $194^\circ$  и имеет пик при  $197^\circ$ . Результаты TGA свидетельствовали, что форма А характеризуется потерей массы на приблизительно  $1,4\%$  при нагревании от  $22$  до  $100^\circ\text{C}$ . Характерная термограмма DSC/TGA показана на фигуре 4.

Альтернативная процедура получения (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамиды описана в примере 86.

Процедуры, применяемые для получения исходных веществ, *трет*-бутил-((1R,3S)-3-карбамоилциклогексил)карбамата и 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразола, описаны ниже.

### Получение 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразола

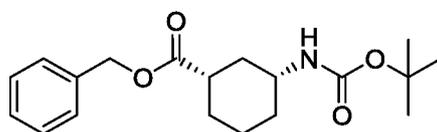
25



2-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин (1,00 г, 3,88 ммоль), 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол (1,53 г, 5,83 ммоль; полученный согласно примеру 23), предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,31 г, 0,39 ммоль) и двухосновный фосфат калия (2,03 г, 11,65 ммоль) 5 растворяли в дегазированном диоксане (10 мл) и воде (2 мл) при 21°C. Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч., а затем смесь охлаждали, разбавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в 10 гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразола (1,00 г, 97%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,36 (6H, s), 2,95 (2H, d), 3,97 (2H, s), 7,31 (1H, d), 7,94 (1H, d), 8,20 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 266.

15

**Получение** **(цис)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата**

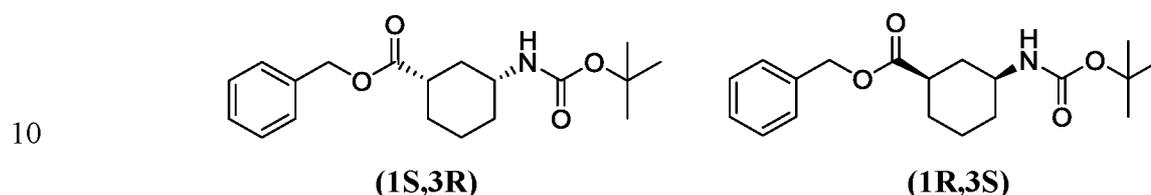


рацемическая смесь цис-изомеров

20 Бензилбромид (12,4 мл, 104 ммоль) по каплям добавляли в виде раствора в DMF (10 мл) к дегазированной смеси цис-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (19,5 г, 80,0 ммоль, полученной согласно примеру 2, промежуточные соединения), карбоната цезия (33,9 г, 104 ммоль) и DMF (80 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли, а реакционную смесь 25 перемешивали при этих условиях в течение 18 ч. Затем смесь разбавляли равным объемом этилацетата и фильтровали с промыванием этилацетатом. Органический слой промывали 50% насыщенным водным раствором хлорида натрия (3x), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном 30 давлении. Полученное светло-желтое масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-30% этилацетата в гексанах с

получением цис-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата (25,4 г, 95%) в виде прозрачного бесцветного масла, которое затвердевало в белое твердое вещество при отстаивании.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 27 °C) 0,98 - 1,34 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,67 - 1,78 (2H, m), 1,84 (1H, d), 1,99 (1H, d), 2,35 - 2,49 (1H, m), 3,17 - 3,31 (1H, s), 5,09 (2H, s), 6,76 (1H, d), 7,30 - 7,42 (5H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+Na]+ 356.

**Получение** **(1S,3R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата и (1R,3S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата**



Цис-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат (25,4 г, 76,2 ммоль) разделяли при условиях препаративной SFC (колонка: Lux Amylose-2, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, температура колонки 40°C, скорость потока 80 мл/мин.), с элюированием с помощью 10% изопропанола в  $\text{CO}_2$ , с получением (1S,3R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата (11,5 г, 45%) в виде белого твердого вещества и (1R,3S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата (11,5 г, 45%) в виде белого твердого вещества.

**(1S,3R)-Бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат**

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 27 °C) 0,96 - 1,34 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,68 - 1,88 (3H, m), 1,98 (1H, d), 2,37 - 2,48 (1H, m), 3,16 - 3,32 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,59 - 6,84 (1H, m), 7,26 - 7,50 (5H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+Na]+ 356.

**Оптическое вращение**

30 Концентрация: 0,1 г/дл  
Лампа: натриевая  
Длина волны: 589 нм

	Температура:	25°C
	Длина пути:	10 см
	Объем ячейки:	1 мл
	Растворитель:	DCM
5	$[\alpha] =$	+21,9

(1R,3S)-Бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,95 - 1,34 (4H, m), 1,37 (9H, s), 1,68 - 1,78 (2H, m), 1,84 (1H, d), 1,98 (1H, d), 2,36 - 2,48 (1H, m), 3,17 - 3,34 (1H, m), 5,09 (2H, s), 6,76 (1H, d), 7,30 - 7,41 (5H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+Na]<sup>+</sup> 356.

Оптическое вращение

15	Концентрация:	0,1 г/дл
	Лампа:	натриевая
	Длина волны:	589 нм
	Температура:	25°C
	Длина пути:	10 см
20	Объем ячейки:	1 мл
	Растворитель:	DCM
	$[\alpha] =$	-28,3

Условия аналитической SFC

25	Колонка:	Lux Amylose-2
	Размеры колонки:	5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 50 мм в длину,
	Температура колонки:	40°C
	Подвижная фаза А:	CO <sub>2</sub> (100%)
30	Подвижная фаза В:	изопропанол
	Градиент:	изократический, 10% подвижная фаза В
	Скорость потока:	1 мл/мин. в течение 5 мин.
	Время удержания:	

0,66 мин., (1S,3R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат

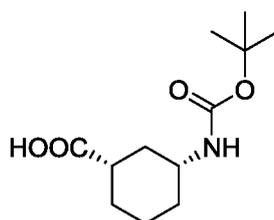
0,96 мин., (1R,3S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат

э. и.

5 >98%, (1S,3R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат

97,5%, (1R,3S)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилат

**Альтернативная процедура получения (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (уже описанной в примере 2, промежуточные соединения) описана ниже.**



*хиральная*

Дегазированную смесь (1S,3R)-бензил-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата (11,5 г, 34,6 ммоль), палладия на угле (10 вес. %; 3,68 г, 34,5 ммоль) и метанола (86 мл) подвергали воздействию атмосферы водорода (1 атм., из баллона). Спустя 18 ч. смесь фильтровали с промыванием в метаноле. Фильтрат концентрировали до слегка мутного блекло-серого масла. Это масло поглощали в этилацетате, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное белое маслянистое твердое вещество нагревали под вакуумом до полного прекращения выделения пузырьков из растворителя. С помощью охлаждения до к. т. получали (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновую кислоту (8,4 г, 99%) в виде белого твердого вещества (для характеристики см. пример 2, промежуточные соединения).

25 Оптическое вращение

Концентрация: 0,1 г/дл

Лампа: натриевая

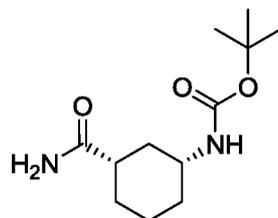
Длина волны: 589 нм

Температура: 25°C

30 Длина пути: 10 см

Объем ячейки: 1 мл  
Растворитель: DMSO  
[ $\alpha$ ] = +44,6

5 **Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-карбамоилциклогексил)карбамата**



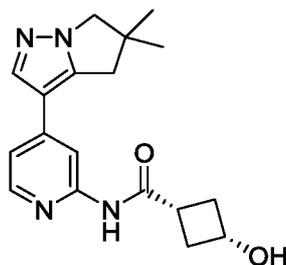
Карбонилдиимидазол (6,44 г, 39,74 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (3,22 г, 13,3 ммоль) в DMF (30 мл) при 40°C. Полученную смесь перемешивали при 40°C в течение 4 ч.  
10 Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли одной порцией ацетат аммония (7,15 г, 92,7 ммоль) при интенсивном перемешивании. После этого выделялся газ и образовывалась пена. Добавляли незначительное количество (~2 мл) DCM по краям колбы для разрушения пены и предупреждения ее поднятия до уровня отверстия колбы. Постепенно эта пена была обратно поглощена реакционной смесью, нагревание  
15 которой до к. т. обеспечивали в течение ночи. Спустя в общем 18 ч. при этих условиях реакционную смесь выливали в ледяную воду, а полученную смесь перемешивали при этих условиях в течение 5 мин. перед фильтрованием с промыванием водой. Полученный осадок высушивали под вакуумом при 80°C в течение 2 ч. перед охлаждением до к. т. Вакуумную сушку затем продолжали в течение 18 ч. с  
20 получением трет-бутил-((1R,3S)-3-карбамоилциклогексил)карбамата (2,76 г, 86%) в виде белого рыхлого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,99 - 1,31 (4H, m), 1,38 (9H, s), 1,58 - 1,85 (4H, m), 2,06 - 2,19 (1H, m), 3,14 - 3,26 (1H, m), 6,63 (1H, br s), 6,73 (1H, d), 7,17 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+Na]<sup>+</sup> 265.

25 **Оптическое вращение**

Концентрация: 0,1 г/дл  
Лампа: натриевая  
Длина волны: 589 нм  
Температура: 25°C  
30 Длина пути: 10 см

Объем ячейки: 1 мл  
Растворитель: метанол  
[ $\alpha$ ] = +51,3

5 **Пример 26: цис-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамид**



10 Тетрабутиламмония фторид в THF (1 M; 0,154 мл, 0,15 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид (68 мг, 0,15 ммоль) в THF (3 мл) при к. т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при этих условиях в течение 2 ч., а затем

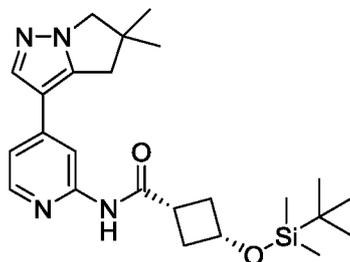
15 очищали с применением колонки SCX, последовательно с элюированием с помощью DCM, MeOH и 1% NH<sub>3</sub> в MeOH. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN

20 с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов с получением цис-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамид (43 мг, 85%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,30 (6H, s), 2,05 (2H, qd), 2,28 - 2,43 (2H, m), 2,71 - 2,85 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,91 (2H, s), 3,98 (1H, q), 5,13 (1H, d), 7,17 - 7,26 (1H, m), 7,98 (1H, s), 8,21 (1H, dd), 8,25 (1H, s),

25 10,30 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 327.

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид, описаны ниже.

**Получение цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида**



5

Цис-N-(4-бромпиридин-2-ил)-3-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоксамида (365 мг, 0,800 ммоль; полученный согласно примеру 6), 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3-диоксолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол (185 мг, 0,700 ммоль; полученный согласно примеру 23), фосфат калия (446 мг, 2,10 ммоль) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (55 мг, 0,070 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (0,80 мл) при к. т. Полученную смесь дегазировали, продували азотом, а затем нагревали при 85°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл) и DCM (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

10

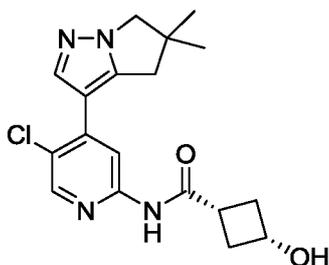
Полученную оранжевую камедь очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 0-40% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением цис-

15

3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида (68 мг, 22%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 22 °C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,36 (6H, s), 2,22 - 2,38 (2H, m), 2,49 - 2,67 (3H, m), 3,02 (2H, s), 3,93 (2H, s), 4,15 - 4,35 (1H, m), 7,11 (1H, dd), 7,82 (1H, s), 7,92 (1H, s), 8,17 (1H, d), 8,30 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 441.

20

**Пример 27: цис-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамида**

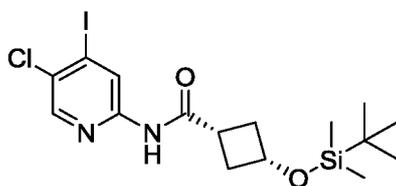


Тетрабутиламмония фторид в THF (1 М; 0,21 мл, 0,21 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору *цис*-3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-  
5 диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида (101 мг, 0,210 ммоль) в THF (3 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при этих условиях в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали с применением колонки SCX, последовательно с элюированием с помощью DCM, MeOH и 1% NH<sub>3</sub> в MeOH. Фракции, содержащие  
10 продукт, концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении, а полученный  
15 остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,1% муравьиной кислоты) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением *цис*-*N*-(5-хлор-4-(5,5-  
20 диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутана карбоксамида (35 мг, 45%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °С) 1,29 (6H, s), 2,04 (2H, qd), 2,37 (2H, qd), 2,77 (1H, ddd), 2,92 (2H, s), 3,96 (2H, s), 3,96 - 4,02 (1H, m), 5,14 (1H, d), 8,02 (1H, s), 8,29 (1H, s), 8,34 (1H, d), 10,51 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 361.

25

Процедуры получения исходного вещества, *цис*-3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида, описаны ниже.

**Получение цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида**

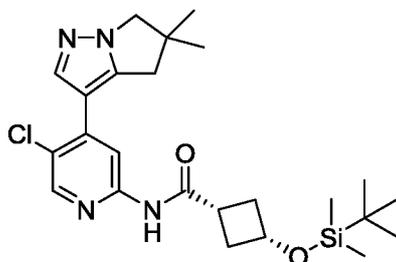


5

Т<sub>3</sub>Р в этилацетате (50 вес. %; 2,85 мл, 4,79 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-хлор-4-йодпиридин-2-амин (610 мг, 2,40 ммоль; полученного согласно примеру 2), цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоновой кислоты (552 мг, 2,40 ммоль; полученной согласно примеру 4) и пиридина (0,78 мл, 9,6 ммоль) в EtOAc (10 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили путем добавления насыщенного водного раствора хлорида аммония (30 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида (1,07 г, 96%) в виде кристаллического твердого вещества кремового цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 21 °C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 2,23 - 2,35 (2H, m), 2,47 - 2,64 (3H, m), 4,17 - 4,32 (1H, m), 7,95 (1H, bs), 8,18 (1H, s), 8,86 (1H, s). масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 467.

20

**Получение цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида**

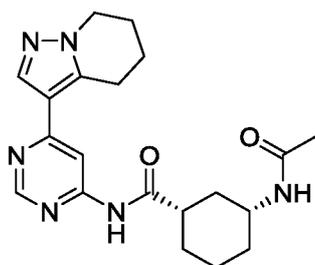


25

Цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид (461 мг, 0,840 ммоль), 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (200 мг, 0,76 ммоль; полученный согласно примеру 23), фосфат калия (486 мг, 2,29 ммоль) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (60,0 мг, 0,08 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане и воде при к. т. Полученную смесь дегазировали, продували азотом и нагревали при 85°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до к. т. и разделяли между EtOAc (50 мл) и водой (25 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную оранжевую камедь очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 0-40% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали досуха с получением *цис*-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида (101 мг, 28%) в виде бесцветного кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 21 °C) 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,35 (6H, s), 2,24 - 2,45 (2H, m), 2,5 - 2,74 (3H, m), 2,98 (2H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 - 4,24 (1H, m), 7,77 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,29 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 475.

**Пример 28: (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид**

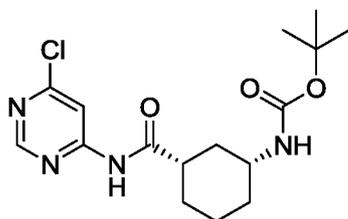


Колбу, загруженную (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамидом (100 мг, 0,34 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридином (84 мг, 0,34 ммоль), дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*бутилфосфино)ферроцен]палладием(II) (11 мг, 0,020 ммоль) и фосфатом калия (215 мг, 1,01 ммоль), вакуумировали и снова заполняли азотом (3x). Добавляли дегазированный 1,4-диоксан (1 мл) с последующим добавлением воды (0,2 мл) и смесь нагревали до 90°C и поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, а полученный

остаток разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на щелочном оксиде алюминия с градиентом элюирования 0-100% (10% MeOH в EtOAc) в гептане с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид (55 мг, 43%) в виде рыжевато-коричневого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ , 30 °C) 1,01 - 1,38 (4H, m), 1,76 - 2,02 (11H, m), 2,62 - 2,69 (1H, m), 3,10 (2H, t), 3,52 - 3,61 (1H, m), 4,13 (2H, t), 7,74 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,21 (1H, d), 8,75 (1H, d), 10,72 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 383.

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

**Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

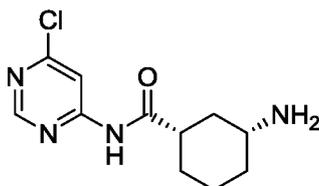


1-Хлор-N,N,2-триметилпропениламин (3,26 мл, 24,7 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (5,00 г, 20,6 ммоль; полученной согласно примеру 2) в DCM (50 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 90 мин. при к. т. Затем добавляли 6-хлорпиримидин-4-амин (2,66 г, 20,6 ммоль) и пиридин (2,0 мл, 25 ммоль) и полученную смесь перемешивали при этих условиях в течение 18 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл) и объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с

помощью 0-100% (10% метанола в этилацетате) в гептане. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,0 г, 14 %) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES- [M-H]- 353.

5

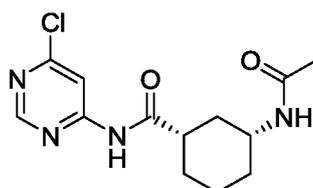
**Получение (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида дигидрохлорида**



Соляную кислоту в диоксане (4 М; 0,655 мл, 21,6 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((6-хлорпиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (900 мг, 2,54 ммоль) в метаноле (5 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при к. т. Затем смесь разбавляли толуолом (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида дигидрохлорида (880 мг, 106%) в виде белого твердого вещества, которое применяли непосредственно на следующем этапе без дополнительной очистки.

15

**Получение (1*S*,3*R*)-3-ацетидамо-*N*-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида**



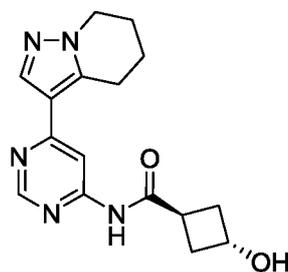
20

Ацетилхлорид (0,11 мл, 1,5 ммоль) добавляли к смеси (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида (0,217 г, 0,85 ммоль), пиридина (0,69 мл, 8,5 ммоль) и DCM (7,7 мл) при 0°C. Спустя 30 мин. добавляли еще 200 мкл ацетилхлорида. Затем это повторяли еще один последний раз спустя еще 30 мин. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью этилацетата (2х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде

25

кремния с градиентом элюирования 10-100% этилацетата в гексане, затем 0-15% метанола в этилацетате) с получением (1S,3R)-3-ацетида-*N*-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид (0,22 г, 87%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 0,99 - 1,16 (1H, m), 1,18 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,84 (6H, m), 1,85 - 1,97 (m, 1 H), 2,58 - 2,73 (1H, m) 3,50 - 3,64 (1H, m) 7,76 (1H, d) 8,12 (1H, d) 8,74 (1H, d) 11,18 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 297.

**Пример 29: транс-3-гидрокси-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамид**



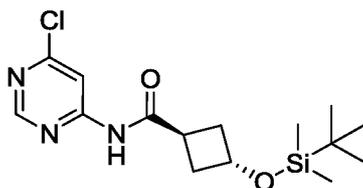
10

Соляную кислоту в диоксане (4 М; 0,085 мл, 0,34 ммоль) добавляли к раствору транс-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамид (29 мг, 0,070 ммоль) в MeOH (1 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 50 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением транс-3-гидрокси-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамид (10 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD, 30 °C) 1,93 - 2,05 (2H, m), 2,07 - 2,18 (2H, m), 2,26 (2H, m), 2,60 (2H, m), 3,17 - 3,28 (3H, m), 4,21 (2H, t), 4,49 (1H, p), 8,06 (1H, s), 8,33 (1H, d), 8,71 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 314.

25

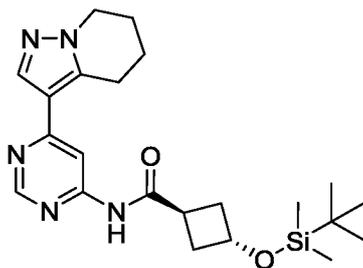
Процедуры получения исходного вещества, транс-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамид, описаны ниже.

**Получение транс-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамида**



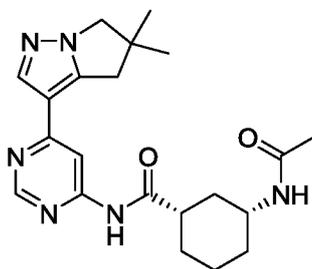
1-Хлор-*N,N*,2-триметилпропениламин (0,383 мл, 2,89 ммоль) добавляли к раствору  
5 транс-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоновой кислоты (0,667 г,  
2,89 ммоль; полученной согласно примеру 4, заменяя транс-3-  
гидроксициклобутанкарбоновой кислотой цис-3-гидроксициклобутанкарбоновую  
кислоту) в DCM (10 мл) и полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч.  
Затем добавляли 6-хлорпиримидин-4-амин (0,25 г, 1,93 ммоль) и пиридин (0,23 мл,  
10 2,9 ммоль) и смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Реакционную смесь гасили  
насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл) и разделяли слои. Водный  
слой экстрагировали с помощью DCM (2 x 50 мл). Объединенные органические слои  
промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над  
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.  
15 Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с  
градиентом элюирования 0-100% этилацетата в гептане. Содержащие продукт фракции  
объединяли, концентрировали при пониженном давлении с получением транс-3-  
((трет-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамида  
(0,230 г, 35%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C)  
20 0,00 (6H, s), 0,84 (9H, s), 2,10 (2H, m), 2,38 - 2,45 (2H, m), 3,21 (1H, t), 4,44 (1H, p), 8,14  
(1H, s), 8,71 (1H, s), 11,13 (1H, s br). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 342.

**Получение транс-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-N-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамида**



Транс-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(6-хлорпиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамид (100 мг, 0,29 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин (73 мг, 0,29 ммоль), дихлор-[1,1'-бис(ди-*трет*бутилфосфино)ферроцен]палладий(II) (9,5 мг, 0,01 ммоль) и фосфат калия (186 мг, 0,88 ммоль) загружали в колбу, а колбу вакуумировали и снова заполняли азотом (3х). Затем добавляли дегазированный 1,4-диоксан (1 мл) и смесь нагревали до 90°C и поддерживали при этих условиях в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разделяли между насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл) и этилацетатом (20 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 20 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане с получением транс-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамид (29 мг, 23%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 0,00 (6H, s), 0,89 (9H, s), 1,91 - 1,99 (2H, m), 2,08 (2H, m), 2,29 (2H, m), 2,63 (2H, m), 3,01 - 3,10 (1H, m), 3,23 (2H, t), 4,21 (2H, t), 4,52 - 4,63 (1H, m), 8,08 (1H, s), 8,31 (1H, d), 8,43 (1H, s br), 8,73 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 428.

**Пример 30: (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид**



25

Уксусный ангидрид (0,038 мл, 0,41 ммоль) по каплям добавляли к неочищенному (1S,3R)-3-амино-*N*-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамид гидрохлориду (0,120 г, 0,308 ммоль), 4-

диметиламинопиридину (2,07 мг, 0,02 ммоль) и триэтиламину (0,15 мл, 1,1 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл), и объединенные органические

5  
слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение,

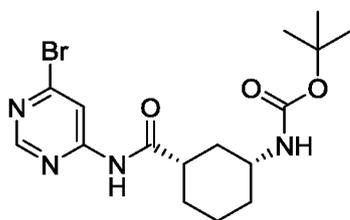
10  
концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида (0,066 г, 55%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 30 °C) 1,02 - 1,12 (1H, m), 1,25 - 1,37 (9H, m), 1,76 - 1,88 (6H, m), 1,90 - 1,96 (1H, m), 2,61 - 2,67 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,54 - 3,61 (1H, m), 3,92 (2H, s), 7,76

15  
(1H, br d), 8,03 (1H, d), 8,15 (1H, d), 8,73 (1H, dd), 10,75 (1H, s br). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 397.

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-N-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида

20  
гидрохлорида, описаны ниже.

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((6-бромпиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил) карбамата**

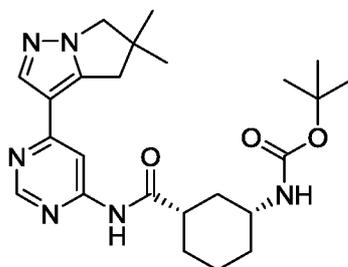


25  
1-Хлор-N,N,2-триметилпропениламин (0,46 мл, 3,5 ммоль) по каплям добавляли к раствору (1S,3R)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (699 мг, 2,87 ммоль; полученной согласно примеру 2) в DCM (10 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем

добавляли 6-бромпиримидин-4-амин (400 мг, 2,30 ммоль) и пиридин (0,28 мл, 3,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение ночи. Неочищенную реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Затем к полученному твердому веществу добавляли DCM. Полученную смесь затем  
5 фильтровали, а полученный в результате осадок очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-2% MeOH в DCM. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-((1R,3S)-3-((6-бромпиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (605 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 399

10

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

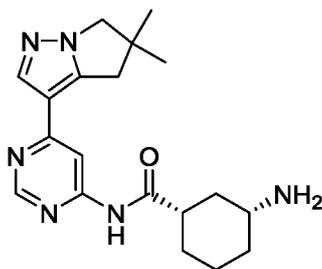


Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,039 г, 0,050 ммоль) добавляли  
15 к дегазированной смеси 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (0,18 г, 0,60 ммоль; полученного согласно примеру 23), трет-бутил-((1R,3S)-3-((6-бромпиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,20 г, 0,50 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,262 г, 1,50 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл). Смесь дегазировали и  
20 перемешивали при 90°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток поглощали в воде (20 мл). Полученную смесь последовательно экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и DCM (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток  
25 очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил-((1R,3S)-3-((6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,18 г, 79 %) в виде твердого вещества

кремового цвета.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C) 1,06 - 1,13 (1H, m), 1,35 (6H, s), 1,41 - 1,50 (12H, m), 1,87- 1,96 (3H, m), 2,26 - 2,37 (1H, d), 2,38 - 2,44 (1H, m), 3,04 (2H, s), 3,44 - 3,58 (1H, m) 3,93 (2H, s), 4,44 - 4,52 (1H, m), 8,00 (1H, br s), 8,13 (1H, s), 8,18 (1H, d), 8,72 (1H, d) *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 455.

5

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорида**

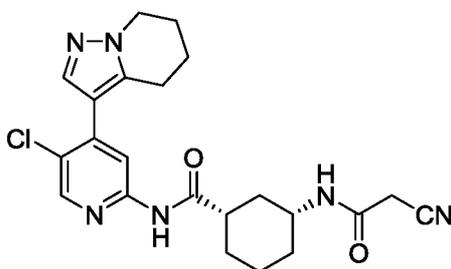


Трет-бутил-((1R,3S)-3-((6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,160 г, 0,35 ммоль) и соляную кислоту в диоксане (4 М; 0,71 мл, 2,8 ммоль) растворяли в метаноле (2 мл) при к. т. с доступом воздуха. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный в результате неочищенный (1S,3R)-3-амино-N-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида гидрохлорид (0,120 г, 88%) забирали на следующую стадию без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 355.

15

**Пример 31: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетида)циклогексанкарбоксамида**

20



НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль; полученного согласно примеру 2), 2-

25

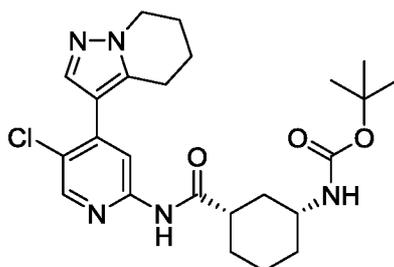
цианоуксусной кислоты (31,4 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, 5 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 80-100% EtOAc в гексане, с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексанкарбоксамид (51 мг, 35%) в виде белого твердого 10 вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,04 - 1,19 (1H, m), 1,21 - 1,39 (3H, m), 1,73 - 1,88 (5H, m), 1,93 (1H, br d), 1,99-2,10 (2H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,80 (2H, t), 3,52 - 3,64 (3H, m), 4,14 (2H, t), 7,76 (1H, s), 8,14 (1H, s), 8,19 (1H, d), 8,38 (1H, s), 10,59 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 441.

## 15 Оптическое вращение

Концентрация:	0,1 г/дл
Лампа:	натриевая
Длина волны:	589 нм
20 Температура:	20°C
Длина пути:	10 см
Объем ячейки:	1 мл
Растворитель:	DMSO
[α] =	+76,3

25

**Пример 31a: трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат**



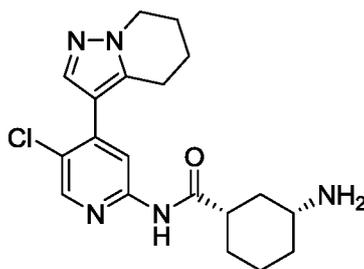
1-Хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,344 г, 2,57 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору (1*S*,3*R*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (0,611 г, 2,51 ммоль; полученной согласно примеру 2) в DCM (12 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем по каплям добавляли раствор 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин (0,50 г, 2,0 ммоль; полученного согласно примеру 2) и пиридина (0,65 мл, 8,0 ммоль) в DCM (18 мл). Бесцветная реакционная смесь становилась желтой. Ледяную баню удаляли, а реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение 18 ч.

10 Затем ту же самую реакцию повторяли следующим образом: 1-хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (1,032 г, 7,72 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору (1*S*,3*R*)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (1,8 г, 7,5 ммоль) в DCM (30 мл) при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Затем по 15 каплям добавляли раствор 5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-амин (1,5 г, 6,0 ммоль) и пиридина (2,0 мл, 24 ммоль) в DCM (50 мл). Бесцветная реакционная смесь становилась желтой. Ледяную баню удаляли, а реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение 18 ч.

Обе реакционные смеси затем объединяли и разбавляли MeOH (10 мл) для растворения 20 осадков. Полученный раствор промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, а органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до минимального объема. Полученный раствор подвергали флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 50-80% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2- 25 ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (2,6 г, 68%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,04 - 1,21 (1H, m), 1,38 - 1,52 (12H, m), 1,87 - 2,19 (7H, m), 2,31 (1H, br d), 2,36 - 2,49 (m, 1H), 2,95 (2H, t), 3,45 - 3,61 (m, 1H), 4,24 (2H, t), 4,34 - 4,52 (1H, m), 7,92 (s, 1H). масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 474.

30

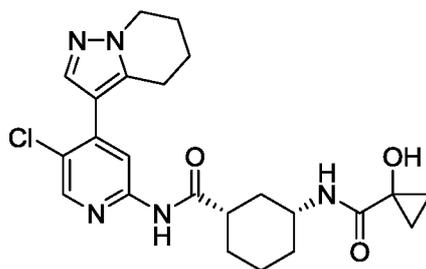
**Пример 31b: (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Соляную кислоту в диоксане (4 М; 3,2 мл, 13 ммоль) добавляли к перемешиваемой суспензии *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1 г, 2,11 ммоль) в 5 MeOH (4 мл) и DCM (4 мл). Суспензия реакционной смеси превращалась в прозрачный раствор. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении до выделения (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид в качестве соли, представляющей собой дигидрохлорид 10 (0,91 г, 97%), в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,12 - 1,39 (3H, m), 1,50 (1H, q), 1,77 - 1,90 (4H, m), 1,90 - 2,10 (4H, m), 2,57 - 2,69 (1H, m), 2,81 (2H, t), 2,95 - 3,09 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,77 (1H, s), 7,99 - 8,21 (4H, m), 8,39 (1H, s), 10,67 (1H, s). Дополнительные протоны HCl под широким синглетом при 5,61 ppm. масса/заряд (ES<sup>+</sup>), [M+H]<sup>+</sup> = 374.

15

**Пример 32: (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид**



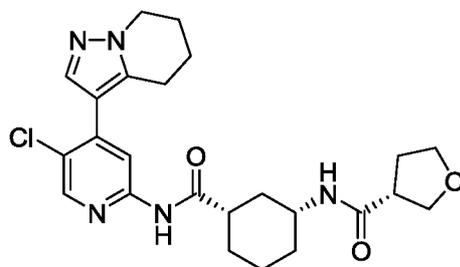
20 HATU (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль; полученного согласно примеру 31b), 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (34 мг, 0,34 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. 25 Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором

NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 80-100% EtOAc в гексане с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида (61 мг, 40%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,00 - 1,09 (m, 2H), 1,19 - 1,31 (1H, m), 1,34 - 1,40 (2H, m), 1,42 - 1,59 (3H, m), 1,88 - 2,17 (7H, m), 2,30 (1H, br d), 2,44 - 2,58 (1H, m), 2,83 (1H, s), 2,90 - 2,99 (2H, m), 3,83 - 3,95 (1H, m), 4,24 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,94 (1H, s), 8,19 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,46 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 458.

#### Оптическое вращение

15	Концентрация:	0,1 г/дл
	Лампа:	натриевая
	Длина волны:	589 нм
	Температура:	20°C.
	Длина пути:	10 см
20	Объем ячейки:	1 мл
	Растворитель:	DMSO
	[α] =	+105,4

**Пример 33: (R)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид**



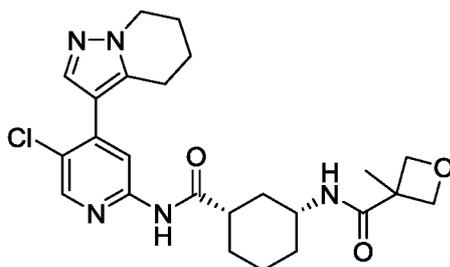
НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида

дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль; полученного согласно примеру 31b), (R)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (43 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 80-100% EtOAc в гексане с получением (R)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид (77 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,10 - 1,29 (1H, m), 1,36 - 1,58 (3H, m), 1,84 - 2,04 (5H, m), 1,85 - 2,05 (5H, m), 2,06 - 2,21 (4H, m), 2,25 (1H, br d), 2,41-2,55 (1H, m), 2,82 - 2,97 (4H, m), 3,76 - 3,99 (4H, m), 4,23 (2H, t), 5,66 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,13 (1H, s), 8,21 - 8,33 (2H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

#### Оптическое вращение

Концентрация:	0,1 г/дл
Лампа:	натриевая
20 Длина волны:	589 нм
Температура:	20°C.
Длина пути:	10 см
Объем ячейки:	1 мл
Растворитель:	DMSO
25 [α] =	+79,7

**Пример 34: N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-метилоксетан-3-карбоксамид**

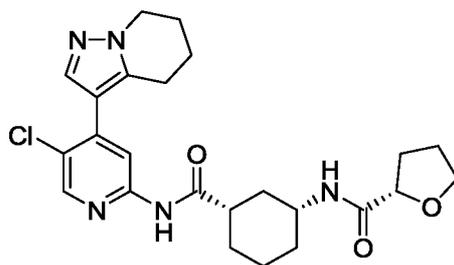


НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль; полученного согласно примеру 31b), 3-метилоксетан-3-карбоновой кислоты (43 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 80-100% EtOAc в гексане с получением *N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-метилоксетан-3-карбоксамида (71 мг, 45%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,17 - 1,33 (1H, m), 1,42 - 1,62 (6H, m), 1,86 - 2,16 (7H, m), 2,21 - 2,34 (1H, m), 2,44 - 2,57 (1H, m), 2,90 - 2,99 (1H, m), 3,89 - 4,02 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,46 (2H, d), 4,84 - 4,89 (2H, m), 5,86 (1H, d), 7,91 (1H, s), 8,09 (1H, br s), 8,19 (1H, s), 8,28 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

#### Оптическое вращение

20	Концентрация:	0,1 г/дл
	Лампа:	натриевая
	Длина волны:	589 нм
	Температура:	20°C.
	Длина пути:	10 см
25	Объем ячейки:	1 мл
	Растворитель:	DMSO
	[α] =	+64,2

**Пример 35: (S)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид**



- 5 НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль; полученного согласно примеру 31b), (S)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (43 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч.
- 10 Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с
- 15 градиентом элюирования 80-100% EtOAc в гексане с получением (S)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (41 мг, 26%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,12 - 1,26 (1H, m), 1,35 - 1,57 (3H, m), 1,79 - 2,15 (10H, m), 2,20 - 2,35 (2H, m), 2,41 - 2,53 (1H, m), 2,94 (2H, t), 3,81 - 3,96 (3H, m), 4,23 (2H, t), 4,33 (1H, dd), 6,60 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,26 (2H, s), 8,36
- 20 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

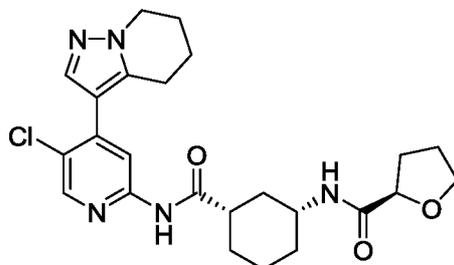
Оптическое вращение

Концентрация:	0,1 г/дл
Лампа:	натриевая
25 Длина волны:	589 нм
Температура:	20°C.
Длина пути:	10 см
Объем ячейки:	1 мл
Растворитель:	DMSO

$[\alpha] = +54,1$

**Пример 36: (R)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид**

5



НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль; полученного согласно примеру 31b), (R)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (43 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 80-100% EtOAc в гексане с получением (R)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (55 мг, 35%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 27 °C) 1,13 - 1,37 (1H, m), 1,37 - 1,58 (3H, m), 1,82 - 2,17 (11H, m), 2,20 - 2,36 (2H, m), 2,51 (1H, br s), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,81 - 3,98 (3H, m), 4,25 (2H, t), 4,33 (1H, dd), 6,62 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,27 - 8,31 (1H, s), 8,78 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

25 Оптическое вращение

Концентрация: 0,1 г/дл

Лампа: натриевая

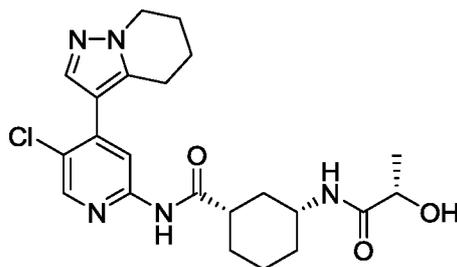
Длина волны: 589 нм

Температура: 20°C.

Длина пути: 10 см  
Объем ячейки: 1 мл  
Растворитель: DMSO  
[ $\alpha$ ] = +46,5

5

**Пример 37: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамид**

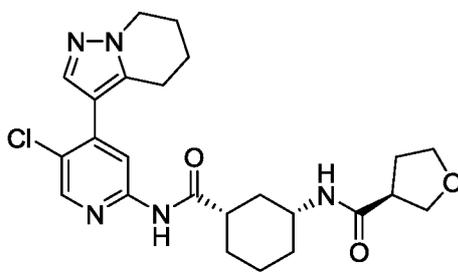


НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид  
10 дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль; полученного согласно примеру 31b), (S)-2-гидроксипропановой кислоты (0,033 г, 0,37 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната  
15 натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,2% гидроксида аммония, pH 10) и MeCN с  
20 уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамид (0,066 г, 44%) в виде белого твердого  
25 вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,15 - 1,31 (1H, m), 1,39 - 1,59 (6H, m), 1,87 - 2,17 (8H, m), 2,28 (1H, br d), 2,48 - 2,61 (1H, m), 2,96 (2H, t), 3,84 - 3,98 (1H, m), 4,20 - 4,28 (3H, m), 6,43 (1H, d), 7,95 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,33 (1H, s), 8,96 (1H, br s).  
масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 446.

Оптическое вращение

Концентрация:	0,1 г/дл
Лампа:	натриевая
Длина волны:	589 нм
Температура:	20°C.
5 Длина пути:	10 см
Объем ячейки:	1 мл
Растворитель:	DMSO
$[\alpha] =$	+56,6

10 **Пример 38: (S)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид**



15 НАТУ (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль; полученного согласно примеру 31b), (S)-тетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (43 мг, 0,37 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором

20 гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 80-100% EtOAc в гексане с получением (S)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-

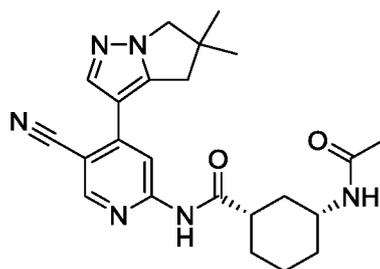
25 тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамид (70 мг, 44%).  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 27 °C) 1,09 - 1,26 (m, 1H), 1,38 - 1,59 (m, 3H), 1,87 - 2,05 (m, 5H), 2,07 - 2,21 (m, 4H), 2,29 (1H, d), 2,38 - 2,58 (1H, m), 2,82 - 2,99 (4H, m), 3,78 - 4,00 (4H, m),

4,24 (2H, t), 5,63 (1H, d), 7,92 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,40 (1H, br s).  
масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

Оптическое вращение

5	Концентрация:	0,1 г/дл
	Лампа:	натриевая
	Длина волны:	589 нм
	Температура:	20°C.
	Длина пути:	10 см
10	Объем ячейки:	1 мл
	Растворитель:	DMSO
	[α] =	+60,4

15 **Пример 39: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-циано-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**

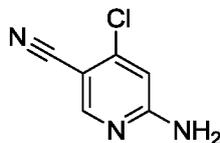


5,5-Диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-  
пирроло[1,2-b]пиразол (195 мг, 0,57 ммоль; полученный согласно примеру 14), (1S,3R)-  
20 3-ацетамидо-N-(4-хлор-5-цианопиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (184 мг,  
0,57 ммоль), карбонат цезия (561 мг, 1,72 ммоль), диоксан (4,3 мл) и воду (1,4 мл)  
объединяли в 100-мл круглодонной колбе с получением бесцветного раствора. Раствор  
продували азотом в течение 15 мин. и добавляли предварительный катализатор XPhos  
2-го поколения (33 мг, 0,04 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 95°C в  
25 атмосфере азота в течение 1 часа, затем охлаждали и разбавляли DCM (50 мл).  
Органический слой промывали водой (2 x 25 мл) перед концентрированием при  
пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с  
помощью колоночной флэш-хроматографии с градиентом элюирования 0-10%  
метанола в DCM. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном

давлении, а полученный остаток повторно очищали с помощью обращенно-фазовой HPLC (15 г колонка для обращенно-фазовой хроматографии RediSep Rf Gold(R) reversed-phase HP C18 от Teledyne Isco, 10-40 мкм диоксид кремния) с градиентом элюирования 0-80% ацетонитрила в воде. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-циано-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (59 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,99 - 1,19 (1H, m), 1,21 - 1,40 (9H, m), 1,73 - 1,84 (6H, m), 1,90 (1H, br s), 2,60 - 2,73 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,49 - 3,67 (1H, m), 3,97 (2H, s), 7,74 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,72 (1H, s), 10,90 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 421.

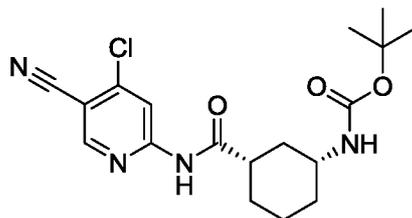
Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-хлор-5-цианопиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

#### 15 Получение 6-амино-4-хлорникотинитрила



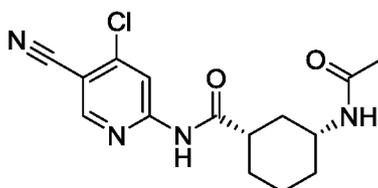
Дегазированную смесь дицианоцинка (0,57 г, 4,8 ммоль), 5-бром-4-хлорпиридин-2-амин (1,00 г, 4,82 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (0,28 г, 0,24 ммоль) и DMF (12 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения (170°C, 2 мин.). Реакционную смесь охлаждали и очищали непосредственно с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% этилацетата в гексанах. Фракции, содержащие продукт, объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученное желтое масло повторно очищали с применением тех же условий, которые были только что описаны, с получением 6-амино-4-хлорникотинитрила (0,47 г, 64%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 6,63 (1H, s), 7,34 (2H, br s), 8,38 (1H, s). <sup>13</sup>C ЯМР (75 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 95,59 (1C, s) 107,12 (1C, s) 116,17 (1C, s) 143,41 (1C, s) 154,87 (1C, s) 162,32 (1C, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 154.

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((4-хлор-5-цианопиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



1-Хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,23 мл, 1,7 ммоль) добавляли к раствору  
5 (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (310 мг,  
1,27 ммоль; полученной согласно примеру 2) в DCM (5,5 мл) при к. т. с получением  
бесцветного раствора. Реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение  
2 ч. и эту реакционную смесь добавляли непосредственно к раствору 6-амино-4-  
10 хлорникотинонитрила (178 мг, 1,16 ммоль) и пиридина (0,37 мл, 4,6 ммоль) в DCM  
(11 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и поддерживали  
при этих условиях в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли DCM и  
промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над  
сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.  
15 Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-  
хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% метанола в  
DCM. Полученное в результате вещество повторно очищали с помощью флэш-  
хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% этилацетата в  
гексанах с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-хлор-5-цианопиридин-2-  
ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (330 мг, 75%) в виде белого твердого вещества.  
20 *масса/заряд*: ES+ [M+Na<sup>+</sup>]+ 401.

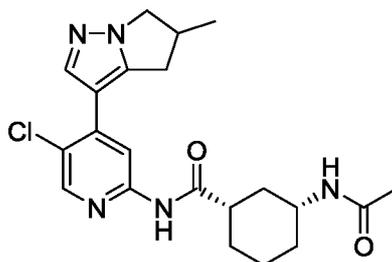
**Получение (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-хлор-5-цианопиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



25 Соляную кислоту в диоксане (4 M; 1,5 мл, 44 ммоль) добавляли к раствору *трет*-  
бутил-((1R,3S)-3-((4-хлор-5-цианопиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата  
(330 мг, 0,87 ммоль) в MeOH (2,9 мл) в атмосфере азота с получением бесцветного

раствора. Спустя 2 ч. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества (302 мг). Это твердое вещество растворяли в DCM (4,8 мл) и добавляли триэтиламин (0,61 мл, 4,4 ммоль) и уксусный ангидрид (123 мкл, 1,31 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч., а затем разбавляли DCM. Реакционную смесь промывали водой (30 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (30 мл), высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% метанола в DCM, затем изократическим 10% метанолом в этилацетате с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-хлор-5-цианопиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (184 мг, 66%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 321.

**Пример 40: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



*Смесь соединений из примеров 41 и 42, неизвестное соотношение*

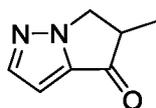
Уксусный ангидрид (0,20 мл, 2,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (670 мг, 1,79 ммоль), триэтиламина (0,52 мл, 3,8 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амина (11 мг, 0,09 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Смесь очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX и необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 M NH<sub>3</sub> в MeOH. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении. Полученный неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента элюирования 0-100% EtOAc в гептане с

последующим изократическим 10% MeOH в EtOAc. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (693 мг, 93%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °С) 1,05 - 1,11 (1H, m), 1,23 (3H, d), 1,27 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,89 (1H, br d), 2,52 - 2,63 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,13 - 3,19 (1H, m), 3,20 - 3,28 (1H, m), 3,50 - 3,63 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,27 - 4,37 (1H, m), 7,75 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 416.

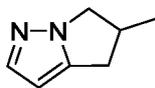
- 10 Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

#### Получение 5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-4-она

15



- н-Бутиллитий в гексане (1,6 М; 49,9 мл, 79,8 ммоль) по каплям добавляли к 2-метил-3-(1Н-пиразол-1-ил)пропановой кислоте (4,92 г, 31,9 ммоль) в THF (150 мл) при -78°С на протяжении периода 20 минут в атмосфере азота. Полученную в результате суспензию перемешивали при -78°С в течение 15 минут. Реакционную смесь затем нагревали до -45°С и поддерживали при этих условиях в течение 30 мин. перед тем, как обеспечивали ее нагревание до 15°С. Реакционную смесь затем медленно выливали в ледяной насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Смесь разбавляли Et<sub>2</sub>O (100 мл), разделяли фазы и водный слой экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (50 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали с помощью MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением 5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-4-она (1,3 г, 30%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 21°С) 1,45 (3H, d), 3,27 - 3,38 (1H, m), 4,09 (1H, dd), 4,74 (1H, dd), 6,65 (1H, d), 7,79 (1H, d).

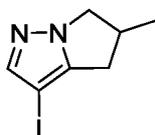
**Получение 5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола**

5

Гидрат гидразина (2,28 мл, 47,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-4-она (1,28 г, 9,40 ммоль) в диэтиленгликоле (26,8 мл, 282 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 180°C в течение 1 часа. Затем обеспечивали незначительное охлаждение реакционной смеси.

- 10 Гидроксид калия (1,85 г, 32,9 ммоль) осторожно добавляли к смеси, а полученную в результате суспензию перемешивали при 150°C в течение 2 ч. Затем обеспечивали незначительное охлаждение смеси перед разбавлением водой, подкислением разбавленной 2 М HCl до pH 4,5 и экстрагированием с помощью Et<sub>2</sub>O (5 × 30 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3 × 20 мл) и насыщенным
- 15 водным раствором хлорида натрия (20 мл), высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (0,98 г, 86%) в виде прозрачного бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,28 (3H, d), 2,39 - 2,54 (1H, m), 2,99 - 3,16 (2H, m), 3,66 - 3,76 (1H, m), 4,23 - 4,33 (1H, m), 5,92 (1H, d), 7,48 (1H, d).

20

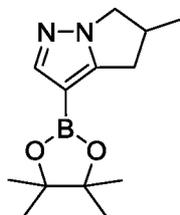
**Получение 3-йод-5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола**

- 25 NIS (1,81 г, 8,04 ммоль) добавляли порциями к 5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолу (0,89 г, 7,31 ммоль) в ацетонитриле (15 мл) при к. т. в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при 23°C в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и последовательно промывали водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой высушивали над
- 30 MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-йод-5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (1,8 г, 99%) в виде оранжевого

масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °С) 1,28 (3H, d), 2,43 (1H, dd), 3,00 (1H, dd), 3,06 - 3,14 (1H, m), 3,79 (1H, dd), 4,36 (1H, dd), 7,46 (1H, s). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  249.

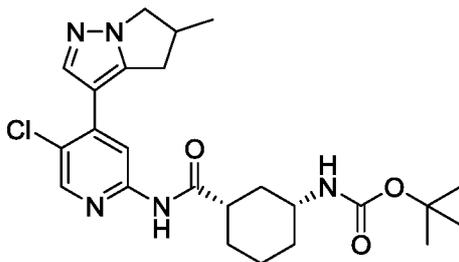
**Получение 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-**

5 **4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола**



Комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 М; 6,85 мл, 8,91 ммоль) по каплям добавляли к 3-йод-5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразолу (1,7 г, 6,9 ммоль) в THF (20 мл) при 0°С на протяжении периода 5 минут в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 0°С в течение 30 минут. Затем к смеси по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,10 мл, 10,3 ммоль), поддерживая внутреннюю температуру на уровне 0°С. Затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до к.т. в течение ночи перед ее разбавлением EtOAc (50 мл) и последовательным промыванием насыщенным водным раствором  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (50 мл), водой (50 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). Органический слой высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и выпаривали с получением 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (1,5 г, 87%) в виде бледно-коричневого масла, которое кристаллизовалось.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °С) 1,26 (3H, d), 1,29 (12H, s), 2,57 (1H, dd), 3,01 - 3,22 (2H, m), 3,64 - 3,75 (1H, m), 4,27 (1H, ddd), 7,76 (1H, s).

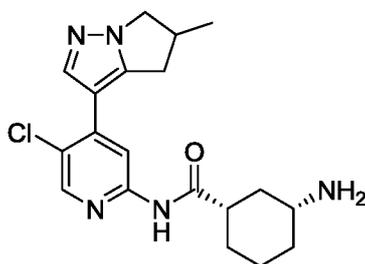
**Получение трет-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,25 г, 0,31 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразола (1,03 г, 3,75 ммоль), *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,5 г, 3,13 ммоль; 5 полученного согласно примеру 10) и двухосновного фосфата калия (1,63 г, 9,38 ммоль) в 1,4-диоксане (15 мл) и воде (3 мл). Полученную смесь дегазировали и перемешивали при 90°C в течение 18 ч. в атмосфере азота. Затем обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т., разбавляли EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл). 10 Органический экстракт высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3- 15 ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,0 г, 69%) в виде желтой пены. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 30 °C) 1,07 - 1,12 (1H, m), 1,70 - 1,82 (3H, m), 1,85 - 1,93 (1H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,66 (1H, dd), 3,11-3,18 (1H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 6,76 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,52 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 474.

20

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



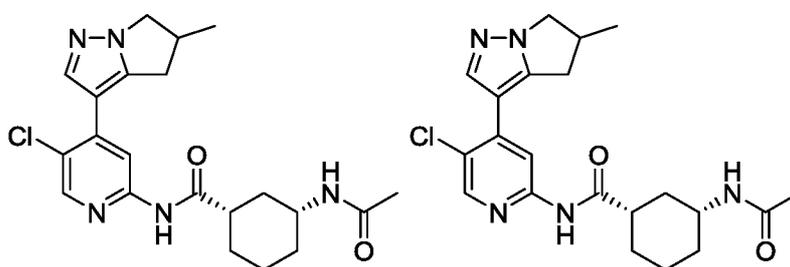
25

*Трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (1,11 г, 2,34 ммоль) растворяли в DCM (20 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (1,8 мл, 23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь очищали с помощью

ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а чистые фракции выпаривали досуха с получением (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,68 г, 77%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 374.

**Примеры 41 и 42: изомер 1 и изомер 2 (1S,3R)-3-ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**

10



Пример 41, изомер 1

Пример 42, изомер 2

15 *Чистые энантимеры. Конфигурация метила неизвестна для примера 41 и 42, но является противоположной в примере 41 относительно примера 42*

(1S,3R)-3-Ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (670 мг, 1,79 ммоль; пример 40) разделяли с помощью препаративной HPLC (колонка Chiral Technologies IA, 20 мкм диоксид кремния, 100 мм в диаметре, 250 мм в длину) с применением смеси 70/15/15 гептана/EtOH/MeOH в качестве элюентов и скорости потока 450 мл/мин., фракции, содержащие необходимые соединения, концентрировали при пониженном давлении с получением быстрее элюирующегося изомера 1 (1S,3R)-3-ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (356 мг, 48%) и медленнее элюирующегося изомера 2 (1S,3R)-3-ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (348 мг, 47%).

Пример 41. Изомер 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид:

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,05 - 1,15 (1H, m), 1,25 (3H, d), 1,26-1,39 (3H, m), 1,72-1,83 (6H, m), 1,90 (1H, br d), 2,55 - 2,62 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,11 - 3,19 (1H, m), 3,21 - 3,28 (1H, m), 3,51 - 3,62 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,27 - 4,37 (1H, m), 7,75 (1H, d br), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 416.

10 Пример 42. Изомер 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид:

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,08 - 1,13 (1H, m), 1,24 (3H, d), 1,25 - 1,36 (3H, m), 1,62-1,85 (6H, m), 1,91 (1H, br d), 2,52-2,61 (1H, m), 2,67 (1H, dd), 3,13-3,19 (1H, m),  
15 3,21-3,29 (1H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,76 (1H, dd), 4,32 (1H, dd), 7,74 (1H, d), 7,98 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,34 (1H, s), 10,54 (1H, s).

Условия для аналитической обращенно-фазовой хиральной хроматографии

20 Колонка:	колонка Chiral Technologies IA
Размеры колонки:	5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 250 мм в длину
Подвижная фаза А:	гептан
Подвижная фаза В:	1:1 EtOH:MeOH
Градиент:	изократический, 30% подвижная фаза В
25 Скорость потока:	2 мл/мин. в течение 15 мин.
Время удержания:	7,9 мин., изомер 1 9,3 мин., изомер 2
э. и.	99,4%, изомер 1 97,6%, изомер 2

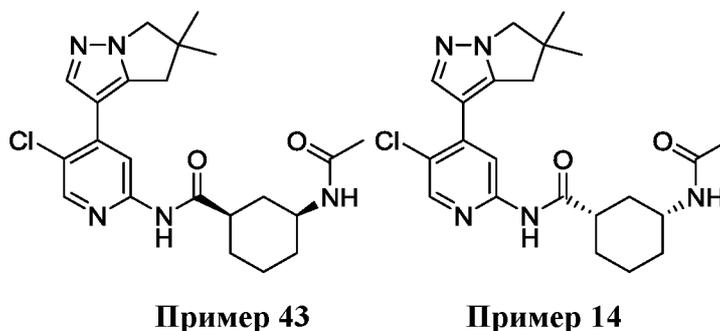
30

**Пример 43: (1R,3S)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**

и

**(1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (пример 14)**

5



Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,019 г, 0,02 ммоль) и карбонат цезия (0,464 г, 1,42 ммоль) добавляли к дегазированному раствору 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразолу (1,6 мл, 0,50 ммоль, в виде 0,106 г/мл раствора в диоксане; полученному согласно примеру 14), цис-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,20 г, 0,47 ммоль; полученного согласно примерам 10 и 12, заменяя цис-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислотой (полученной в примере 2, промежуточные соединения) (1S,3R)-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновую кислоту и ацетилхлоридом уксусный ангидрид), 1,4-диоксана (2,6 мл) и воды (0,52 мл). Полученную смесь погружали в предварительно нагретую масляную баню, установленную на 85°C. Спустя 3 ч. еще 20 300 мкл маточного раствора 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразола (0,106 г/мл в диоксане) добавляли к теперь уже светло-оранжевой реакционной смеси. Реакционную смесь поддерживали при этой температуре в течение еще 45 мин., а затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали с 25 помощью этилацетата (x2). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате желтый остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 10-100% этилацетата в гексанах, затем 0-20% метанола в этилацетате с получением цис-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(5,5-

диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,147 г, 72%) с примесью незначительного количества пинаколдиола в виде грязно-белого твердого вещества.

- 5 Это вещество разделяли на его энантиомеры с применением условий SFC (колонка: (S,S) Whelk-O1, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, температура колонки 40°C, выходное давление 100 бар, скорость потока 75 мл/мин.), с элюированием с помощью 30% изопропанола в CO<sub>2</sub>, с получением соединения из примера 14, (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,053 г, 26%), в виде белого пенообразного твердого вещества и соединения из примера 43, (1R,3S)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,061 г, 30%), в виде белого пенообразного твердого вещества.

15

(1R,3S)-3-Ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (пример 43):

- 20 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,05 (1H, d), 1,22 - 1,40 (9H, m), 1,78 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,56 - 2,69 (1H, m), 2,89 (2H, s), 3,47 - 3,65 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,74 (1H, br d), 7,99 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,54 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

Условия аналитической SFC

- 25 Колонка: (S,S) Whelk-O1  
Размеры колонки: 5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 100 мм в длину  
Температура колонки: 40°C  
Подвижная фаза А: CO<sub>2</sub> (100%)  
Подвижная фаза В: изопропанол  
30 Градиент: изократический, 30% подвижная фаза В  
Скорость потока: 5 мл/мин. в течение 5 мин.  
Время удержания: 2,92 мин., пример 14  
3,54 мин., пример 43  
э. и. >98%, пример 14

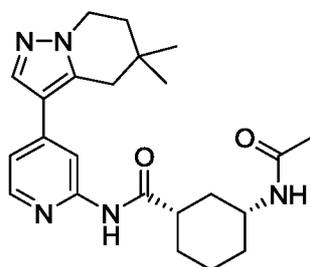
95,5%, пример 43

Оптическое вращение для (1R,3S)-3-ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (пример 43)

5

Концентрация: 0,1 г/дл  
Лампа: натриевая  
Длина волны: 589 нм  
Температура: 20°C  
10 Длина пути: 10 см  
Объем ячейки: 1 мл  
Растворитель: DMSO  
[ $\alpha$ ] = -60,6

15 **Пример 44: (1S,3R)-3-ацетиамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



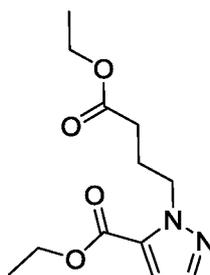
20 Уксусный ангидрид (0,022 мл, 0,23 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропирозоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (70 мг, 0,19 ммоль), триэтиламина (0,056 мл, 0,40 ммоль) и *N,N*-диметилпиридин-4-амина (1,2 мг, 9,5 мкмоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. и неочищенную  
25 реакционную смесь очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния,

30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (44 мг, 56%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,04 (6H, s), 1,06 - 1,15 (1H, m), 1,32 - 1,38 (3H, m), 1,66 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,94 (3H, m), 2,58 - 2,64 (1H, m), 2,78 (2H, s), 3,54 - 3,62 (1H, m), 4,14 (2H, t), 7,16 (1H, dd), 7,76 (1H, d), 7,84 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,24 (1H, d), 10,34 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 410.

10

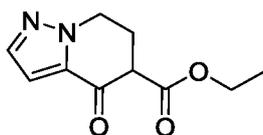
Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

#### 15 Получение этил-1-(4-этокси-4-оксобутил)-1H-пиразол-5-карбоксилата

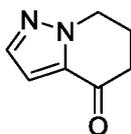


Этил-4-бромбутианоат (10 мл, 71 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси этил-1H-пиразол-5-карбоксилата (9,9 г, 71 ммоль) и карбоната калия (11,7 г, 84,8 ммоль) в DMF (70 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3x). Объединенные органические слои промывали водой (2x), высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 20% этилацетата в пентане, с получением необходимого этил-1-(4-этокси-4-оксобутил)-1H-пиразол-5-карбоксилата (9,0 г, 50%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,24 (3H, t), 1,38 (3H, t), 2,11 - 2,25 (2H, m), 2,25 - 2,38 (2H, m), 4,12 (2H, q), 4,34 (2H, q), 4,63 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,47 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 255. Также выделялся этил-1-(4-этокси-4-оксобутил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (8 г, 44,5%).

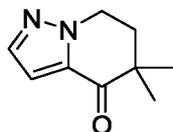
25

**Получение этил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилата**

Трет-бутоксид калия (1,39 г, 12,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-1-(4-этокси-4-оксобутил)-1Н-пиразол-5-карбоксилата (2,1 г, 8,3 ммоль) в толуоле (20 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 10 минут, а затем нагревали до 110°C, что приводило к образованию густого осадка. Смесь нагревали при этих условиях в течение 30 минут, а затем охлаждали до к. т. перед подкислением разбавленной HCl и экстрагированием с помощью этилацетата (3х). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением этил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилата (1,7 г, 99%) в виде твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 209.

**Получение 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-4(5H)-она**

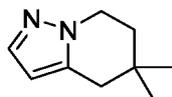
Хлорид лития (0,458 г, 10,8 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору этил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-5-карбоксилата (1,5 г, 7,2 ммоль) в DMSO (15 мл). Смесь нагревали при 120°C в течение 24 ч., затем охлаждали до к. т. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3х). Объединенные органические слои объединяли и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 50% этилацетата в гептане, с получением 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-4(5H)-она (0,90 г, 92%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 2,26 - 2,45 (2H, m), 2,65 - 2,75 (2H, m), 4,35 - 4,45 (2H, m), 6,87 (1H, d), 7,55 (1H, d).

**Получение 5,5-диметил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-4(5H)-она**

Гидрид натрия (60 вес. % в минеральном масле; 705 мг, 17,6 ммоль) добавляли к раствору 6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-4(5Н)-она (800 мг, 5,88 ммоль) в DMF (5,0 мл) при 0°C. Смесь перемешивали в течение 10 минут при этих условиях, а затем добавляли йодметан (1,10 мл, 17,6 ммоль). Ледяную баню удаляли, а реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. Добавляли воду и смесь подкисляли с помощью разбавленного водного раствора соляной кислоты до pH 7. Реакционную смесь затем экстрагировали с помощью простого эфира (3x), и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 30% этилацетата в гептане, с получением 5,5-диметил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-4(5Н)-она (800 мг, 83%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,27 (6H, s), 2,06 - 2,26 (2H, m), 4,32 - 4,5 (2H, m), 6,86 (1H, d), 7,54 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 165.

15

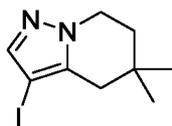
#### **Получение 5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**



Гидрат гидразина (1,18 мл, 24,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5,5-диметил-6,7-дигидропиразоло[1,5-а]пиридин-4(5Н)-она (800 мг, 4,87 ммоль), растворенного в диэтиленгликоле (10 мл, 105 ммоль). Полученный раствор перемешивали при 180°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем удаляли от источника тепла и к смеси осторожно добавляли гидроксид калия (957 мг, 17,1 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 170°C в течение 2 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до pH 5 разбавленным водным раствором соляной кислоты (2 н.) и экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (5 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали водой (2 x 20 мл), а затем высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (650 мг, 89%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,05 (6H, s), 1,66 - 1,97 (2H, m), 2,57 (2H, s), 4,15 (2H, t), 5,92 - 5,94 (1H, m), 7,44 (1H, d).

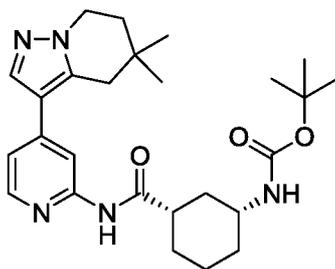
30

#### **Получение 3-йод-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**



NIS (1,07 мг, 4,76 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (650 мг, 4,33 ммоль), растворенного в ацетонитриле (10 мл), при 23°C. Полученную смесь перемешивали при 23°C в течение
   
 5 16 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc (20 мл) и последовательно промывали водой (2 x 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 3-йод-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (1,1 г, 92%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР
   
 10 (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,07 (6H, s), 1,80 (2H, t), 2,43 (2H, s), 4,24 (2H, t), 7,48 (1H, s).

**Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

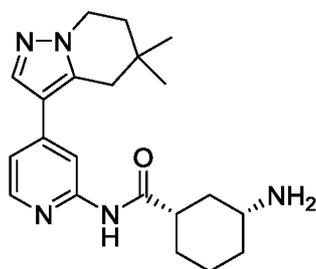


15

Дихлор[1,1'-бис(ди-*трет*-бутилфосфино)ферроцен]палладий(II) (44 мг, 0,070 ммоль) добавляли к дегазированному раствору *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (300 мг,
   
 20 0,67 ммоль; полученного согласно примеру 16), 3-йод-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (242 мг, 0,88 ммоль) и трехосновного фосфата калия (429 мг, 2,02 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Неочищенную реакционную смесь охлаждали и очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX.
   
 25 Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH и содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта в виде коричневого масла. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом

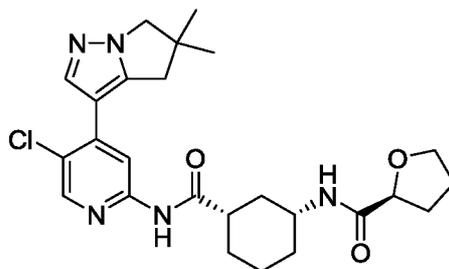
элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (170 мг, 54%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30°C) 1,03 (6H, s), 1,04 - 1,15 (1H, m), 1,21 - 1,41 (12H, m), 1,72 - 1,81 (3H, m), 1,83 - 1,92 (3H, m), 2,53 - 2,62 (1H, m), 2,65 - 2,69 (2H, m), 4,16 (2H, t), 6,76 (1H, br d), 7,76 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,43 (1H, s). Нижнее основание широкого (1H) мультиплета пика HOD при 3,3 ppm. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 468.

10 **Получение (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



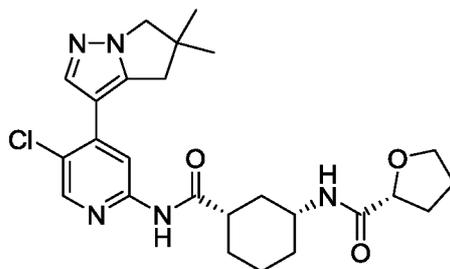
Трифторуксусную кислоту (1 мл) добавляли к *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (170 мг, 0,36 ммоль) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток подвергали ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 2 М NH<sub>3</sub> в MeOH. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 7% (1% аммиака в метаноле) в DCM, с получением (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (70 мг, 52%) в виде твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 368.

**Пример 45: (S)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид**



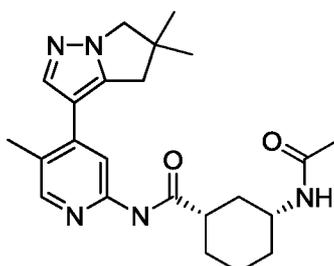
НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору (S)-тетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (0,03 мл, 0,31 ммоль), (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-**b**]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль; полученного согласно примеру 14) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в DMA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., а затем гасили водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл), а органический слой промывали солевым раствором (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали под давлением с получением (S)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-**b**]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид (59 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,19 - 1,36 (9H, s), 1,49 (1H, q), 1,70 (1H, d), 1,74 - 1,89 (6H, m), 2,02 - 2,16 (1H, m), 2,58 - 2,68 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,63 (1H, dd), 3,75 (1H, q), 3,89 (1H, q), 3,95 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,31 - 8,38 (1H, m), 10,55 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 486.

**Пример 46: (R)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-**b**]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамид**



НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору (R)-тетрагидрофуран-2-карбоновой  
 кислоты (0,03 мл, 0,31 ммоль), (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-  
 5 4Н-пирроло[1,2-в]пиазол-3-ил)пиадин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг,  
 0,26 ммоль; полученного согласно примеру 14) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в  
 DMA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч., а затем гасили  
 водой (20 мл). Смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл), а органический слой  
 промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл), высушивали над  
 10 MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный  
 остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18  
 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением  
 смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве  
 элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали досуха с  
 15 получением (R)-N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
 в]пиазол-3-ил)пиадин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-  
 карбоксамид (61 мг, 49%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц,  
 DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,20 - 1,37 (9H, s), 1,49 (1H, q), 1,70 (1H, d), 1,75 - 1,9 (6H, m), 2,04 -  
 2,16 (1H, m), 2,58 - 2,68 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,58 - 3,67 (1H, m), 3,75 (1H, q), 3,89 (1H,  
 20 q), 3,95 (2H, s), 4,17 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,55  
 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 486.

**Пример 47: (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
 в]пиазол-3-ил)-5-метилпиадин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



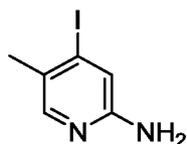
5,5-Диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (94 мг, 0,26 ммоль; полученный согласно примеру 23) добавляли к раствору (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (2,1 мл) и воде (0,4 мл) с получением бесцветного раствора. Раствор продували азотом в течение 10 мин., а затем добавляли карбонат цезия (244 мг, 0,75 ммоль) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (19,6 мг, 0,02 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 7 ч., а затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли EtAOc (50 мл), а затем промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 0-10% MeOH в DCM, с получением (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (37 мг, 36%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,00 - 1,16 (1H, m), 1,27 (9H, s), 1,78 (6H, s), 1,85 - 1,96 (1H, m), 2,33 (3H, s), 2,55 - 2,65 (1H, m), 2,86 (2H, s), 3,88 - 3,97 (2H, m), 7,75 (1H, d), 7,82 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,13 (1H, s), 10,45 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 410.

#### Оптическое вращение

20	Концентрация:	0,1 г/дл
	Лампа:	натриевая
	Длина волны:	589 нм
	Температура:	25°C
	Длина пути:	10 см
25	Объем ячейки:	1 мл
	Растворитель:	DMSO
	[α] =	+39,7

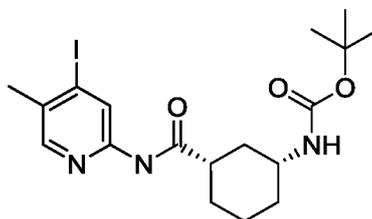
Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1*S*,3*R*)-3-ацетамидо-*N*-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

#### Получение 4-йод-5-метилпиридин-2-амина



Белую суспензию 2-фтор-4-йод-5-метилпиридина (3,00 г, 12,7 ммоль) и концентрированного водного раствора гидроксида аммония (3,5 мл, 90 ммоль) в DMSO (17 мл) подвергали воздействию микроволнового излучения (140°C, 4 ч.), а затем охлаждали. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и воды и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл), и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM с получением 4-йод-5-метилпиридин-2-амина (800 мг, 27%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц, DMSO- $d_6$ , 27 °C) 2,13 (s, 3 H) 5,81 (s, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,75 (s, 1 H). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 235.

15 **Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

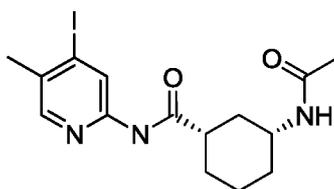


1-Хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,24 мл, 1,8 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (321 мг, 1,32 ммоль; полученной согласно примеру 2) в DCM (2,8 мл) с получением бесцветного раствора. Раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч., а затем добавляли раствор 4-йод-5-метилпиридин-2-амина (281 мг, 1,2 ммоль) и пиридина (0,24 мл, 3,0 ммоль) в DCM (2,8 мл) при 0°C. Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали при этих условиях 3 ч. перед разбавлением DCM и промыванием насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-

((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (530 мг, 96%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 27 °C) 1,02 - 1,13 (1H, m), 1,44-1,53 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,65 - 1,80 (3H, m), 1,87 (1H, br d), 2,29 (3H, s), 2,52 - 2,61 (1H, m), 3,19 - 3,34 (1H, m), 6,78 (1H, br d), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,43 (1H, s).

5 *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 460.

**Получение (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



10

Солянокислый диоксан (4 М; 2,1 мл, 8,6 ммоль) добавляли к трет-бутил-((1R,3S)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (393 мг, 0,86 ммоль) в MeOH (4,3 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч., с получением белой смеси. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Добавляли TEA (0,60 мл, 4,3 ммоль) и уксусный ангидрид (0,16 мл, 1,7 ммоль) и реакцию перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Затем смесь разбавляли DCM и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид

15

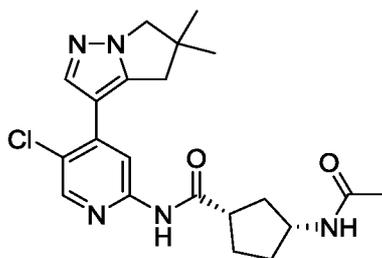
20

25

(100 мг, 29%) в виде прозрачного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 27 °C) 1,04 - 1,13 (1H, m), 1,19 - 1,39 (3H, m), 1,69 - 1,81 (6H, m), 1,86 (1H, br d), 2,29 (3H, s), 2,55 - 2,61 (1H, m), 3,41 - 3,62 (1H, m), 7,75 (1H, br d), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,45 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 402.

**Пример 48: (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксамид**

30

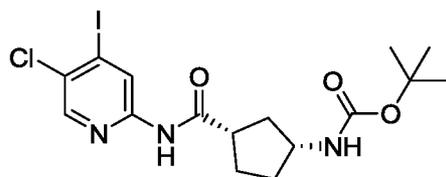


Уксусный ангидрид (0,25 мл, 2,67 ммоль) добавляли к (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксамиду (500 мг, 1,34 ммоль) и ТЕА (0,64 мл, 4,6 ммоль) в DCM (10 мл) и MeOH (2 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 6 ч. Реакционную смесь затем разбавляли DCM и последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и водой перед высушиванием над сульфатом магния, фильтрованием и концентрированием при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,1% муравьиную кислоту) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксиамида (340 мг, 61%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO, 30°C) 1,28 (6H, s), 1,45 - 1,51 (1H, m), 1,62 (1H, dt), 1,79 (3H, s), 1,81 - 1,89 (3H, m), 2,15 (1H, dt), 2,90 (2H, s), 3,00 (1H, dq), 3,95 (2H, s), 4,04 (1H, dq), 7,90 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,35 (1H, s), 10,58 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 416.

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксиамида, описаны ниже.

25

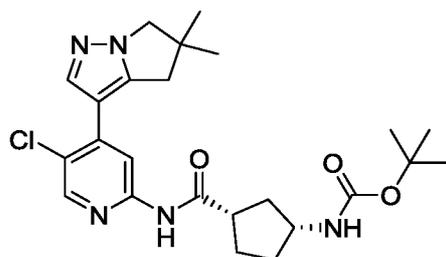
**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклопентил)карбамата**



Т<sub>3</sub>Р ( $\geq 50$  вес. % в этилацетате; 2,60 мл, 4,36 ммоль) добавляли к раствору 5-хлор-4-йодпиридин-2-амина (694 мг, 2,18 ммоль; полученного согласно примеру 2), (1S,3R)-3-*tert*-бутоксикарбонил)амино)циклопентанкарбоновой кислоты (500 мг, 2,18 ммоль) и пиридина (0,71 мл, 8,7 ммоль) в EtOAc (10 мл). Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония (25 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (50 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклопентил)карбамата (650 мг, 64%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,39 (9H, s), 1,46 - 1,63 (2H, m), 1,74 - 1,83 (3H, m), 2,04 - 2,17 (1H, m), 2,90 - 3,00 (1H, m), 3,70 - 3,84 (1H, m), 6,73 - 6,82 (1H, m), 8,39 (1H, s), 8,73 (1H, s), 10,68 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 466.

15

**Получение *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентил)карбамата**



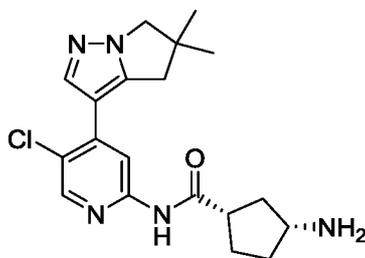
20

5,5-Диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол (665 мг, 1,95 ммоль; полученный согласно примеру 23) добавляли к *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклопентил)карбамату (650 мг, 1,40 ммоль), предварительному катализатору XPhos 2-го поколения (110 мг, 0,14 ммоль) и двухосновному фосфату калия (729 мг, 4,19 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (4 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 85°C в течение 20 ч. Реакционную смесь

25

разбавляли EtOAc (50 мл), и последовательно промывали водой (2 x 25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 25-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентил)карбамата (600 мг, 91%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 474.

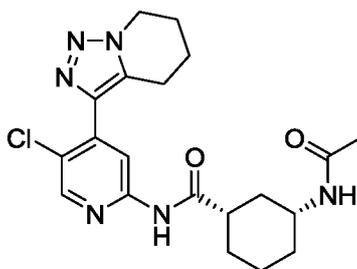
10 **Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксамид**



15 Соляную кислоту в диоксане (4 M; 1,6 мл, 6,3 ммоль) медленно добавляли к *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклопентил)карбамату (600 мг, 1,27 ммоль) в DCM (10 мл) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение 4 ч., а затем хранили в холодильнике в течение 72-часового периода. Реакционную смесь разбавляли DCM (10 мл) и MeOH (2 мл) и добавляли соляную кислоту в диоксане (4 M; 1,6 мл, 6,3 ммоль) в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при к. т. в течение дополнительных 18 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 M NH<sub>3</sub> в MeOH, а фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксамид (473 мг, 99%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27°C) 1,28 (6H, s), 1,49 (1H, dd), 1,59 (1H, dd), 1,73 (1H, dd), 1,91 (2H, q), 2,04

(1H, td), 2,89 - 2,93 (3H, m), 3,78 - 3,83 (1H, m), 3,95 (2H, s), 8,00 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,34 (1H, s). Амид NH не наблюдали; сигнал NH<sub>2</sub> предположительно был ниже широкого пика воды. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 374.

5 **Пример 49: (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Димер метокси(циклооктадиен)иридия(I) (54 мг, 0,08 ммоль) добавляли к 4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридину (100 мг, 0,81 ммоль), 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану (312 мг, 2,44 ммоль) и 4,4'-ди-трет-бутил-2,2'-дипиридилу (44 мг, 0,16 ммоль) в THF (2 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После охлаждения получали примерно 2,3 мл реакционной смеси, содержащей неочищенный 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин, в виде суспензии. *масса/заряд*: ES+ [M+3H-(C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup> 168.

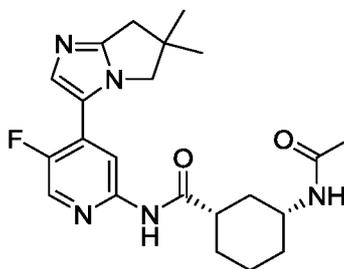
Неочищенный 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин (примерно 0,3 мл вышеупомянутой реакционной суспензии) добавляли к смеси (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (10 мг, 0,02 ммоль; полученного согласно примеру 12), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (15 мг, 0,05 ммоль) и предварительного катализатора XPhos 2-го поколения (1,9 мг, 2,4 мкмоль) в 1,4-диоксане (2 мл) и воде (0,5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь нагревали до 60°C и поддерживали при этих условиях в течение 45 минут. Затем обеспечивали охлаждение этой реакционной смеси до к. т.

В отдельной колбе оставшуюся суспензионную смесь, содержащую неочищенный 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин (примерно 2,0 мл), добавляли к смеси (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (70 мг, 0,17 ммоль; полученного согласно примеру 12), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (325 мг, 1,00 ммоль) и предварительного катализатора XPhos 2-го поколения (26 мг, 0,03 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (4 мл) в атмосфере азота.

Полученную смесь перемешивали при 60°C в течение 45 минут. Затем обеспечивали охлаждение этой реакционной смеси до к. т.

Обе охлажденные реакционные смеси объединяли, а затем разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Полученную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 100 мл), и объединенные органические слои высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с применением градиента элюирования 0-100% EtOAc в петролейном эфире с последующим градиентом элюирования 0-20% MeOH в EtOAc. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,8% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (20 мг, 25%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц, 21 °C) 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,37 (3H, m), 1,68 - 1,81 (6H, m), 1,81 - 1,92 (3H, m), 1,99 - 2,10 (2H, m), 2,56 - 2,70 (1H, m), 2,82 (2H, t), 3,51 - 3,63 (1H, m), 4,42 (2H, t), 7,80 (1H, d), 8,26 (1H, s), 8,48 (1H, s), 10,73 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 417.

**Пример 50: (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



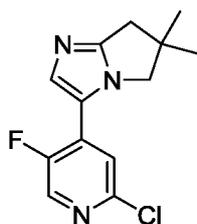
Уксусный ангидрид (0,024 мл, 0,26 ммоль) по каплям добавляли к (1S,3R)-3-амино-N-(4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамиду (0,080 г, 0,22 ммоль), 4-диметиламинопиридину (1 мг, 11 мкмоль) и триэтиламину (0,093 мл, 0,67 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. в атмосфере

азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл), и объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,070 г, 79%). <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30°C) 1,02 - 1,21 (1H, m), 1,22 - 1,38 (9H, m), 1,70 - 1,82 (6H, m), 1,91 (1H, br d), 2,54 - 2,65 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,58 (1H, dt), 4,00 (2H, s), 7,44 (1H, d), 7,76 (1H, d), 8,34 (1H, d), 8,38 (1H, d), 10,56 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 414.

15

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-N-(4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

20 **Получение 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазола**

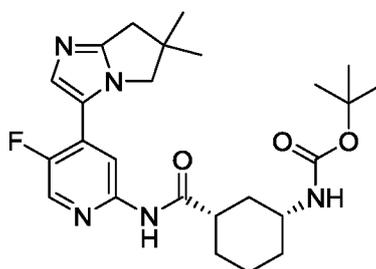


6,6-Диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол (0,180 г, 1,32 ммоль; полученный согласно примеру 22), 2-хлор-5-фтор-4-йодпиридин (0,476 г, 1,85 ммоль), карбонат цезия (0,474 г, 1,45 ммоль), триэтиламин (0,368 мл, 2,64 ммоль), трифенилфосфин (0,055 г, 0,21 ммоль) и диацетоксипалладий (0,024 г, 0,11 ммоль) суспендировали в 1,4-диоксане (5 мл) и герметизировали в пробирке для микроволновой обработки. Реакционную смесь подвергали воздействию микроволнового излучения (100°C, 16 ч.) и охлаждали до к. т. Реакционную смесь разбавляли DCM (20 мл) и промывали водой (3 x 25 мл). Затем органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и

30

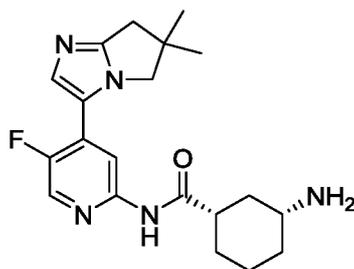
концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-  
5 а]имидазола (0,185 г, 53%) в виде оранжевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,34 (6H, s), 2,80 (2H, s), 3,93 (2H, s), 7,32 (1H, d), 7,59 (1H, d), 8,26 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 266.

10 **Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



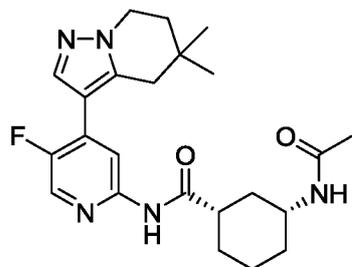
Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (43 мг, 0,04 ммоль) добавляли к 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазолу (100 мг, 0,38 ммоль), *трет*-бутил-((1R,3S)-3-карбамоилциклогексил)карбамату (109 мг, 0,45 ммоль; полученному согласно примеру 25), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантену (44 мг, 0,08 ммоль) и карбонату цезия (368 мг, 1,13 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Смесь дегазировали в течение 5 минут в атмосфере азота, а полученную в результате суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения (120°C, 3 ч.). Реакционную смесь разделяли между водой (20 мл) и DCM  
20 (40 мл). Слои разделяли с применением картриджа для разделения фаз и органический слой адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-60% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-  
25 ((1R,3S)-3-((4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (142 мг, 80%). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Трет-бутил-((1R,3S)-3-((4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,100 г, 0,21 ммоль) растворяли в DCM (5 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,16 мл, 2,1 ммоль).  
 5 Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин., а затем очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением практически чистого  
 10 (1S,3R)-3-амино-N-(4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида в виде бесцветной камеди (100 мг). Эту камедь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 372.

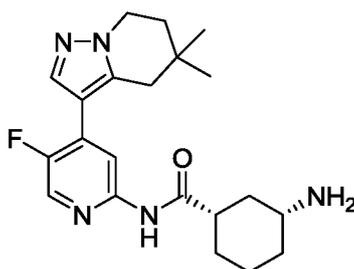
**Пример 51: (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Уксусный ангидрид (0,088 мл, 0,93 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (300 мг, 0,78 ммоль; описанного в  
 20 примере 51a), триэтиламина (0,23 мл, 1,6 ммоль) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Добавляли диоксид кремния и удаляли летучие вещества путем концентрирования при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 0,5% метанола в этилацетате, с получением  
 25 (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-

ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (300 мг, 90%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 30 °C) 1,03 (6H, s), 1,02 - 1,14 (1H, m), 1,24 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,86 - 1,91 (3H, m), 2,55 - 2,64 (1H, m), 2,69 (2H, s), 3,52 - 3,64 (1H, m), 4,16 (2H, t), 7,64 - 7,81 (2H, m), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,45 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 428.

**Пример 51а: (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



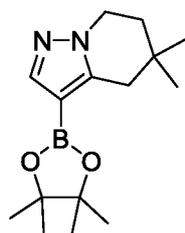
10

TFA (2 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,1 г, 2,27 ммоль) в DCM (20 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч, а затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 7 н.  $\text{NH}_3$  в MeOH. Фракции, содержащие чистый продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,87 г, 100%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 22 °C) 1,01 - 1,12 (7H, m), 1,31 - 1,49 (3H, m), 1,83 - 1,99 (5H, m), 2,14 (1H, d), 2,35 (1H, td), 2,66 - 2,85 (3H, m), 4,23 (2H, t), 7,85 (1H, d), 7,99 - 8,18 (2H, m), 8,29 (1H, d). Сигнал  $\text{NH}_2$  не наблюдали и считали его ниже широкого пика воды при 1,66 ppm. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 386.

25

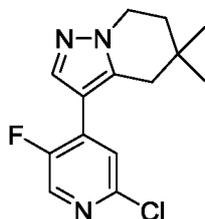
Процедуры получения исходного вещества, *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата, описаны ниже.

**Получение 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**



Комплекс хлорида изопротилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 М; 9,1 мл, 12 ммоль)  
5 по каплям добавляли к 3-йод-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридину (2,5 г, 9,1 ммоль; полученному согласно примеру 44) в THF (20 мл) в атмосфере азота при 0°C. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (2,8 мл, 14 ммоль) и удаляли ледяную баню. Реакционную смесь поддерживали при этих  
10 условиях в течение 18 ч., а затем разбавляли Et<sub>2</sub>O (20 мл). Эту новую смесь последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-  
15 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (2,5 г, 100%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,06 (6H, s), 1,29 (12H, s), 1,79 (2H, t), 2,74 (2H, s), 4,16 (2H, t), 7,72 (1H, s).

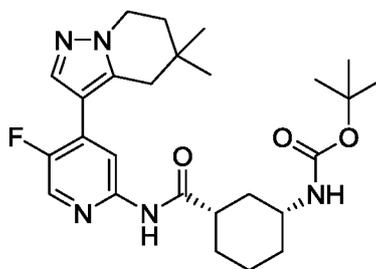
**Получение 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**



2-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин (1,55 г, 6,03 ммоль), 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-  
1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин (2,0 г, 7,2 ммоль), предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,48 г, 0,60 ммоль) и  
25 двухосновный фосфат калия (3,15 г, 18,1 ммоль) растворяли в дегазированном диоксане (20 мл) и воде (1 мл) при 21°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч., а затем обеспечивали ее охлаждение до к. т. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл),

промывали водой (10 мл), а органический слой концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (1,3 г, 77%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C) 1,10 (6H, s), 1,89 (2H, m), 2,68 (2H, s), 4,26 (2H, t), 7,27 (1H, d), 7,80 (1H, d), 8,23 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 280.

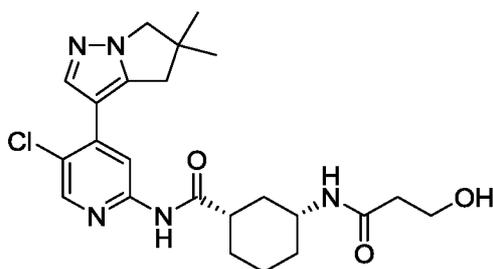
10 **Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



15 Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,496 г, 0,43 ммоль) добавляли к 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридину (1,2 г, 4,29 ммоль), *трет*-бутил-((1R,3S)-3-карбамоилциклогексил)карбамату (1,04 г, 4,29 ммоль; полученному согласно примеру 25), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантену (0,496 г, 0,86 ммоль) и карбонату цезия (4,19 г, 12,9 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь дегазировали в течение 5 мин. в атмосфере азота, а затем подвергали воздействию микроволнового излучения (120°C; 17 ч.). Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и этилацетатом (100 мл) перед фильтрованием. Слои разделяли и органический слой адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью изократического 50% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,1 г, 53%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ , 30 °C) 1,03 (6H, s), 1,02 - 1,14 (1H, m), 1,20 - 1,35 (3H, m),

1,39 (9H, s), 1,70 - 1,79 (3H, br m), 1,82 - 1,92 (3H, m), 2,54 - 2,63 (1H, m), 2,68 (2H, s), 4,16 (2H, t), 6,76 (1H, br d), 7,76 (1H, d), 8,19 (1H, d), 8,29 (1H, d), 10,43 (1H, s). Мультиплет 1H ниже пика воды. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 486.

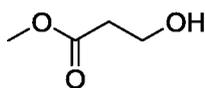
5 **Пример 52: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамид**



10 Трифторуксусную кислоту (6,5 мкл, 0,080 ммоль) добавляли к (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-  
((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропанамидо)циклогексанкарбоксамиду (0,046 г, 0,080 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной  
15 хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-  
гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамид (0,032 г, 82%) в виде бесцветного  
20 твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,08 - 1,21 (1H, m), 1,34 (6H, s), 1,35 - 1,49 (3H, m), 1,88 - 1,93 (3H, m), 2,10 - 2,37 (2H, m), 2,36 - 2,49 (2H, m), 2,48 - 2,57 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,79 - 3,92 (3H, m), 3,95 (2H, s), 6,56 (1H, br d), 8,09 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,89 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 460.

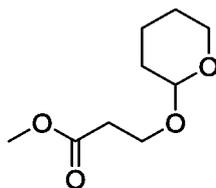
25 Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропанамидо)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

**Получение метил-3-гидроксипропаноата**



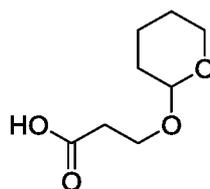
Оксетан-2-он (22 мл, 350 ммоль) по каплям добавляли к перемешиваемому раствору MeOH (300 мл) и серной кислоты (5,6 мл, 104 ммоль) при 0°C. Спустя 18 ч. реакцию смесь повторно охлаждали до 10°C и порциями добавляли бикарбонат натрия (18,1 г, 215 ммоль) (pH = 7 после добавления). Полученную суспензию оставляли перемешиваться при к. т. в течение 30 минут. Затем смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли DCM и фильтровали второй раз. Новый фильтрат выпаривали досуха с получением метил-3-гидроксипропаноата (35 г, 97%) в виде бесцветной жидкости. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C) 2,41 - 2,45 (1H, m), 2,58 (2H, t), 3,72 (3H, s), 3,89 (2H, t).

### Получение метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропаноата



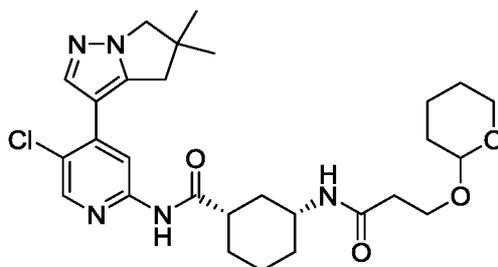
Пиридин-4-метилбензолсульфонат (4,22 г, 16,8 ммоль) добавляли к раствору метил-3-гидроксипропаноата (35 г, 336 ммоль) и 3,4-дигидро-2H-пирана (43 мл, 470 ммоль) в DCM (500 мл) в атмосфере азота. Раствор перемешивали при к. т. в течение 2,5 дня. Затем смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и органический слой высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью изократического 15% этилацетата в гептане, с получением метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропаноата (26 г, 41%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 24 °C) 1,37 - 1,46 (4H, m), 1,54 - 1,59 (2H, m), 2,56 (2H, t), 3,39 - 3,42 (1H, m), 3,53 - 3,63 (4H, m), 3,68 - 3,75 (1H, m), 3,81 - 3,87 (1H, m), 4,57 (1H, t).

### Получение 3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропановой кислоты



Водный раствор гидроксида натрия (2 н.; 134 мл, 268 ммоль) добавляли к раствору метил-3-(тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропаноата (26 г, 138 ммоль) в THF (300 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 5 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Добавляли этилацетат (100 мл) и разделяли слои. Водный слой охлаждали до 0°C и осторожно по каплям добавляли водный раствор HCl (1 н.) до достижения pH 3,5. Затем водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (2 x 250 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-((тетрагидро-2H-пиран-2-илокси)пропановой кислоты (24 г, 98%) в виде бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 24 °C) 1,45 - 1,62 (4H, m), 1,63 - 1,85 (2H, m), 2,64 - 2,68 (2H, m), 3,52 - 3,56, (1H, m), 3,70 - 3,74, (1H, m), 3,85 - 3,89 (1H, m), 3,99 - 4,03 (1H, m), 4,62 - 4,66 (1H, m), 11,2 (1H, br s).

15 **Получение (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропанамидо)циклогексанкарбоксамид**



НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору 3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропановой кислоты (54 мг, 0,31 ммоль), (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль; полученного согласно примеру 14) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в DMA (2 мл). Полученную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. перед добавлением HCl в диоксане (4 М; 0,52 мл, 2,1 ммоль). Эту новую смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед подщелачиванием насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Полученную

смесь разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (50 мл). Органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) перед пропуском через картридж для разделения фаз. Органические фракции высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении.

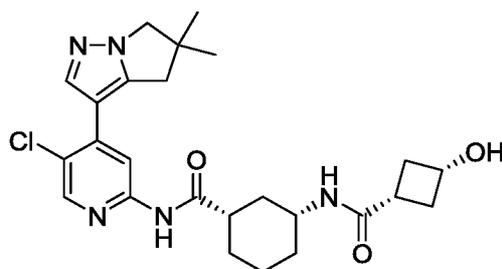
5 Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-

10 диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-((тетрагидро-2H-пиран-2-ил)окси)пропанамидо)циклогексанкарбоксамид (46 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 30°C) 1,05 - 1,2 (1H, m), 1,24 - 1,51 (13H, m), 1,52 - 1,63 (1H, m), 1,64 - 1,71 (1H, m), 1,72 - 1,83 (3H, m), 1,88 - 1,93 (1H, m), 2,25 - 2,35 (2H, m), 2,57 - 2,7 (1H, m), 2,90 (2H, s), 3,38 - 3,44 (1H, m), 3,48 - 3,58 (1H,

15 m), 3,59 - 3,64 (1H, m), 3,74 (1H, ddd), 3,81 (1H, ddt), 3,95 (2H, s), 4,55 (1H, d), 7,78 (1H, d), 8,00 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, s), 10,56 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 544.

**Пример 53: (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(цис-3-гидроксициклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид;**

20

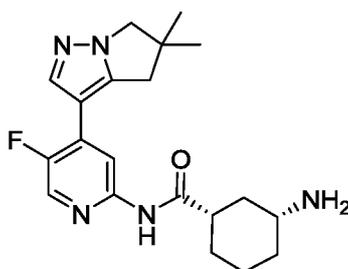


НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору цис-3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)циклобутанкарбоновой кислоты (71 мг, 0,31 ммоль; полученной согласно примеру 4), (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-

25 дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль; полученного согласно примеру 14) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в DMA (2 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. перед добавлением раствора тетрабутиламмония фторида в THF (1 M; 1,0 мл, 1,0 ммоль). Смесь перемешивали при к. т. в течение 2 ч. перед гашением водой (20 мл).

Смесь экстрагировали с помощью DCM (50 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия (50 мл) перед пропусканием через картридж для разделения фаз. Органические фракции высушивали над  $MgSO_4$  и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1%  $NH_3$ ) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в EtOAc. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-((цис)-3-гидроксициклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид (0,037 г, 53%) в виде белого твердого вещества.  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ , 30°C) 1,34 (6H, s), 1,47 - 1,49 (3H, m), 1,85 - 1,99 (5H, m), 2,10 - 2,30 (4H, m), 2,39 - 2,62 (4H, m), 2,96 (2H, s), 3,79 - 3,86 (1H, m), 3,95 (2H, s), 5,90 (1H, br d), 8,09 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,26 (1H, s), 8,69 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 486.

**Пример 54: (1S,3R)-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид**

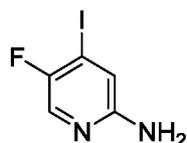


Соляную кислоту в диоксане (4 M; 3,2 мл, 13 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (600 мг, 1,27 ммоль) в DCM (9,5 мл) с получением желтой суспензии. Добавляли метанол (~5 мл), в результате чего получали прозрачный желтый раствор. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при к. т., а затем концентрировали при пониженном давлении с получением

(1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид в виде соли, представляющей собой дигидрохлорид (488 мг, 87%), и грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,23 - 1,36 (9H, m), 1,50 (1H, q), 1,77 - 1,89 (2H, m), 1,89 - 2,01 (1H, m), 2,01 - 2,09 (1H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,94 (2H, s), 2,97 - 3,09 (1H, m), 3,95 (2H, s), 7,85 - 7,93 (1H, m), 7,98 - 8,14 (3H, m), 8,26 - 8,32 (2H, m), 10,56 (1H, s). 1 эквивалент HCl считали включенным в широкий синглет при 5,4 ppm. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 372.

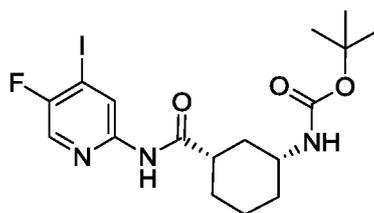
Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата, описаны ниже.

#### **Получение 5-фтор-4-йодпиридин-2-амина**



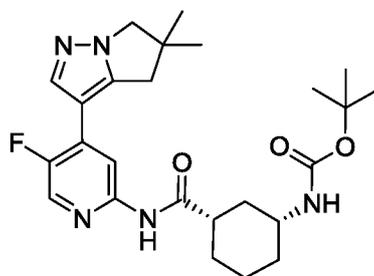
Концентрированный водный раствор гидроксида аммония (26 вес. %; 7,0 мл, 45 ммоль) по каплям добавляли (с незначительным выделением тепла) к раствору 2,5-дифтор-4-йодпиридина (2,0 г, 8,30 ммоль) в DMSO (2 мл) с получением белой суспензии. Суспензию нагревали в устройстве для микроволновой обработки до 140°C в течение 4 ч. Реакционную смесь разделяли между EtOAc и водой и водный слой экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 50 мл). Объединенные органические фракции концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток адсорбировали на силикагеле перед очищением с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния (0-10% метанол в DCM) с получением 5-фтор-4-йодпиридин-2-амина (1,3 г, 66%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 5,96 (1H, br s) 5,96 (1H, s) 6,92 (1H, d) 7,77 - 7,84 (1H, m). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 239.

#### **Трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат**



1-Хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (0,62 мл, 4,7 ммоль) добавляли к раствору (1*S*,3*R*)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (843 мг, 3,47 ммоль; полученной согласно примеру 2) в DCM (15 мл). Бесцветный раствор перемешивали при к. т. в течение 1,5 ч. Затем добавляли раствор 5-фтор-4-йодпиридин-2-амина (750 мг, 3,15 ммоль) и пиридина (0,51 мл, 6,3 ммоль) в DCM (15 мл). Полученную реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. перед разбавлением DCM (200 мл) и промыванием водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% метанола в DCM с получением *tert*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (827 мг, 57%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,01 - 1,19 (1H, m), 1,18 - 1,31 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,61 - 1,81 (m, 3H), 1,87 (1H, d), 2,53 - 2,62 (1H, m), 3,16 - 3,26 (1H, m), 6,78 (1H, br d), 8,26 (1H, s), 8,60 (1H, d), 10,61 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+Na<sup>+</sup>]<sup>+</sup> 486.

**Получение *tert*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

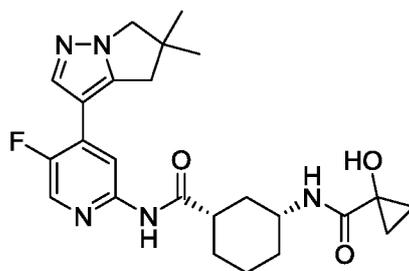


Карбонат цезия (2,81 г, 8,61 ммоль) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,090 г, 0,11 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиразола

(0,828 г, 3,16 ммоль; полученного согласно примеру 23), *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,33 г, 2,87 ммоль), диоксана (24 мл) и воды (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 95°C и поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (250 мл) и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия перед высушиванием над сульфатом натрия, фильтрованием и концентрированием при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% этилацетата в гексанах с получением *трет*-бутил-((1*R*,3*S*)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (600 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,03 - 1,15 (1H, obsc. m), 1,22 - 1,32 (9H, m), 1,38 (9H, s), 1,69 - 1,82 (3H, m), 1,89 (1H, br d) 2,53 - 2,64 (1H, m), 2,93 (2H, s), 3,21 - 3,32 (1H, m), 3,96 (2H, s), 6,78 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,27 (1H, d), 8,31 (1H, d), 10,45 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

**Пример 55: (1*S*,3*R*)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид**

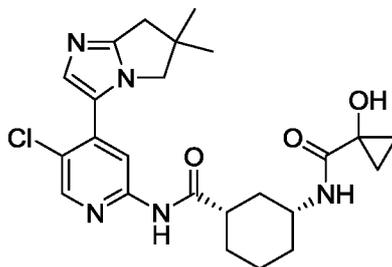
20



НАТУ (98 мг, 0,26 ммоль) добавляли к раствору 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (32 мг, 0,31 ммоль), (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4*H*-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (96 мг, 0,22 ммоль; полученного согласно примеру 54) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в DMF (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 50°C в течение 1,75 ч., а затем обеспечивали охлаждение до к. т. Спустя 18 ч. полученную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18

OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, выпаривали досуха с получением (1S,3R)-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пирозол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид (33 мг, 33%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 0,76 - 0,84 (2H, m), 0,98 - 1,04 (2H, m), 1,29 (6H, s), 1,30 - 1,37 (3H, m), 1,52 (1H, q), 1,7 - 1,84 (3H, m), 1,88 (1H, d), 2,58 - 2,67 (1H, m), 2,94 (2H, s), 3,63 - 3,73 (1H, m), 3,95 (2H, s), 6,14 (1H, br s), 7,65 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,32 (1H, d), 10,46 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 456.

**Пример 56:** (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид



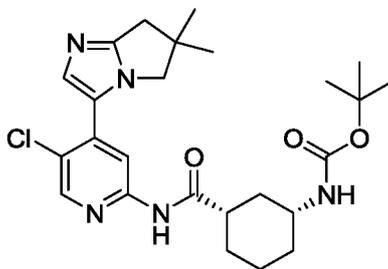
НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору 1-гидроксициклопропанкарбоновой кислоты (31,6 мг, 0,31 ммоль), (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг, 0,26 ммоль) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в DMA (2 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при к. т., а затем очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамид (27 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 0,75

- 0,82 (2H, m), 0,93 - 1,09 (2H, m), 1,25 (6H, s), 1,27 - 1,38 (3H, m), 1,52 (1H, q), 1,65 - 1,93 (4H, m), 2,53 - 2,70 (1H, m), 2,71 (2H, s), 3,60 - 3,71 (1H, m), 3,91 (2H, s), 6,15 (1H, s), 7,51 (1H, s), 7,65 (1H, d), 8,29 (1H, s), 8,42 (1H, s), 10,65 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

5

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

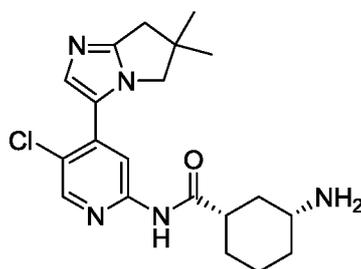
10 **Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



*Трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,40 г, 0,83 ммоль; полученный согласно примеру 10), 6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол (0,200 г, 1,25 ммоль; полученный согласно примеру 22), ацетат калия (0,163 г, 1,66 ммоль) и ацетат палладия (0,337 г, 0,33 ммоль) суспендировали в DMA (10 мл) и герметизировали в пробирке для микроволновой обработки. Пробирку вакуумировали и продували азотом (3х), а затем нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а чистые фракции концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,20 г, 49%) в виде оранжевой камеди. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 21°C) 1,05 - 1,19 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,40 - 1,46 (12H, m), 1,9 - 2,05 (3H, m), 2,20 - 2,47 (2H, m), 2,78 (2H, s), 3,46 - 3,52 (1H, m), 3,93 (2H, s), 4,44 - 4,52 (1H, m), 7,67 (1H, s), 8,06 (1H, br s), 8,28 (1H, s), 8,29 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 488.

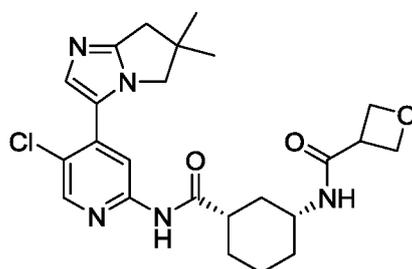
25

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



- 5 Трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-  
а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,25 г, 0,51 ммоль)  
растворили в DCM (5 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,39 мл, 5,1 ммоль) и  
реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 мин. Реакционную смесь  
затем очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки  
10 SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH  
и чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-  
3-амино-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-  
ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,19 г, 96%) в виде оранжевой камеди.  
Эту камедь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  
15 масса/заряд: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 388.

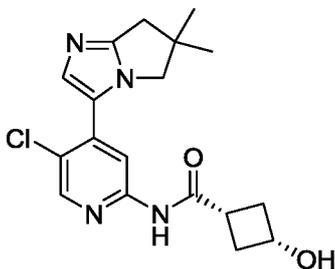
**Пример 57: N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид**



- 20 НАТУ (118 мг, 0,31 ммоль) добавляли к раствору оксетан-3-карбоновой кислоты  
(32 мг, 0,31 ммоль), (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-  
пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг,  
0,26 ммоль; полученного согласно примеру 56) и триэтиламина (0,11 мл, 0,77 ммоль) в  
25 DMA (2 мл). Реакционную смесь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка

Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением практически чистого продукта. Это вещество дополнительно очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в EtOAc. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *N*-((1*R*,3*S*)-3-((5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид (13 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,11 - 1,29 (1*H*, *m*), 1,32 (6*H*, *s*), 1,36 - 1,6 (3*H*, *m*), 1,9 - 2,02 (3*H*, *m*), 2,22 - 2,31 (1*H*, *br d*), 2,41 - 2,55 (1*H*, *m*), 2,78 (2*H*, *s*), 3,67 (1*H*, *ddd*), 3,82 - 3,96 (3*H*, *m*), 4,74 - 4,9 (4*H*, *m*), 5,75 (1*H*, *d*), 7,64 (1*H*, *s*), 8,27 (3*H*, *d*). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

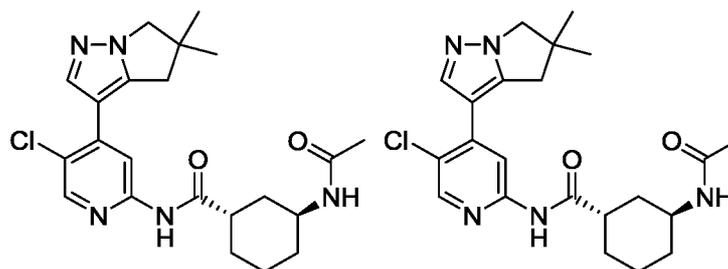
15 **Пример 58: цис-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамид**



Цис-3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамид (0,194 г, 0,42 ммоль; полученный согласно примеру 27), 6,6-диметил-6,7-дигидро-5*H*-пирроло[1,2-*a*]имидазол (0,100 г, 0,62 ммоль; полученный согласно примеру 22), ацетат калия (0,082 г, 0,83 ммоль) и ацетат палладия (0,168 г, 0,17 ммоль) суспендировали в DMA (10 мл) и герметизировали в пробирке для микроволновой обработки. Пробирку вакуумировали и продували азотом (3х), а затем нагревали при 150°C в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и промывали DCM (3 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве

элюентов. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток повторно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters SunFire, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,1% муравьиную кислоту) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением цис-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамида (0,016 г, 11%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30°C) 1,26 (6H, s), 1,98 - 2,09 (2H, m), 2,30 - 2,40 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,74 - 2,83 (1H, m), 3,93 (2H, s), 3,95 - 4,00 (1H, m), 5,15 (1H, s), 7,53 (1H, s), 8,32 (1H, s), 8,41 (1H, s), 10,61 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 361.

**Пример 59 и 60: изомер 1 и изомер 2 транс-3-ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-в]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Пример 59, изомер 1

Пример 60, изомер 2

*Соединения из примеров 59 и 60 представляют собой чистые энантиомеры с относительными транс-конфигурациями. Абсолютные конфигурации соединений из примеров 59 и 60 неизвестны, но противоположны друг другу.*

Уксусный ангидрид (0,049 мл, 0,52 ммоль) по каплям добавляли к транс-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-в]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамиду (0,167 г, 0,43 ммоль), 4-диметиламинопиридину (2,6 мг, 0,02 ммоль) и триэтиламину (0,19 мл, 1,3 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл), и объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный

остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Chiral Technologies IE, 20 мкм диоксид кремния, 50 мм в диаметре, 250 мм в длину), с элюированием с помощью изократического 30% гептана в ацетоне при 120 мл/мин. с детектированием при 210 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, концентрировали при 5 пониженном давлении с получением быстрее элюирующегося изомера 1 транс-3-ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,059 г, 32%) и медленнее элюирующегося изомера 2 транс-3-ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,052 г, 28%) 10 в виде белых твердых веществ.

Пример 59, изомер 1:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,34 (6H, s), 1,56 - 2,00 (8H, m), 2,01 (3H, s), 2,48 - 2,56 15 (1H, m), 2,96 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,17 - 4,24 (1H, m), 5,42 - 5,49 (1H, m), 7,96 (1H, br s), 8,10 (1H, s), 8,24 (1H, s), 8,26 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

Пример 60, изомер 2:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,34 (6H, s), 1,48 - 1,55 (1H, m), 1,62 - 1,78 (4H, m), 1,82-1,90 (1H, m), 1,94 - 1,98 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,46 - 2,58 (1H, m), 2,96 (2H, s), 3,95 20 (2H, s), 4,17 - 4,26 (1H, m), 5,45 - 5,54 (1H, br d), 8,01 (1H, s), 8,10 (1H, s), 8,23 (1H, s), 8,26 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

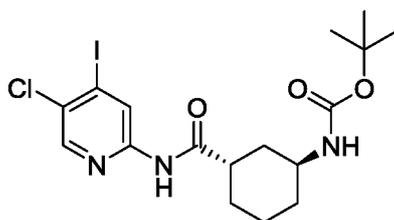
25 Условия для аналитической обращенно-фазовой хиральной хроматографии

Колонка:	колонка Chiral Technologies IE
Размеры колонки:	5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 250 мм в длину
Подвижная фаза А:	ацетонитрил
30 Подвижная фаза В:	MeOH
Градиент:	изократический, 10% подвижная фаза В
Скорость потока:	1 мл/мин. в течение 30 мин.
Время удержания:	4,9 мин., пример 59 6,3 мин., пример 60

э. и. >98%, пример 59  
>98%, пример 60

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, транс-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

**Получение трет-бутил-транс-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



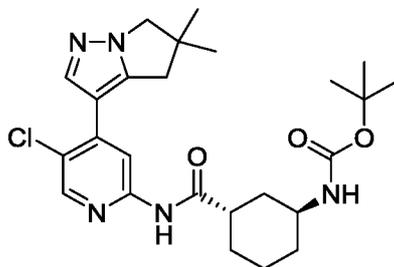
10

*Рацемическая смесь транс-изомеров*

1-Хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (1,1 мл, 8,2 ммоль) добавляли к транс-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоте (1,34 г, 5,50 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при 20°C в течение 1,5 ч., а затем по каплям в течение 2 минут добавляли 5-хлор-4-йодпиридин-2-амин (1,40 г, 5,50 ммоль; полученный согласно примеру 2) и пиридин (0,67 мл, 8,2 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 70 ч. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (300 мл), экстрагировали с помощью DCM (3 x 30 мл), и объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого вещества кремового цвета. Это твердое вещество очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил(транс-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,99 г, 37%) в виде розового твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,46 (9H, s), 1,49 - 1,55 (1H, m), 1,61 - 1,72 (4H, m), 1,82 - 1,93 (3H, m), 2,47 - 2,52 (1H, m), 3,89 - 3,99 (1H, br s), 4,55 - 4,59 (1H, br s), 7,84 (1H, br s), 8,19 (1H, s), 8,83 (1H, s). *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 480.

30

**Получение *трет*-бутил(транс-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



5

*Рацемическая смесь транс-изомеров*

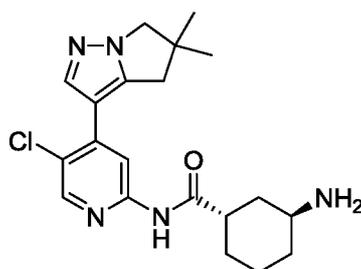
Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,049 г, 0,06 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (0,219 г, 0,75 ммоль; полученной согласно

10 примеру 23), *трет*-бутил(транс-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,30 г, 0,63 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,327 г, 1,88 ммоль) в 1,4-диоксане (8 мл) и воде (1,6 мл). Смесь дегазировали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь затем

15 концентрировали при пониженном давлении и поглощали в воде (20 мл). Полученную смесь последовательно экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и DCM (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-

20 70% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением *трет*-бутил(транс-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,26 г, 86%) в виде твердого вещества кремового цвета. *масса/заряд*: ES<sup>+</sup> [M+H]<sup>+</sup> 488.

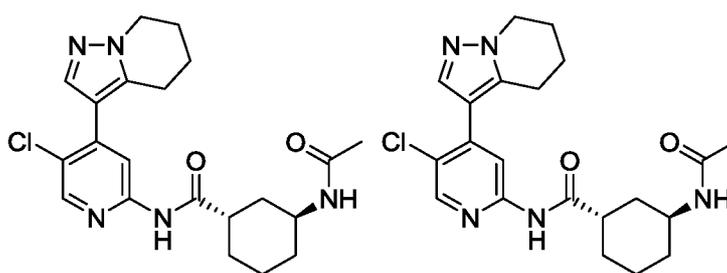
25 **Получение транс-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



*Рацемическая смесь транс-изомеров*

Трет-бутил(транс-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
 5 ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,263 г, 0,54 ммоль) растворяли в  
 DCM (5 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,41 мл, 5,4 ммоль) и реакционную  
 смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем очищали с  
 помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый  
 продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а фракции,  
 10 содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением  
 транс-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-  
 ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида в виде белого твердого вещества.  
*масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 388.

15 **Примеры 61 и 62: изомер 1 и изомер 2 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-  
 тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Пример 61, изомер 1

Пример 62, изомер 2

20 *Соединения из примеров 61 и 62 представляют собой чистые энантиомеры с  
 относительными транс-конфигурациями. Абсолютные конфигурации соединений из  
 примеров 61 и 62 неизвестны, но противоположны друг другу.*

Уксусный ангидрид (0,036 мл, 0,38 ммоль) по каплям добавляли к транс-3-амино-*N*-(5-  
 25 хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)пиридин-2-

ил)циклогексанкарбоксамиду (0,119 г, 0,32 ммоль), 4-диметиламинопиридину (1,9 мг, 0,02 ммоль) и триэтиламину (0,14 мл, 1,0 ммоль) в DCM (2 мл) при к. т. в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (10 мл), экстрагировали с помощью DCM (2 x 10 мл), объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Chiral Technologies IE, 20 мкм диоксид кремния, 50 мм в диаметре, 250 мм в длину) с применением смеси 30/70 гептана/аcetона в качестве элюентов, скорости потока 120 мл/мин. и детекторного датчика при 210 нм. Фракции, содержащие необходимые соединения, концентрировали при пониженном давлении с получением быстрее элюирующегося изомера 1 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,076 г, 57%) и медленнее элюирующегося изомера 2 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,056 г, 42%).

Пример 61, изомер 1:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 31 °C) 1,57 - 1,96 (7H, m), 2,01 (3H, s), 2,04 - 2,16 (2H, m), 2,49 - 2,56 (1H, m), 2,92 (2H, t), 4,16 - 4,23 (3H, m), 5,46 - 5,52 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,05 (1H, br s), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s). 3H при 1,50-1,62 ppm закрыт сигналом от воды. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 416.

Пример 62, изомер 2:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,45 - 1,96 (10H, m), 2,01 (3H, s), 2,04 - 2,13 (2H, m), 2,49 - 2,58 (1H, m), 2,92 (2H, t), 4,16 - 4,24 (3H, m), 5,52 - 5,57 (1H, m), 7,87 (1H, s), 8,12 (1H, br s), 8,21 (1H, s), 8,26 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 416.

Условия для аналитической обращенно-фазовой хиральной хроматографии

30 Колонка: колонка Chiral Technologies IE  
Размеры колонки: 5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 250 мм в длину  
Подвижная фаза А: ацетонитрил  
Подвижная фаза В: MeOH  
Градиент: изократический, 10% подвижная фаза В

Скорость потока: 1 мл/мин. в течение 30 мин.

Время удержания: 5,2 мин., пример 61

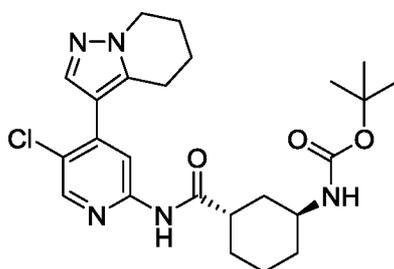
6,8 мин., пример 62

э. и. >98%, пример 61

5 >98%, пример 62

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, транс-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

10 **Получение трет-бутил(транс-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



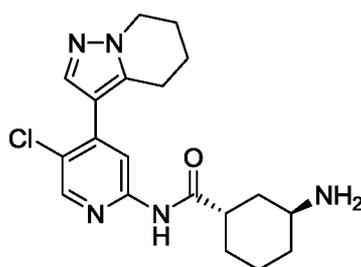
*Рацемическая смесь транс-изомеров*

Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,049 г, 0,06 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,186 г, 0,75 ммоль), трет-бутил(транс-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,30 г, 0,63 ммоль; полученного согласно примерам 59 и 60, промежуточные соединения) и трехосновного фосфата калия (0,327 г, 1,88 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл). Реакционную смесь дегазировали, а затем перемешивали при 90°C в течение 2 ч. в атмосфере азота.

20 Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и поглощали в воде (20 мл). Полученную смесь последовательно экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 20 мл) и DCM (20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-70% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением трет-бутил(транс-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,163 г, 55%) в виде твердого вещества кремового цвета. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,46 (9H, s), 1,48 - 1,54 (1H, m), 1,61

- 1,74 (4H, m), 1,82 - 1,97 (5H, m), 2,05 - 2,13 (2H, m), 2,46 - 2,57 (1H, m), 2,92 (2H, t), 3,98 (1H, br s), 4,21 (2H, t), 4,60 (1H, br s), 7,87 (2H, s), 8,21 (1H, s), 8,27 (1H, s).  
*масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 474.

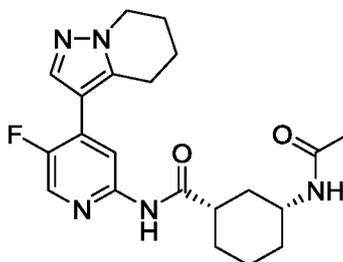
5 **Получение транс-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



*Рацемическая смесь транс-изомеров*

Трет-бутил(транс-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамат (0,16 г, 0,34 ммоль) растворяли в DCM (5 мл). Добавляли трифторуксусную кислоту (0,26 мл, 3,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь затем очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением транс-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид в виде желтой камеди. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 374.

20 **Пример 63: (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Уксусный ангидрид (0,032 мл, 0,34 ммоль) добавляли к (1S,3R)-3-амино-N-(5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамиду (0,10 г, 0,28 ммоль), триэтиламину (0,12 мл, 0,84 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амину (2 мг, 0,01 ммоль) в DCM (5 мл) при к. т. с доступом

воздуха. Полученный раствор перемешивали при к. т. в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали с помощью DCM (2 x 20 мл). Объединенные органические слои высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

5 Полученный остаток очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетиламино-*N*-(5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,047 г, 42%) в виде камеди. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,03 - 1,15 (1H, m), 1,23 - 1,37 (3H, m), 1,74 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,94 (3H, m), 2,00 - 2,08 (2H, m), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,91 (2H, t), 3,58 - 3,61 (1H, m), 4,15 (2H, t), 7,73 - 7,78 (2H, m), 8,26 (1H, d), 8,30 (1H, d), 10,48 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 400.

15

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида, описаны ниже.

### Получение 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина

20

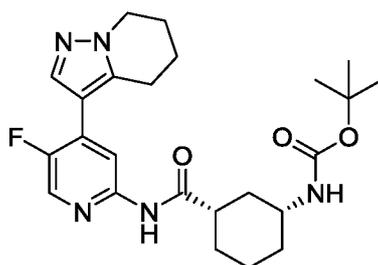


Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,092 г, 0,12 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,347 г, 1,40 ммоль), 2-хлор-5-фтор-4-йодпиридина (0,300 г, 1,17 ммоль) и трехосновного фосфата калия (0,609 г, 3,50 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (2 мл). Смесь дегазировали и перемешивали при 90°C в течение 2 ч. в атмосфере азота. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток поглощали в воде (20 мл). Полученную смесь последовательно экстрагировали с помощью DCM (3 x 20 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.

30

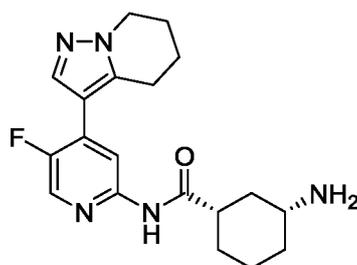
Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-60% EtOAc в гептане. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (200 мг, 68%) в виде желтой камеди. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 252.

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



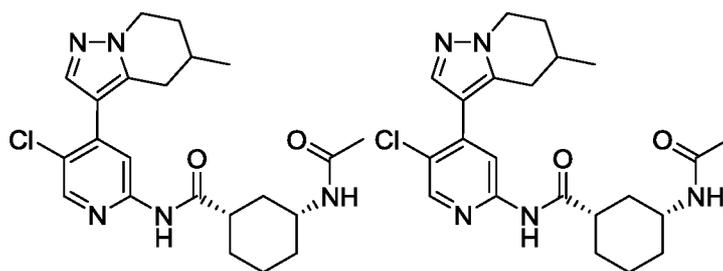
10 Тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (0,092 г, 0,080 ммоль) добавляли к смеси 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,20 г, 0,79 ммоль), *tert*-бутил-((1R,3S)-3-карбамоилциклогексил)карбамата (0,231 г, 0,95 ммоль; полученного согласно примеру 25), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (0,092 г, 0,16 ммоль) и карбоната цезия (0,777 г, 15 2,38 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл). Смесь дегазировали (вакуум), снова заполняли азотом, а полученную в результате суспензию перемешивали при 120°C в течение 2 ч. в реакторе для микроволновой обработки. Реакционную смесь разделяли между водой (20 мл) и DCM (40 мл) и разделяли с помощью картриджа для разделения фаз. Органические фракции адсорбировали на силикагель и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-60% EtOAc в 20 гептане. Содержащие продукт фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (136 мг). Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной 25 очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 458.

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Трифторуксусную кислоту (0,17 мл, 2,2 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (0,10 г, 0,22 ммоль) в DCM (5 мл). Полученный  
 5 раствор перемешивали при к. т. в течение 1 ч. Неочищенный продукт очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH, а чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-  
 10 ил)циклогексанкарбоксамида в виде желтой камеди. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 358.

**Пример 64 и 65: получение изомера 1 и изомера 2 (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Пример 64, изомер 1

Пример 65, изомер 2

20 Чистые энантиомеры. Конфигурация метила неизвестна для примеров 64 и 65, но является противоположной в примере 64 относительно примера 65.

Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,056 г, 0,07 ммоль) добавляли к смеси  
 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-  
 25 тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,56 г, 0,85 ммоль), (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-

хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,30 г, 0,71 ммоль; полученного согласно примеру 12) и Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,695 г, 2,13 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (2,0 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 30 минут. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении, а полученный

5 остаток разбавляли DCM (100 мл) перед последовательным промыванием водой (100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (100 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM. Фракции, содержащие

10 продукт, концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,1% NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие продукт, концентрировали

15 при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,120 г, 39%; смесь соединений из примеров 64 и 65 с неизвестным соотношением) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

20 Это вещество отделяли с помощью препаративной HPLC (колонка Chiralpak® IA-3, 5 мкм диоксид кремния, 20 мм в диаметре, 250 мм в длину) с применением изократической смеси 30% изопропанола в гексане (содержащей 0,1% диэтиламин) в качестве элюентов в течение 23 мин. при скорости потока 20 мл/мин. Фракции,

25 содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением быстрее элюирующегося изомера 1 (14,3 мин.) (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,045 г, 38%, пример 64) в виде белого твердого вещества и медленнее элюирующегося изомера 2 (18,8 мин.) (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-

30 хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,045 г, 38%, пример 65) в виде белого твердого вещества.

Пример 64, изомер 1:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 21 °C) 1,00 - 1,14 (4H, m), 1,19 - 1,36 (3H, m), 1,69 - 1,84 (7H, m), 1,85 - 2,10 (3H, m), 2,37 - 2,49 (1H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,79 - 2,90 (1H, m), 3,49 - 3,63 (1H, m), 4,01 - 4,13 (1H, m), 4,19 - 4,30 (1H, m), 7,75 (1H, s), 7,79 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,61 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

Пример 65, изомер 2:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 21 °C) 1,01 - 1,14 (4H, m), 1,21 - 1,35 (3H, m), 1,70 - 1,83 (7H, m), 1,83 - 2,09 (3H, m), 2,37 - 2,49 (1H, m), 2,56 - 2,63 (1H, m), 2,79 - 2,89 (1H, m), 3,49 - 3,62 (1H, m), 4,01 - 4,14 (1H, m), 4,19 - 4,30 (1H, m), 7,74 (1H, s), 7,78 (1H, d), 8,12 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,61 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

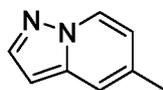
Условия для аналитической обращенно-фазовой хиральной хроматографии

15

Колонка:	колонка Chiralpak <sup>®</sup> IA-3
Размеры колонки:	3 мкм, 4,6 мм в диаметре, 50 мм в длину,
Подвижная фаза А:	гексан, содержащий 0,1% диэтиламин
Подвижная фаза В:	изопропанол
20 Градиент:	изократический, 30% подвижная фаза В
Скорость потока:	1 мл/мин. в течение 7 мин.
Время удержания:	2,93 мин., пример 64 3,67 мин., пример 65
э. и.	100%, изомер 1
25	98,7%, изомер 2

Процедуры получения исходного вещества, 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина, описаны ниже.

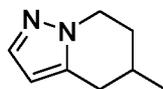
30 Получение 5-метилпиразоло[1,5-а]пиридина



Ацетат палладия(II) (0,114 г, 0,51 ммоль) добавляли к 5-бромпиразоло[1,5-а]пиридину (1,00 г, 5,08 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинану (0,765 г, 6,09 ммоль), карбонату калия (2,10 г, 15,2 ммоль), 1,4-диоксану (10 мл) и воде (1 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа. Эту реакцию повторяли в отдельной колбе и затем обе реакционные смеси объединяли, разбавляли EtOAc (100 мл) и последовательно промывали водой (75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (75 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 5-метилпиразоло[1,5-а]пиридина (1,1 г, 82%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 20 °C) 2,33 (3H, s), 6,45 (1H, d), 6,71 (1H, dd), 7,44 (1H, s), 7,92 (1H, d), 8,55 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 133.

15

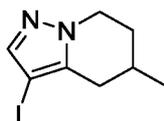
#### **Получение 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**



5-Метилпиразоло[1,5-а]пиридин (500 мг, 3,78 ммоль), палладий на угле (10 вес. %; 250 мг) и уксусную кислоту (0,217 мл, 3,78 ммоль) в MeOH (20 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 20 атм. и 80°C в течение 50 ч. Эту реакцию затем повторяли в отдельной колбе. После охлаждения обе реакционные смеси фильтровали через Celite<sup>®</sup> и фильтраты объединяли, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (1,05 г, 98%) в виде коричневого масла. Этот продукт использовали на следующей стадии непосредственно без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 20°C) 1,06 (3H, d), 1,57 - 1,72(1H, m), 1,84 - 2,04 (2H, m), 2,24 - 2,36 (1H, mf), 2,81 - 2,93 (1H, m), 3,90 - 4,07 (1H, m), 4,11 - 4,19 (1H, m), 5,95 (1H, s), 7,33 (1H, s).

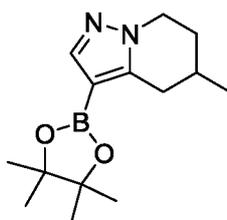
30

#### **Получение 3-йод-5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**



NIS (1,98 г, 8,81 ммоль) добавляли к 5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-  
а]пиридину (1,05 г, 7,34 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Полученную смесь  
5 перемешивали при к. т. в течение 3 ч. перед концентрированием при пониженном  
давлении. Полученный остаток затем разбавляли EtOAc (100 мл) и последовательно  
промывали водой (75 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (2 x  
75 мл). Органический слой высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали  
при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-  
10 хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в  
петролейном эфире. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при  
пониженном давлении с получением 3-йод-5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-  
а]пиридина (1,0 г, 52%) в виде коричневого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц,  
DMSO-*d*<sub>6</sub>, 20 °C) 1,08 (3H, d), 1,58 - 1,72 (1H, m), 1,87 - 2,01 (2H, m), 2,07 - 2,22 (1H, m),  
15 2,64 - 2,71 (1H, m), 3,93 - 4,06 (1H, m), 4,10 - 4,22 (1H, m), 7,47 (1H, s).

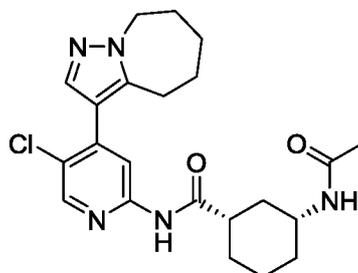
**Получение 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**



н-BuLi в гексане (2,5 М; 0,916 мл, 2,29 ммоль) по каплям добавляли к 3-йод-5-метил-  
4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридину (0,50 г, 1,91 ммоль), 2-изопропокси-4,4,5,5-  
тетраметил-1,3,2-диоксаборолану (0,532 г, 2,86 ммоль) и TMEDA (0,40 мл, 2,7 ммоль) в  
THF (20 мл) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при -78°C  
в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида  
25 аммония (5 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные  
органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия  
(50 мл), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном  
давлении с получением 5-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-  
4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,60 г, 79%) с примесью ~23 мол. % 5-

метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина, по результатам ЯМР-анализа, в виде желтой камеди. *масса/заряд*: ES+ [M+CH<sub>3</sub>CN+H]<sup>+</sup> 304.

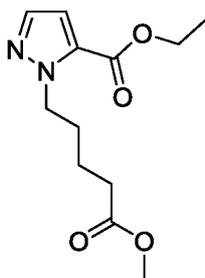
**Пример 66: (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Уксусный ангидрид (0,13 мл, 1,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (450 мг, 1,16 ммоль), триэтиламина (0,34 мл, 2,4 ммоль) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли диоксид кремния и смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 0,5% метанола в этилацетате, с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (260 мг, 52%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,05 - 1,12 (1H, m), 1,17 - 1,37 (3H, m), 1,57 - 1,66 (2H, m), 1,69 - 1,95 (11H, m), 2,56 - 2,65 (1H, m), 2,70 - 2,77 (2H, m), 3,50 - 3,61 (1H, m), 4,21 - 4,45 (2H, m), 7,48 (1H, s), 7,73 (1H, d), 8,05 (1H, s), 8,40 (1H, s), 10,58 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

Процедуры получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

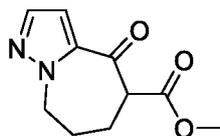
**25 Получение этил-1-(5-метокси-5-оксопентил)-1H-пиразол-5-карбоксилата**



Этил-1H-пиразол-5-карбоксилат (9,9 г, 71 ммоль) и карбонат калия (12 г, 85 ммоль) перемешивали в DMF (70 мл) и добавляли метил-5-бромпентаноат (14 г, 71 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Добавляли  
5 воду и смесь экстрагировали с помощью простого эфира (3х). Объединенные органические слои объединяли и промывали водой (2х), высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 20% этилацетата в пентане, с получением этил-1-(5-метокси-5-оксопентил)-1H-пиразол-5-  
10 карбоксилата (9 г, 50,1%).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °C) 1,38 (3H, t), 1,54 - 1,75 (2H, m), 1,8 - 1,95 (2H, m), 2,34 (2H, t), 3,65 (3H, s), 4,34 (2H, q), 4,58 (2H, t), 6,83 (1H, d), 7,46 (1H, d). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  255. Также выделялся этил-1-(5-метокси-5-оксопентил)-1H-пиразол-3-карбоксилат (7,70 г, 43%).

15

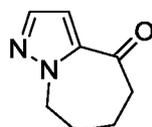
**Получение метил-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]азепин-5-карбоксилата**



Трет-бутоксид калия (6,29 г, 56,0 ммоль) добавляли к этил-1-(5-метокси-5-оксопентил)-1H-пиразол-5-карбоксилату (9,5 г, 37 ммоль) в толуоле (200 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут, затем нагревали до 110°C с получением густого осадка. Смесь нагревали в течение 30 минут, а затем обеспечивали ее охлаждение до к. т. Смесь нейтрализовали до pH 7 разбавленным водным раствором HCl (2 н.) и экстрагировали с  
25 помощью этилацетата (3х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении с получением метил-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]азепин-5-карбоксилата (8,00 г, 103%) с

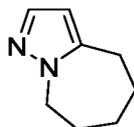
примесью аналога в форме сложного этилового эфира. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. *Масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 209 (сложный метиловый эфир) и 223 (сложный этиловый эфир).

#### 5 Получение 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепин-4-она



Хлорид лития (2,60 г, 61,2 ммоль) добавляли к раствору метил-4-оксо-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепин-5-карбоксилата (8,50 г, 40,8 ммоль с примесью аналога в форме сложного этилового эфира) в DMSO (50 мл). Смесь нагревали при 120°C в течение 24 ч., а затем охлаждали до к. т. Добавляли воду и смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3х). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 30% этилацетата в гептане, с получением 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепин-4-она (3,50 г, 57%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,91 - 2,08 (2H, m), 2,08 - 2,28 (2H, m), 2,76 - 2,93 (2H, m), 4,49 - 4,64 (2H, m), 6,86 (1H, d), 7,44 (1H, d).

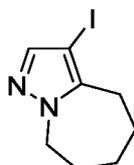
#### 20 Получение 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина



Гидрат гидразина (5,65 мл, 117 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепин-4-она (3,5 г, 23 ммоль), растворенного в диэтиленгликоле (66 мл). Полученный раствор перемешивали при 170°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем удаляли от источника тепла и к смеси осторожно добавляли гидроксид калия (4,58 г, 81,6 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при 170°C в течение 2 ч., а затем охлаждали до к. т. Реакционную смесь затем разбавляли водой, подкисляли до pH 5 разбавленным водным раствором соляной кислоты (2 н.) и экстрагировали с помощью Et<sub>2</sub>O (5 x 50 мл). Объединенные слои,

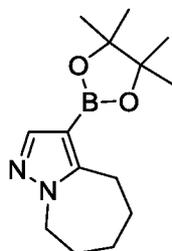
содержащие простые эфиры, промывали водой (2 x 20 мл), высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина (2,10 г, 66%) в виде твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °С) 1,61 - 1,67 (2H, m), 1,71 - 1,79 (2H, m), 1,80 - 1,87 (2H, m), 2,62 - 2,83 (2H, m), 4,17 - 4,3 (2H, m), 5,98 (1H, d), 7,26 (1H, d).

### Получение 3-йод-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина



10 NIS (3,47 г, 15,4 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина (2,10 г, 15,4 ммоль), растворенного в ацетонитриле (30 мл.) при к. т. Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром (50 мл) и последовательно промывали водой (2 x 20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (20 мл). Органический слой  
15 высушивали над  $\text{MgSO}_4$ , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 3-йод-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина (3,3 г, 82%) в виде оранжевого масла, которое затвердевало при отстаивании. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 30 °С) 1,6 - 1,72 (2H, m), 1,73 - 1,82 (2H, m), 1,82 - 1,92 (2H, m), 2,74 - 2,83  
20 (2H, m), 4,25 - 4,35 (2H, m), 7,32 (1H, s).

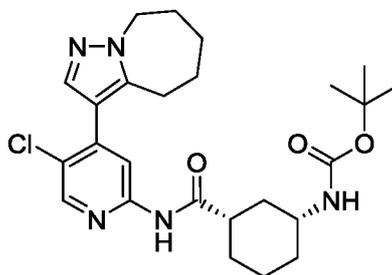
### Получение 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина



25 Комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 М; 12,6 мл, 16,4 ммоль) по каплям добавляли на протяжении 5 минут к 3-йод-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепину (3,30 г, 12,6 ммоль) в THF (20 мл) при 0°С в атмосфере

азота. Полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут. По каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (3,85 мл, 18,9 ммоль) при 0°C, а затем обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли простым эфиром (20 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (20 мл), водой (20 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Органический слой высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло поглощали в гептане, что приводило в результате к образованию белой смеси. Смесь фильтровали с получением 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина (2,00 г, 61%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,29 (12H, s), 1,63 - 1,72 (2H, m), 1,72 - 1,8 (2H, m), 1,80 - 1,87 (2H, m), 2,88 - 3,09 (2H, m), 4,20 - 4,33 (2H, m), 7,56 (1H, s).

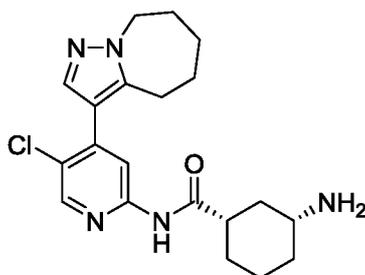
15 **Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,16 г, 0,21 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина (0,656 г, 2,50 ммоль), *tert*-бутил (1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,00 г, 2,08 ммоль; полученного согласно примеру 10) и трехосновного фосфата калия (1,09 г, 6,25 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (2 мл). Смесь дегазировали снова и перемешивали при 85°C в течение 24 ч. в атмосфере азота. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси и добавляли диоксид кремния. Эту новую смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 50% этилацетата в гептане, с получением *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-

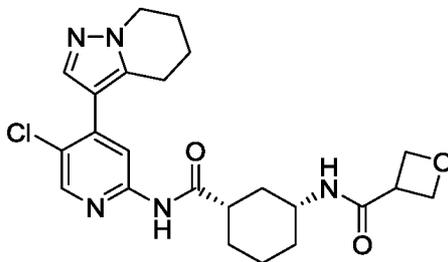
а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,70 г, 69%) в виде твердого вещества. Это вещество забирали на следующую стадию без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 488.

5 **Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



TFA (2 мл) добавляли к перемешиваемому раствору *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (700 мг, 1,43 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч., летучие вещества удаляли под вакуумом, а полученный остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX, с элюированием с помощью 7 н. аммиака в метаноле. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (550 мг, 99%) в виде твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 388.

20 **Пример 67: N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид**



HATU (166 мг, 0,44 ммоль) и DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) последовательно добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль;

полученного согласно примеру 31b) и оксетан-3-карбоновой кислоты (45 мг, 0,44 ммоль) в DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. перед разбавлением насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагированием с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои

5 высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученную в результате неочищенную камедь очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,2% гидроксид аммония, pH 10) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве

10 элюентов с получением N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-оксетан-3-карбоксамид (20 мг).

Вторую реакцию ставили следующим образом: NATU (140 мг, 0,37 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (150 мг, 0,34 ммоль),

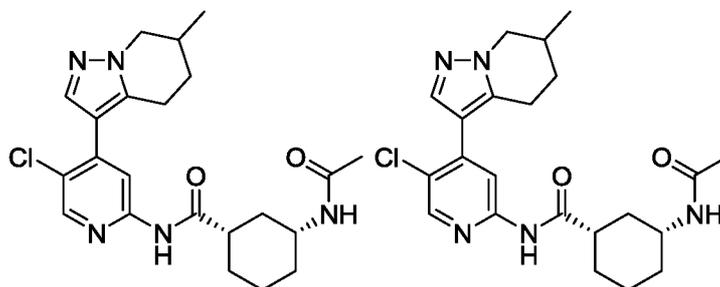
15 оксетан-3-карбоновой кислоты (45 мг, 0,44 ммоль), DIPEA (0,18 мл, 1,0 ммоль) и DMF (1,2 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным NaHCO<sub>3</sub> и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия,

20 фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием градиентом 80-100% EtOAc в гексане, с получением N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид (50 мг) в виде белого твердого

25 вещества. Этот остаток объединяли с продуктом из первой реакции и повторно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep Phenyl OBD, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 150 мм в длину) с получением N-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид (54 мг, 17%) в виде белого

30 твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,10 - 1,26 (1H, m), 1,37 - 1,68 (3H, m), 2,17 - 1,84 (7H, m), 2,37 - 2,22 (1H, m), 2,57 - 2,43 (1H, m), 2,95 (2H, t), 3,67 (1H, tt), 3,85 - 4,00 (1H, m), 4,24 (2H, t), 4,89 - 4,78 (4H, m), 5,52 (1H, br d), 7,93 (1H, s), 8,27 (1H, s), 8,28 (1H, s), 8,60 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 458.

**Примеры 68 и 69: изомер 1 и изомер 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



5

Пример 68, изомер 1

Пример 69, изомер 2

*Чистые энантиомеры. Конфигурация метила неизвестна для примера 68 и 69, но является противоположной в примере 68 относительно 69.*

- 10 (1S,3R)-3-Ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (163 г, 0,379 ммоль; смесь соединений из примеров 68 и 69, неизвестное соотношение) разделяли с применением SFC-условий (колодка: Chiralpak AS, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, скорость потока 20 мл/мин. в течение 7 мин.), с элюированием с помощью 25% метанола в CO<sub>2</sub>, с
- 15 получением изомера 1 (3,10 мин.) (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (65 мг, 28%, пример 68) и изомера 2 (4,09 мин.) (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (68, 29%, пример 69) в виде белых твердых веществ.

20

Пример 68, изомер 1:

- <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, CDCl<sub>3</sub>, 27 °C) 1,05 - 1,25 (4H, m), 1,65 - 1,33 (4H, m), 1,85 - 2,09 (7H, m), 2,15 - 2,32 (2H, m), 2,38 - 2,53 (1H, m), 2,86 - 3,03 (2H, m), 3,70 (1H, dd), 3,82 - 3,97 (1H, m), 4,33 (1H, dd), 5,47 (1H, br d), 7,89 (1H, s), 8,12 (1H, br s), 8,22 (1H, s), 8,27 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

25

Пример 69, изомер 2:

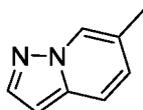
$^1\text{H}$  ЯМР (300МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 27 °С) 1,09 - 1,24 (4H, d), 1,34 - 1,58 (4H, m), 1,86 - 2,08 (7H, m), 2,15 - 2,32 (1H, m), 2,41 - 2,51 (1H, m), 2,86 - 3,03 (1H, m), 3,64 - 3,75 (1H, m), 3,81 - 3,95 (1H, m), 4,33 (1H, dd), 5,52 (1H, br d), 7,88 (1H, s), 8,15 - 8,21 (2H, m), 8,27 (1H, s).

5 *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

Условия аналитической SFC

- |                     |                                                                  |
|---------------------|------------------------------------------------------------------|
| Колонка:            | Chiralpak AS                                                     |
| 10 Размеры колонки: | 5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 50 мм в длину                          |
| Подвижная фаза А:   | $\text{CO}_2$ (100%)                                             |
| Подвижная фаза В:   | метанол                                                          |
| Градиент:           | изократический, 25% подвижная фаза В                             |
| Скорость потока:    | 1 мл/мин. в течение 2 мин.                                       |
| 15 Время удержания: | 1,05 мин., пример 68, изомер 1<br>1,44 мин., пример 69, изомер 2 |
| э. и.               | >98%, пример 68, изомер 1<br>>98%, пример 69, изомер 2           |
- 20 Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида, описаны ниже.

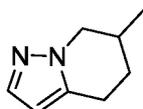
#### Получение 6-метилпиразоло[1,5-a]пиридина



- 25 Диоксан (32 мл) и воду (6,0 мл) добавляли к карбонату калия (1,82 г, 13,2 ммоль), 2,4,6-триметил-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинану (1,9 мл, 13 ммоль) и 6-бромпиразоло[1,5-a]пиридину (1,3 г, 6,60 ммоль). Суспензию реакционной смеси дегазировали азотом. Добавляли предварительный катализатор RuPhos 3-го поколения (0,27 г, 0,33 ммоль) и реакционную смесь погружали в масляную баню, которая была предварительно
- 30 нагрета до 100°C. Реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение 4 ч., а затем охлаждали до к. т. Полученную смесь фильтровали, а фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над

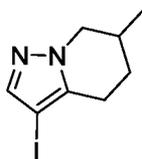
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 5-40% этилацетата в гексане с получением 6-метилпиразоло[1,5-а]пиридина (0,680 г, 78%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 27 °С) 2,29 (3H, s), 6,53 (1H, dd), 7,07 (1H, dd), 7,60 (1H, d), 7,90 (1H, d), 8,49 - 8,52 (1H, m). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  133.

#### Получение 6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина



10 Метанол (45 мл) и уксусную кислоту (0,5 мл) добавляли в колбу, загруженную 6-метилпиразоло[1,5-а]пиридином (0,71 г, 5,4 ммоль) и оксидом платины(IV) (0,12 г, 0,54 ммоль). Колбу продували азотом, вакуумировали, а затем подвергали воздействию атмосферы водорода (из баллона). Реакционную смесь перемешивали при 35°С в течение 18 ч., а затем фильтровали через слой Celite<sup>®</sup>. Фильтрат концентрировали при  
15 пониженном давлении, а затем разбавляли простым диэтиловым эфиром. Смесь промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,71 г, 97%) в виде  
20 грязно-белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 27 °С) 1,1 (3H, d), 1,50 (1H, dtd), 1,92 - 2,01 (1H, m), 2,08 - 2,27 (1H, m), 2,64 - 2,80 (1H, m), 2,87 - 2,96 (1H, m), 3,64 (1H, dd), 4,27 (1H, ddd), 5,99 (1H, s), 7,39 (1H, d). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  137.

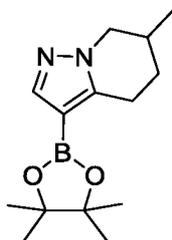
#### Получение 3-йод-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина



25 NIS (1,16 г, 5,14 ммоль) добавляли к раствору 6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,70 г, 5,14 ммоль) в ацетонитриле (12 мл) при к. т. Реакционную смесь перемешивали при этих условиях в течение 18 ч., а затем разбавляли EtOAc. Полученную смесь промывали водой, а водный слой экстрагировали с помощью EtOAc

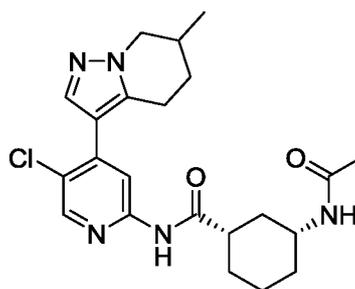
(4 x 100 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и концентрировали при пониженном давлении. Полученную в результате неочищенную камедь очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 5-50% этилацетата в гексанах с получением 3-йод-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (1,10 г, 82%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 27 °C) 1,15 (3H, d), 1,42 - 1,61 (1H, m), 1,90 - 2,07 (1H, m), 2,08 - 2,22 (1H, m), 2,52 - 2,60 (1H, m), 2,75 - 2,86 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 4,26 (1H, dd), 7,49 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 263.

10 **Получение 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**



Тетрагидрофуран (3 мл) добавляли в колбу, загруженную 3-йод-6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридином (0,40 г, 1,53 ммоль). Реакционную смесь погружали в ледяную баню и по каплям добавляли комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 М; 1,5 мл, 2,0 ммоль). Реакционную смесь поддерживали в диапазоне от 0 до 3°C в течение 30 мин. Затем при помощи шприца добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолана (0,426 г, 2,29 ммоль) и удаляли ледяную баню. Реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение 18 ч., а затем разбавляли насыщенным водным раствором хлорида аммония. Смесь экстрагировали в EtOAc (3x) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,186 г). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 263.

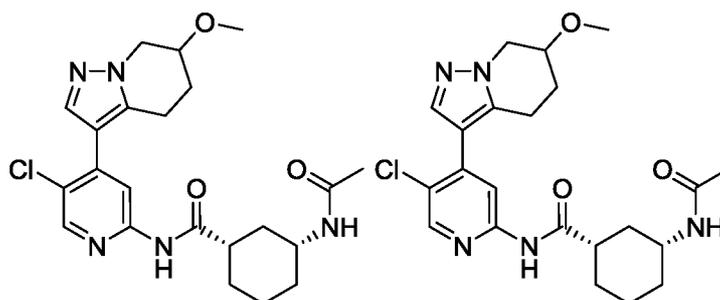
**Получение (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Смесь соединений из примеров 68 и 69, соотношение неизвестно

1,4-Диоксан (5 мл) и воду (0,63 мл) добавляли в колбу, загруженную (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамидом (0,23 г, 0,55 ммоль; полученным согласно примеру 12) и 6-метил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридином (0,19 г, 0,71 ммоль). Реакционную смесь вакуумировали и продували азотом. Затем добавляли карбонат цезия (0,444 г, 1,36 ммоль) и PdCl<sub>2</sub>(dppf) (0,040 г, 0,05 ммоль). Реакционную смесь располагали в масляной бане, предварительно нагретой 95°C, и реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение 2 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до к. т. и фильтровали через Celite® с промыванием этилацетатом. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате серое твердое вещество очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 1-10% метанола в этилацетате с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,16 г, 69%). <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,99-1,15 (4H, m), 1,20 - 1,33 (3H, m), 1,37 - 1,48 (1H, m), 1,68 - 1,77 (6H, m), 1,81 - 1,92 (2H, m), 2,10 - 2,20 (1H, m), 2,54-2,62 (1H, m), 2,79 - 2,87 (2H, m), 3,48 - 3,61 (1H, m), 3,65 (1H, dd), 4,26 (1H, dd), 7,73 (1H, br d), 7,76 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,38 (1H, s), 10,58 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430.

**Пример 70 и пример 71: получение изомера 1 и изомера 2 (1S,3R)-3-ацетидамо-*N*-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Пример 70, изомер 1

Пример 71, изомер 2

5 Чистые энантиомеры. Конфигурация метокси неизвестна для примеров 70 и 71, но является противоположной в примере 70 относительно примера 71.

(1S,3R)-3-Ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-  
а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (100 мг, 0,22 ммоль) разделяли  
10 при использовании условий препаративной HPLC (колонка Chiralpak IA, 5 мкм, 20 мм в диаметре, 250 мм в длину, температура колонки 25°C, скорость потока 15 мл/мин.), с элюированием с помощью изократического 50% этанола в гексане в течение 22 мин., с получением быстрее элюирующегося (10,8 мин.) изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,030 г, 30%) и медленнее элюирующегося (17,9 мин.) изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (0,030 г, 30%) в виде белых твердых веществ.

20 Пример 70, изомер 1:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 19 °C) 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,20 - 1,34 (3H, m), 1,72 - 1,80 (6H, m), 1,84 - 1,97 (2H, m), 2,07 - 2,19 (1H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,70 - 2,92 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,48 - 3,63 (1H, m), 3,93 - 4,02 (1H, m), 4,23 (2H, d), 7,76 - 7,83 (2H, m), 8,15  
25 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 446.

Пример 71, изомер 2:

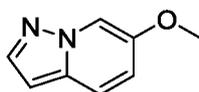
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, DMSO- $d_6$ , 19 °C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,72 - 1,80 (6H, m), 1,85 - 1,97 (2H, m), 2,06 - 2,19 (1H, m), 2,55 - 2,63 (1H, m), 2,71 - 2,92 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,50 - 3,62 (1H, m), 3,93 - 4,02 (1H, m), 4,23 (2H, d), 7,76 - 7,83 (2H, m), 8,16 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 446.

5

Условия аналитической SFC

Колонка:	колонка Chiralpak IA-3,
Размеры колонки:	3 мкм, 4,6 мм в диаметре, 50 мм в длину,
10 Температура колонки:	25°C
Подвижная фаза А:	гексан, содержащий 0,1% диэтиламин
Подвижная фаза В:	этанол
Градиент:	изократический, 50% подвижная фаза В
Скорость потока:	1,5 мл/мин. в течение 10 мин.
15 Время удержания:	1,31 мин., пример 70, изомер 1 2,04 мин., пример 71, изомер 2
э. и.	100%, пример 70, изомер 1 100%, пример 71, изомер 2
20 Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.	

### 25 Получение 6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина

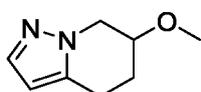


Карбонат цезия (3,31 г, 10,2 ммоль) добавляли к 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридину (1,00 г, 5,08 ммоль), MeOH (0,41 мл, 10 ммоль), ацетату палладия (0,057 г, 0,25 ммоль) и 2-(ди-1-адамантилфосфино)-3,6-диметокси-2',4',6'-триизопропил-1,1'-бифенилу (AdBrettPhos; 0,14 г, 0,25 ммоль) в толуоле (10 мл). Полученную смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч. Вышеупомянутую реакцию повторяли в отдельной

реакционной смеси. После охлаждения обеих реакционных смесей их объединяли, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-20% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метоксипиразоло[1,5-а]пиридина (0,83 г, 55%) в виде бесцветного масла.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 27 °C) 3,82 (3 H, s), 6,54 (1 H, s), 7,01 (1 H, d), 7,61 (1 H, d), 7,87 (1 H, s), 8,38 (1 H, s).

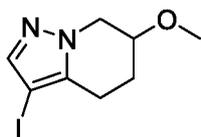
### Получение 6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина

10



6-Метоксипиразоло[1,5-а]пиридин (0,36 г, 2,4 ммоль) и палладий на угле (10 вес. %; 0,078 г, 0,73 ммоль) в MeOH (50 мл) перемешивали в атмосфере водорода при 20 атм. и при 80°C в течение 16 ч. Смесь фильтровали через подушку Celite<sup>®</sup>, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли EtOAc (25 мл) и последовательно промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия (25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,30 г, 81%) в виде желтого восковидного твердого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}$ , 20 °C) 1,85 - 1,94 (1H, m), 1,98 - 2,09 (1H, m), 2,71 - 2,78 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,89 (1H, m), 4,02 - 4,18 (2H, m), 5,97 (1H, d), 7,34 (1H, d).

### Получение 3-йод-5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина



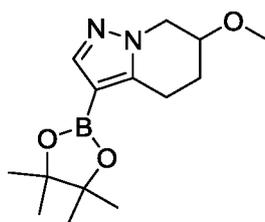
NIS (0,559 г, 2,48 ммоль) добавляли к 5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,27 г, 1,77 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток разбавляли EtOAc (25 мл). Эту новую

30

смесь последовательно промывали водой (25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (25 мл). Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-30% EtOAc в петролейном эфире. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением 3-йод-5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,40 г, 81%) в виде желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 21°C) 1,78 - 1,99 (1H, m), 2,02 - 2,23 (1H, m), 2,53 - 2,60 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,82 - 3,96 (1H, m), 4,07 - 4,26 (2H, m), 7,48 (1H, s).

10

**Получение 6-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина**

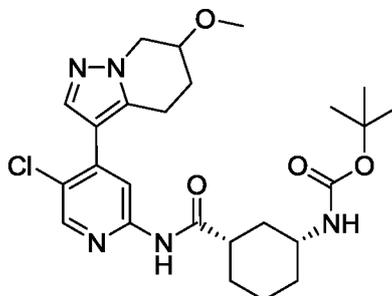


15

n-BuLi (0,805 мл, 2,01 ммоль) добавляли к 3-йод-6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридину (0,4 г, 1,44 ммоль), 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолану (0,401 г, 2,16 ммоль) и TMEDA (0,30 мл, 2,0 ммоль) в THF (20 мл), охлажденном до -78°C, в атмосфере азота. Полученную смесь поддерживали при -78°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (200 мл), экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 150 мл), органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 6-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (0,400 г, 100%) в виде бесцветной камеди с примесью 14 вес. % дейодированного исходного вещества (ЯМР-анализ). Это вещество забирали на следующую стадию без дополнительной очистки.

25

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

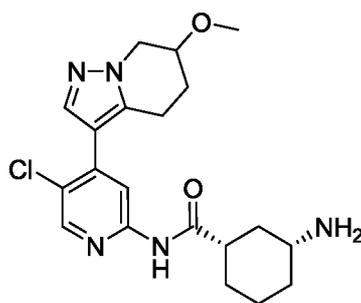


5

Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (0,049 г, 0,06 ммоль) добавляли к 6-метокси-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридину (0,387 г, 1,25 ммоль), *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (0,3 г, 0,63 ммоль; 10 полученному согласно примеру 10) и карбонату цезия (0,611 г, 1,88 ммоль) в диоксане (10 мл) и воде (1 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 100°C в течение 1 часа, а затем реакционную смесь охлаждали и разбавляли EtOAc (200 мл). Полученную смесь последовательно промывали водой (200 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (200 мл). Органический слой высушивали над сульфатом 15 натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-60% EtOAc в петролейном эфире. Чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением *tert*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2- 20 ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,14 г, 44%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 504.

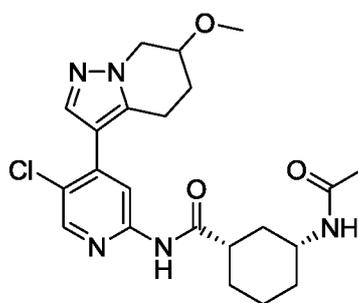
**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**

25



ТФА (4 мл, 51,92 ммоль) добавляли к *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (0,14 г, 0,28 ммоль) в DCM (10 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид в виде двухосновной соли трифторуксусной кислоты (0,15 г, 98%) и желтой камеди. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 404.

**Получение (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



15

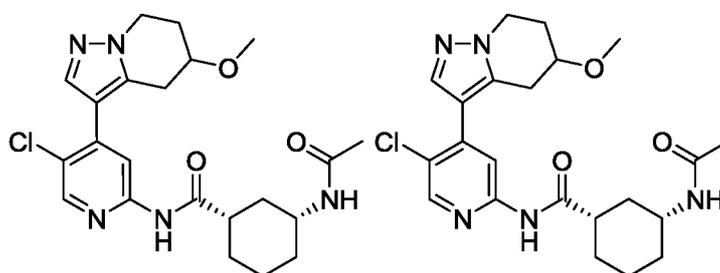
*Смесь соединений из примеров 70 и 71, соотношение неизвестно*

Уксусный ангидрид (0,023 мл, 0,25 ммоль) добавляли к (1S,3R)-3-амино-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамиду (двухосновной соли трифторуксусной кислоты; 0,15 г, 0,25 ммоль) и TEA (0,17 мл, 1,2 ммоль) в DCM (5 мл). Полученную смесь перемешивали при к. т. в течение 16 ч. Реакционную смесь затем концентрировали при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали с помощью препаративной HPLC (колонка XBridge Prep C18 OBD, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину) с

20

применением смесей воды (содержащих 0,1%  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,100 г, 91%; смесь соединений из примеров 70 и 71) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 446.

**Пример 72 и пример 73: получение изомера 1 и изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Пример 72, изомер 1

Пример 73, изомер 2

*Чистые энантиомеры. Конфигурация метокси неизвестна для примеров 72 и 73, но является противоположной в примере 72 относительно примера 73*

(1S,3R)-3-Ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (120 мг, 0,270 ммоль; полученный согласно процедурам по примерам 70 и 71 с заменой 5-бромпиразоло[1,5-а]пиридином 6-бромпиразоло[1,5-а]пиридина) разделяли при использовании условий препаративной HPLC (колонка Chiralpak ID, 5 мкм, 20 мм в диаметре, 250 мм в длину, температура колонки 25°C, скорость потока 15 мл/мин.), с элюированием изократическим 50% этанолом в гексане в течение 31 мин. с получением быстрее элюирующегося (16,0 мин.) изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,040 г, 33,3%) и медленнее элюирующегося (24,8 мин.) изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (0,040 г, 33,3%) в виде белых твердых веществ.

Пример 72, изомер 1:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 19 °C) δ 1,03 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,65 - 1,84 (6H, m), 1,84 - 1,94 (1H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,83 - 2,94 (1H, m),  
5 2,97 - 3,08 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,50 - 3,63 (1H, m), 3,82 - 3,91 (1H, m), 4,06 - 4,24 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 446.

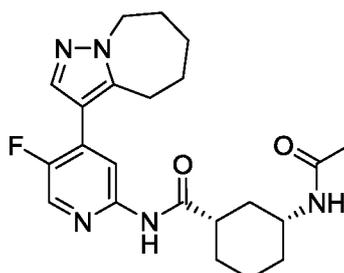
10 Пример 73, изомер 2:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 19 °C) δ 1,00 - 1,14 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,72 - 1,81 (6H, m), 1,84 - 1,92 (1H, m), 2,16 - 2,25 (2H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,83 - 2,93 (1H, m),  
15 3,03 (1H, m), 3,29 (3H, s), 3,48 - 3,62 (1H, m), 3,82 - 3,91 (1H, m), 4,06 - 4,24 (2H, m), 7,77 (1H, s), 7,80 (1H, d), 8,13 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,64 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 446.

## Условия аналитической SFC

20	Колонка:	колонка Chiralpak ID-3
	Размеры колонки:	3 мкм, 4,6 мм в диаметре, 50 мм в длину,
	Температура колонки:	25°C
	Подвижная фаза А:	гексан, содержащий 0,1% диэтиламин
	Подвижная фаза В:	этанол
25	Градиент:	изократический, 50% подвижная фаза В
	Скорость потока:	1,5 мл/мин. в течение 10 мин.
	Время удержания:	1,57 мин., пример 72, изомер 1 2,54 мин., пример 73, изомер 2
	э. и.	99,9%, пример 72, изомер 1
30		>99%, пример 73, изомер 2

**Пример 74: получение (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-a]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Уксусный ангидрид (0,11 мл, 1,1 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (350 мг, 0,94 ммоль), триэтиламина (0,28 мл, 2,0 ммоль) и DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли диоксид кремния и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате адсорбированный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 0,5% метанола в этилацетате, с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (200 мг, 51%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,03 – 1,07 (1H, m), 1,30 (3H, m), 1,57 - 1,96 (13H, m), 2,56 - 2,62 (1H, m), 2,68 – 2,93(2H, m), 3,47 - 3,66 (1H, m), 4,19 - 4,4 (2H, m), 7,49 (1H, d), 7,73 (1H, d), 8,09 (1H, d), 8,32 (1H, d), 10,48 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 414.

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

20

### **Получение 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепина**

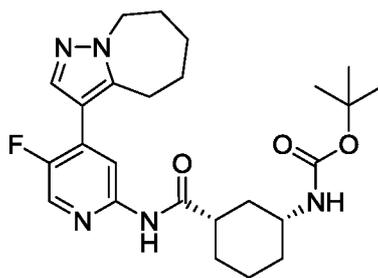


2-Хлор-5-фтор-4-йодпиридин (1,064 г, 4,13 ммоль), 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин (1,30 г, 4,96 ммоль; полученный согласно примеру 66), предварительный катализатор XPhos 2-го

25

поколения (0,325 г, 0,41 ммоль) и двухосновный фосфат калия (2,16 г, 12,4 ммоль) растворяли в дегазированном диоксане (20 мл) и воде (1 мл) при 21°C. Смесь перемешивали при 90°C в течение 24 ч., а затем охлаждали. Смесь разбавляли EtOAc (30 мл), промывали водой (10 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, выпаривали досуха с получением 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина (0,650 г, 59%) в виде масла. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,62 - 1,94 (6H, m), 2,77 - 2,88 (2H, m), 4,29 - 4,4 (2H, m), 7,22 (1H, d), 7,50 (1H, d), 8,25 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 266.

**Получение трет-бутил-((1R,3S)-3-((5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**

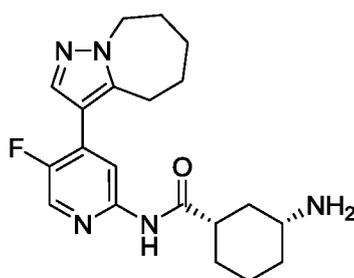


Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,30 г, 0,26 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-а]азепина (0,700 г, 2,63 ммоль), *трет*-бутил-((1R,3S)-3-карбамоилциклогексил)карбамата (0,638 г, 2,63 ммоль; полученного согласно примеру 25), 9,9-диметил-4,5-бис(дифенилфосфино)ксантена (0,305 г, 0,53 ммоль) и карбоната цезия (2,58 г, 7,90 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл). Полученную смесь продували в течение 5 мин. в атмосфере азота, и полученную в результате суспензию подвергали воздействию микроволнового излучения (120°C, 17 ч.). Реакционную смесь охлаждали и разделяли между водой (20 мл) и этилацетатом (100 мл) перед фильтрованием. Слои разделяли и органический слой концентрировали при пониженном давлении, адсорбировали на диоксиде кремния и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с элюированием с помощью 50% EtOAc в гептане. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4Н-пиразоло[1,5-

а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,90 г, 72%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

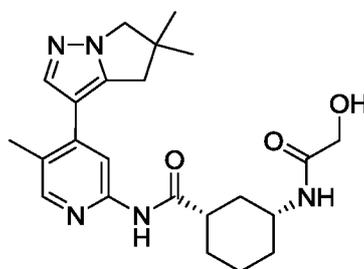
**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-**

5 **а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



TFA (1 мл) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (600 мг, 1,27 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч., а затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX и с элюированием с помощью 7 н. аммиака в метаноле. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-N-(5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (350 мг, 74%) в виде белого твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 372.

20 **Пример 75: получение (1S,3R)-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-гидроксиацетило)циклогексанкарбоксамида**



Карбонат цезия (436 мг, 1,34 ммоль) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (35 мг, 0,04 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола

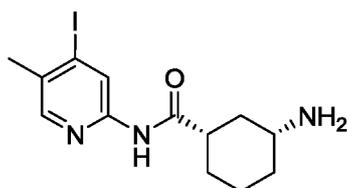
(168 мг, 0,470 ммоль; полученного согласно примеру 23) и (1S,3R)-3-(2-гидроксиацетидами)-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (186 мг, 0,45 ммоль) в 1,4-диоксане (3,7 мл) и воде (0,7 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 ч., а затем охлаждали и разбавляли EtOAc (50 мл). Эту новую смесь промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM, с получением (1S,3R)-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пирозол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)-3-(2-гидроксиацетидами)циклогексанкарбоксамид (78 мг, 41%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27 °C) 1,18 - 1,38 (9H, m), 1,46 (1H, q), 1,65 - 1,92 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,57 - 2,67 (1H, m), 2,85 (2H, s), 3,58 - 3,72 (1H, m), 3,78 (1H, d), 3,93 (2H, s), 5,36 (1H, t), 7,54 (1H, d), 7,77 (1H, s), 8,07 (1H, s), 8,13 (1H, 2), 10,27 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 426.

#### Оптическое вращение

Концентрация:	0,1 г/дл
Лампа:	натриевая
Длина волны:	589 нм
Температура:	25°C
Длина пути:	10 см
Объем ячейки:	1 мл
Растворитель:	DMSO
[α] =	+82

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-(2-гидроксиацетидами)-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

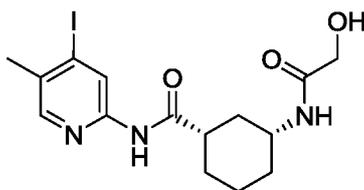
**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Соляную кислоту в диоксане (4 М; 2 мл, 8 ммоль) добавляли к трет-бутил-((1R,3S)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (530 мг, 1,15 ммоль; 5 полученному согласно примеру 47) в MeOH (11 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т., а затем концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (550 мг) в виде соли, представляющей собой дигидрохлорид, белого твердого вещества. Это твердое вещество забирали на 10 следующую стадию без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,11 - 1,36 (3H, m), 1,49 (1H, q), 1,76 - 1,88 (2H, m), 1,88 - 1,89 (1H, m), 2,04 (1H, d), 2,30 (3H, s), 2,54 - 2,67 (1H, m), 2,94 - 3,07 (1H, m), 8,03 (3H, br. s), 8,17 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,58 (1H, br. s). Детектировался один эквивалент HCl, полагают, что второй заглушен широким пиком HOD при 5,9 ppm. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 360.

15

**Получение (1S,3R)-3-(2-гидроксиацетиламино)-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**

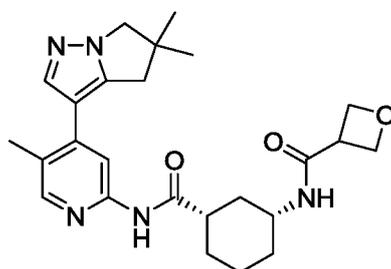


20 НАТУ (328 мг, 0,86 ммоль) добавляли к смеси (1S,3R)-3-амино-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (228 мг, 0,53 ммоль), 2-гидроксиуксусной кислоты (66 мг, 0,86 ммоль), TEA (0,24 мл, 1,7 ммоль), DMF (2,8 мл) и DCM (2,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере азота в течение 5 ч., а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток 25 поглощали в DCM и промывали водой (4 x 25 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с

элюированием с помощью 0-10% метанола в DCM, с получением (1S,3R)-3-(2-гидроксиацетида)-N-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (186 мг, 52%) в виде белого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,17 - 1,34 (3H, m) 1,43 (1H, q) 1,60 - 1,91 (4H, m) 2,28 (3H, s), 2,54 - 2,69 (1H, m), 3,56 - 3,72 (1H, m), 3,78 (2H, d), 5,36 (1H, t) 7,55 (1H, d) 8,16 (1H, s) 8,61 (1H, s) 10,45 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 418.

**Пример 76: получение N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида**



Карбонат цезия (247 мг, 0,76 ммоль) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (20 мг, 0,03 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (90 мг, 0,25 ммоль; полученного согласно примеру 23) и N-((1R,3S)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида (112 мг, 0,25 ммоль) в 1,4-диоксане (2,1 мл) и воде (0,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 18 ч., охлаждали до к. т., а затем разбавляли EtOAc (50 мл). Смесь промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Объединенные водные слои экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 50 мл) и объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 10% MeOH в DCM, с получением грязно-белого твердого вещества (72 мг). Это вещество повторно очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, 0-10% метанола в DCM, с получением N-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида (50 мг, 44%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,21 - 1,37

(9H, m) 1,68 - 1,84 (3H, m), 1,89 (1H, br d), 2,33 (3H, s), 2,55 - 2,67 (1H, m), 2,84 (2H, s), 3,53 - 3,74 (2H, m), 3,93 (2H, s), 4,54 - 4,65 (4H, m), 7,73 - 7,84 (2H, m), 8,07 (1H, s), 8,14 (1H, s), 10,28 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 452.

5 Оптическое вращение

Концентрация: 0,1 г/дл

Лампа: натриевая

Длина волны: 589 нм

Температура: 25°C

10 Длина пути: 10 см

Объем ячейки: 1 мл

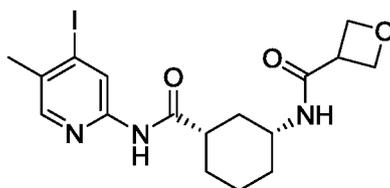
Растворитель: DMSO

[α] = +70,5

15 Процедуры получения исходного вещества, *N*-((1*R*,3*S*)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид, описаны ниже.

**Получение *N*-((1*R*,3*S*)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид**

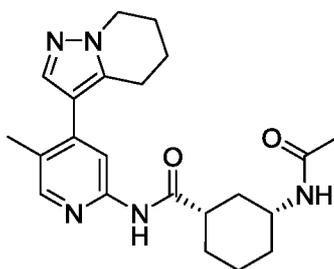
20



НАТУ (219 мг, 0,58 ммоль) добавляли к раствору (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(4-йод-5-метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид дигидрохлорида (228 мг, 0,53 ммоль; 25 полученного согласно примеру 75), оксетан-3-карбоновой кислоты (59 мг, 0,58 ммоль), ТЕА (0,24 мл, 1,7 ммоль), DCM (2,8 мл) и DMF (2,8 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционная смесь со временем становилась желтой; спустя 4 ч. при к. т. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, а затем разбавляли DCM. Смесь промывали водой (3 x 50 мл), высушивали над сульфатом натрия, 30 фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью колоночной флэш-

хроматографии, с элюированием с помощью 0-10% MeOH и DCM, с получением *N*-((1*R*,3*S*)-3-((4-йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамид (112 мг, 47%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,99 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,37 (3H, m), 1,70 - 1,83 (3H, m), 1,84 - 1,94 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,54 - 2,64 (1H, m), 3,55 - 3,73 (2H, m), 4,54 - 4,64 (4H, m), 7,81 (1H, d), 8,16 (1H, s), 8,61 (1H, s), 10,45 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 444.

**Пример 77: (1*S*,3*R*)-3-ацетидамо-*N*-(5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



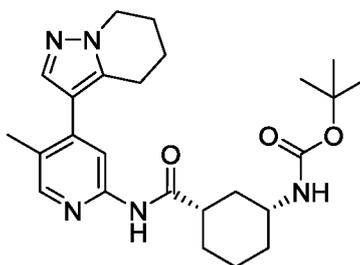
10

К перемешиваемому раствору (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (150 мг, 0,42 ммоль), триэтиламина (0,12 мл, 0,89 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли уксусный ангидрид (0,048 мл, 0,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 4 ч. Добавляли диоксид кремния, а летучие вещества удаляли под вакуумом. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью 0,5% метанола в этилацетате, с получением (1*S*,3*R*)-3-ацетидамо-*N*-(5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (140 мг, 83%) в виде грязно-белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,04 - 1,11 (1H, m), 1,22 - 1,35 (3H, m), 1,7 - 1,94 (9H, m), 1,99 - 2,08 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,55 - 2,63 (1H, m), 2,75 (2H, t), 3,51 - 3,61 (1H, m), 4,13 (2H, t), 7,62 (1H, s), 7,72 (1H, d), 7,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 10,27 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 396.

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1*S*,3*R*)-3-амино-*N*-(5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

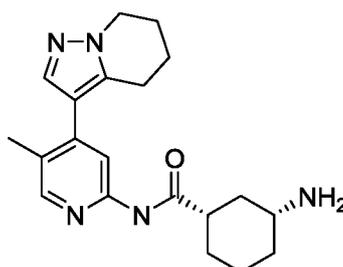
25

**Получение *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



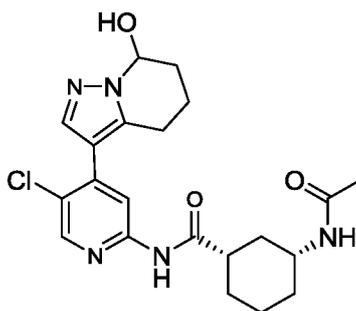
Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (86 мг, 0,11 ммоль) добавляли к  
 5 дегазированной смеси 3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-4,5,6,7-  
 тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридина (324 мг, 1,31 ммоль), *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((4-  
 йод-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (500 мг, 1,09 ммоль,  
 полученного согласно примеру 47, промежуточное соединение) и трехосновного  
 фосфата калия (569 мг, 3,27 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и воде (1 мл). Смесь  
 10 дегазировали и перемешивали при 85°C в течение 24 ч. в атмосфере азота.  
 Реакционную смесь охлаждали и добавляли диоксид кремния. Смесь концентрировали  
 при пониженном давлении, а полученный остаток очищали с помощью флэш-  
 хроматографии на диоксиде кремния, с элюированием с помощью изократического  
 60% этилацетата в гептане, с получением *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-метил-4-(4,5,6,7-  
 15 тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-  
 ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (220 мг, 45%) в виде твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР  
 (400 МГц, DMSO, 30 °C) 1,05-1,14 (1H, m), 1,21 - 1,31 (3H, m), 1,38 (9H, s), 1,69 - 1,94  
 (7H, m), 1,96 - 2,08 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,54 - 2,61 (1H, m), 2,75 (2H, t), 4,13 (2H, t), 6,75  
 (1H, br d), 7,62 (1H, s), 7,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 10,25 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup>  
 20 454.

**Получение (1S,3R)-3-амино-N-(5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



TFA (1 мл) добавляли к *трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамату (200 мг, 0,44 ммоль) в DCM (10 мл). Смесь перемешивали при к. т. в течение 24 ч., а летучие вещества удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX, с элюированием с помощью 7 н. аммиака в метаноле. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-амино-N-(5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (150 мг, 96%) в виде белого твердого вещества. Это вещество использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 354.

**Пример 78: (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(7-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



15

*Неизвестная смесь диастереомеров, поскольку неизвестна конфигурация гидроксильной группы.*

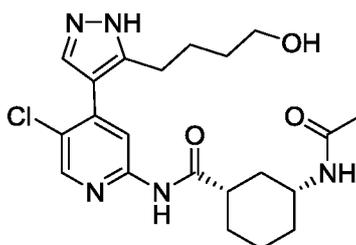
Серный ангидрид пиридина (40 мг, 0,25 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(5-(4-гидроксибутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (100 мг, 0,23 ммоль, полученного в примере 78а) в 2:1 DCM:DMSO (4 мл) при 0°C. Спустя 2 ч. при 0°C реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (3х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-15% MeOH в DCM, содержащим 0,2% триэтиламина, с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество растирали в порошок с 10% DCM в гексанах с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(7-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (74 мг, 74%) в виде белого пенообразного твердого

25

вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 27 °С) 0,98 - 1,11 (1H, m), 1,18 - 1,41 (3H, m), 1,70 - 1,81 (6H, m), 1,85 - 2,18 (4H, m), 2,56 - 2,66 (1H, m), 2,67 - 2,91 (2H, m), 3,49 - 3,67 (1H, m), 4,23 - 4,40 (1H, m), 5,54 - 5,73 (1H, m), 6,87 (1H, d), 7,75 (1H, d), 7,81 (1H, s), 8,15 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,59 (1H, s). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  432.

5

**Пример 78а: получение (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(5-(4-гидроксибутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



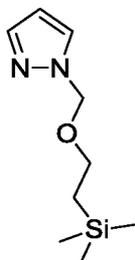
Соляную кислоту в диоксане (4 М; 2,2 мл, 8,8 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(4-(5-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-1-((2- (триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (300 мг, 0,44 ммоль) в метаноле (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. при к. т., а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (40 мл) и подщелачивали бикарбонатом натрия. Затем смесь насыщали хлоридом натрия и экстрагировали с помощью этилацетата (5х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-30% метанол в DCM с получением неочищенного (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-(5-(4-гидроксибутил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (163 мг, 83%) в виде камеди.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ , 27 °С) 1,02 - 1,23 (1H, m), 1,24 - 1,47 (5H, m), 1,52 - 1,66 (2H, m), 1,75 - 1,88 (6H, m), 1,88 - 1,97 (1H, m), 2,59 - 2,76 (3H, m), 3,35 - 3,43 (2H, m), 3,54 - 3,68 (1H, m), 4,25 - 4,39 (1H, m), 7,66 (0,6H, s), 7,79 (1H, d), 7,92-8,02 (0,4H, m), 8,12-8,21 (1H, m), 8,43 (1H, s), 10,62 (1H, s), 12,91 (0,4H, br s), 12,98 (0,6H, br s) - соотношение 2:3 таутомеров пиразола. *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  434.

(1S,3R)-3-Ацетидамо-N-(4-(5-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-1-((2- (триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-

ил)циклогексанкарбоксамид, используемый в качестве исходного вещества, получали согласно описанному далее.

### Получение 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола

5

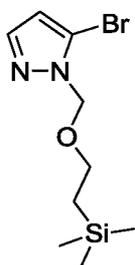


NaH (60 вес. % в минеральном масле; 1,85 г, 46,3 ммоль) добавляли порциями к 1H-пиразолу (3,0 г, 44,1 ммоль) в THF (30 мл) при 5°C на протяжении периода 10 минут в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 30 минут. Затем к реакционной смеси по каплям добавляли SEM-Cl (8,2 мл, 46 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 5°C в течение 1 часа. Реакционную смесь затем разбавляли водой (50 мл) и последовательно промывали Et<sub>2</sub>O (3 x 50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол (6,5 г, 78%) в виде блекло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,00 (s, 9 H), 0,79 - 0,95 (2H, m), 3,48 - 3,62 (2H, m), 5,45 (2H, s), 6,36 (1H, t), 7,56 (1H, d), 7,91 (1H, d).

15

20

### Получение 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола



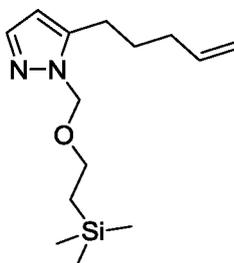
Дихлорид литиймагний-2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ида (25,2 мл, 27,7 ммоль) по каплям добавляли к 1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразолу (5 г, 25 ммоль) в THF (30 мл) при 21°C в атмосфере азота. Полученную суспензию перемешивали при 21°C в течение 1 часа. Спустя 1,5 ч. реакционную смесь охлаждали до 0°C, а затем добавляли 1,2-дибром-1,1,2,2-тетрахлорэтан (8,21 г, 25,2 ммоль). Ледяную баню

25

удаляли и обеспечивали нагревание смеси до к. т.; спустя 18 ч. реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида натрия и экстрагировали с помощью этилацетата (2х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-40% этилацетата в гексанах, с получением 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (4,2 г, 60%) в виде коричневого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,88 - 0,96 (2H, m), 3,61 (2H, t), 5,49 (2H, s), 6,58 (1H, d), 7,67 (1H, d).

10

#### **Получение 5-(пент-4-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола**

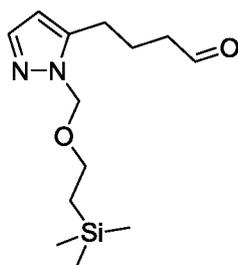


Предварительный катализатор RuPhos 3-го поколения (0,247 г, 0,30 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 5-бром-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (4,1 г, 15 ммоль), пент-4-ен-1-илбороновой кислоты (2,19 г, 19,2 ммоль) и карбоната цезия (9,64 г, 29,6 ммоль) в 1,4-диоксане (120 мл) и реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до к. т., а затем разбавляли водой. Добавляли водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% этилацетата в гексанах с получением 5-(пент-4-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (2,2 г, 55%) в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,75 - 0,93 (2H, m), 1,66 - 1,88 (2H, m), 2,15 (2H, q), 2,61 - 2,85 (2H, m), 3,44 - 3,61 (2H, m), 4,92 - 5,22 (2H, m), 5,43 (2H, s), 5,89 (1H, ddt), 6,18 (1H, d), 7,42 (1H, d).

20

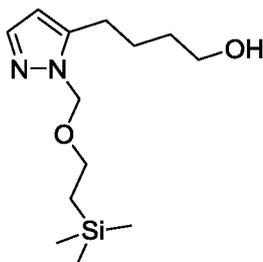
25

#### **Получение 4-(1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-5-ил)бутанала**



5-(Пент-4-ен-1-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол (2,14 г, 8,03 ммоль) растворяли в DCM (40 мл) и охлаждали до  $-78^{\circ}\text{C}$ . Озон барботировали через раствор в течение 12 минут. Затем реакционную смесь продували озоном с использованием потока азота и добавляли трифенилфосфин (2,11 г, 8,03 ммоль). Обеспечивание нагревание реакционной смеси до к. т. и поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. перед концентрированием при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% этилацетат в гексане с получением 4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-5-ил)бутаналь (1,34 г, 62%) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $27^{\circ}\text{C}$ ) 0,00 (9H, s), 0,76 - 0,94 (2H, m), 1,81 - 2,01 (2H, m), 2,57 - 2,60 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,42 - 3,64 (2H, m), 5,43 (2H, s), 6,20 (1H, d), 7,43 (1H, d), 9,74 (1H, t).

15 **Получение 4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-5-ил)бутан-1-ола**

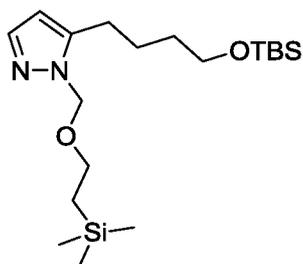


Борогидрид натрия (0,372 г, 9,84 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1Н-пиразол-5-ил)бутаналь (1,32 г, 4,92 ммоль) в метаноле (20 мл) при  $0^{\circ}\text{C}$ . Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч. при этих условиях. Затем реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (2х). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате неочищенный остаток фильтровали через пробку силикагеля с элюированием этилацетатом. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с

получением 4-(1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-5-ил)бутан-1-ола (1,1 г, 85%) в виде светло-коричневого масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,86 (2H, t), 1,43 - 1,59 (2H, m), 1,61 - 1,79 (2H, m), 2,72 (2H, t), 3,39 - 3,64 (4H, m), 4,43 (1H, t), 5,42 (2H, s), 6,16 (1H, d), 7,42 (1H, d). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  271.

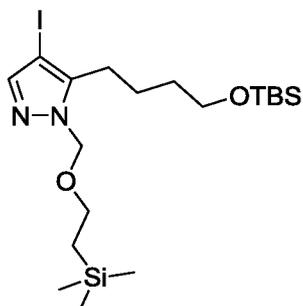
5

**Получение 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразола**



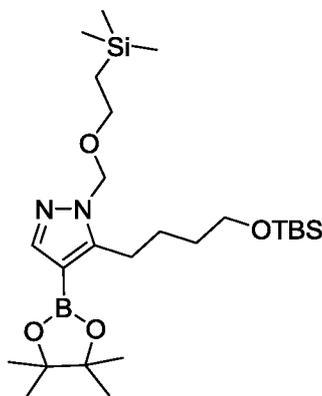
TBS-Cl (0,94 г, 6,2 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 4-(1-((2-  
10 (триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразол-5-ил)бутан-1-ола (1,1 г, 4,1 ммоль) и  
имидазола (0,85 г, 12 ммоль) в DCM (20 мл) при 0°C и реакционную смесь  
перемешивали при к. т. в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и  
экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом  
натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный  
15 остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом  
элюирования 0-40% этилацетат в гексане с получением 5-(4-((трет-  
бутилдиметилсилил)окси)бутил)-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразола  
(1,5 г, 96%) в виде масла.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,09 (6H, s), 0,81 - 0,89  
(2H, m), 0,92 (9H, s), 1,49 - 1,62 (2H, m), 1,65 - 1,80 (2H, m), 2,73 (2H, t), 3,47 - 3,61 (2H,  
20 m), 3,67 (2H, t), 5,43 (2H, s), 6,15 (1H, d), 7,42 (1H, d). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385.

**Получение 5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-1H-пиразола**



NIS (0,89 г, 4,0 ммоль) добавляли к перемешиваемому раствору 5-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (1,5 г, 4,0 ммоль) в DCM (25 мл) при 0°C. Ледяную баню удаляли, а реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч. при этих условиях. Реакционную смесь  
5 разбавляли водой и экстрагировали с помощью EtOAc. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-50% этилацетат в гексане с получением 5-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-  
10 1H-пиразола (1,7 г, 85%) в виде камеди. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,00 (9H, s), 0,07 (6H, s), 0,82 - 0,88 (2H, m), 0,91 (9H, s), 1,45 - 1,74 (4H, m), 2,75 (2H, t), 3,48 - 3,60 (2H, m), 3,64 (2H, t), 5,48 (2H, s), 7,55 (1H, s).

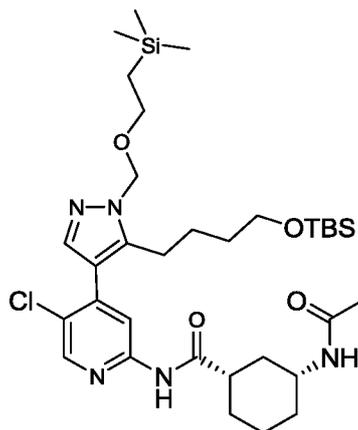
**Получение 5-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-  
15 1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола**



THF (16 мл) добавляли к 5-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразолу (800 мг, 1,57 ммоль). Реакционную смесь  
20 охлаждали до 0°C и по каплям добавляли комплекс хлорида изопротилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 M; 1,57 мл, 2,04 ммоль). Реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,48 мл, 2,3 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т., а затем перемешивали при этих условиях в течение 18 ч.  
25 Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали с помощью этилацетата (2x). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток забирали на

следующую стадию без очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-}d_6$ ) 0,00 (9H, s), 0,05 (6H, s), 0,83 - 0,91 (11H, m), 1,30 (12H, s), 1,45 - 1,55 (2H, m), 1,55 - 1,69 (2H, m), 2,89 (2H, t), 3,48 - 3,69 (4H, m), 5,44 (2H, s), 7,54 (1H, s).

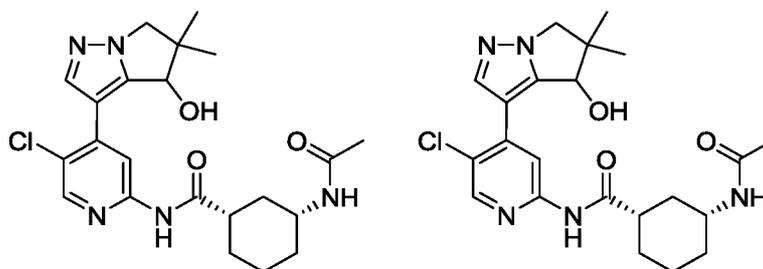
5 **Получение (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(4-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (28 мг, 0,04 ммоль) добавляли к  
10 дегазированной смеси (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (300 мг, 0,71 ммоль; полученного согласно примеру 12),  
5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (472 мг,  
0,92 ммоль) и  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (695 мг, 2,13 ммоль) в 1,4-диоксане (4 мл) и воде (1 мл).  
15 Реакционную смесь перемешивали при  $90^\circ\text{C}$  в течение 3 ч., а затем охлаждали и  
разбавляли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Смесь экстрагировали с  
помощью этилацетата (2x), и объединенные органические слои высушивали над  
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.  
Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с  
20 градиентом элюирования 0-10% метанол в DCM с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-N-  
(4-(5-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)бутил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-  
1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (423 мг, 88%) в виде  
светло-желтой камеди (степень чистоты по HPLC: 91%).  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ ,  $27^\circ\text{C}$ ) -  
0,08 (6H, s), -0,05 - -0,02 (9H, m), 0,75 - 0,79 (9H, m), 0,80 - 0,88 (2H, m), 1,04-1,16 (1H,  
25 m), 1,20 - 1,40 (5H, m), 1,42 - 1,62 (2H, m), 1,76 (6H, s), 1,90 (1H, d), 2,54 - 2,67 (1H, m),  
2,76 (2H, t), 3,40 - 3,48 (2H, m), 3,51 - 3,62 (3H, m), 5,48 (2H, s), 7,62 (1H, s), 7,74 (1H, d),

8,12 (1H, s), 8,40 (1H, s), 10,62 (1H, s). Мультиплет при 1,04-1,16 ppm частично перекрыт примесями пинакола. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 678.

**Примеры 79 и 80: изомер 1 и изомер 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Пример 79, изомер 1

Пример 80, изомер 2

*Чистые энантиомеры. Конфигурация гидрокси неизвестна для примера 79 и 80, но является противоположной в примере 79 относительно примера 80*

(1S,3R)-3-Ацетамидо-N-(4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (180 мг, 0,32 ммоль) разделяли на диастереомерные компоненты с применением условий SFC (колонка: Chiralpak AS, 5 мкм, 21,2 мм в диаметре, 250 мм в длину, скорость потока 75 мл/мин. в течение 8 мин.), с элюированием с помощью 20% изопропанола в CO<sub>2</sub>, с получением быстрее элюирующегося изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (49 мг, 27%) в виде прозрачной пленки и медленнее элюирующегося изомера 2 полученного (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (42 мг, 22%) в виде прозрачной пленки.

У каждого изомера затем удаляли защитные группы следующим образом: соляную кислоту в диоксане (4 M; 0,500 мл, 14,40 ммоль) по каплям добавляли к раствору либо изомера 1 (49 мг), либо изомера 2 (42 мг) (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида в THF (2 мл). Полученный в результате бесцветный раствор перемешивали при к. т. в течение 18 ч., а затем разбавляли EtOAc

(10 мл). Полученную смесь промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали с помощью EtOAc (3x). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении, а полученный остаток адсорбировали на силикагеле перед очищением с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% метанола в DCM с получением либо изомера 1 (26 мг, 67%), либо изомера 2 (16 мг, 48%) (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид в виде белого твердого вещества.

10 Пример 79, изомер 1:

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,01 - 1,20 (7H, m), 1,20 - 1,34 (3H, m), 1,67 - 1,85 (6H, m), 1,90 (1H, d), 2,58 - 2,66 (1H, m), 3,51 - 3,63 (1H, m), 3,88 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,68 (1H, d), 5,53 (1H, d) 7,75 (1H, d), 7,93 (1H, s), 8,37 (2H, d), 10,52 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 446.

15

Пример 80, изомер 2:

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>) 1,16 (7H, m), 1,22 - 1,38 (3H, m), 1,72 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, br d), 2,56 - 2,68 (1H, m), 3,47 - 3,66 (1H, m), 3,88 (1H, d), 4,00 (1H, d), 4,68 (1H, d) 5,53 (1H, d) 7,75 (1H, br d), 7,93 (1H, s), 8,37 (2H, s), 10,52 (1H, s). *масса/заряд*: ES+

20 [M+H]<sup>+</sup> 446.

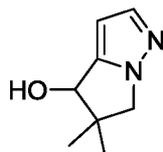
Условия аналитической SFC

Колонка:	Chiralpak AS
25 Размеры колонки:	5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 50 мм в длину
Подвижная фаза А:	CO <sub>2</sub> (100%)
Подвижная фаза В:	изопропанол
Градиент:	10-60% подвижная фаза В
Скорость потока:	2,8 мл/мин. в течение 5 мин.
30 Температура колонки:	40°C (100 бар)
Время удержания:	1,66 мин., пример 79, изомер 1 1,90 мин., пример 80, изомер 2
э. и.	>96,4%, пример 79, изомер 1 >98%, пример 80, изомер 2

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

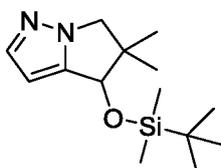
5

**Получение 5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-4-ола**



NaBH<sub>4</sub> (202 мг, 5,33 ммоль) добавляли к раствору 5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-4-ола (400 мг, 2,66 ммоль; полученного согласно примеру 14) в MeOH (12 мл) с получением белой смеси. Реакционную смесь перемешивали при этих условиях в течение 1 часа, а затем гасили водой. Полученную смесь экстрагировали с помощью DCM (25 мл), а затем дополнительно экстрагировали с помощью 25% IPA в хлороформе (50 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали при пониженном давлении (405 мг, количественное определение) с получением прозрачного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,11 (6H, s), 3,75 (1H, d), 3,91 (1H, d), 4,48 (1H, d), 5,49 (1H, d), 6,11 (1H, d), 7,42 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 153.

20 **Получение 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола**

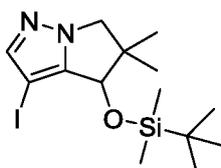


25 TBS-Cl (501 мг, 3,33 ммоль) добавляли к раствору 5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-4-ола (405 мг, 2,66 ммоль), имидазола (362 мг, 5,32 ммоль) и DCM (12 мл) с получением белой суспензии. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в течение 18 ч., а затем разбавляли DCM (100 мл) и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении перед адсорбированием на силикагеле и очищением с помощью флэш-хроматографии на

диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM с получением 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола (391 мг, 55%) в виде прозрачного масла. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 267.

5

**Получение 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола**

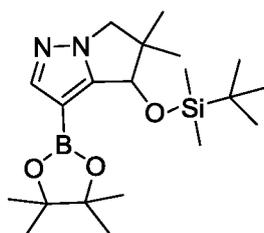


10 NIS (330 мг, 1,47 ммоль) добавляли к раствору 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола (391 мг, 1,47 ммоль) в DCM (3 мл) с получением красного раствора. Реакционную смесь перемешивали при к. т. в атмосфере азота в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли DCM (50 мл) и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический

15 слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% метанола в DCM с получением 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола (350 мг, 61%) в виде красной пены.

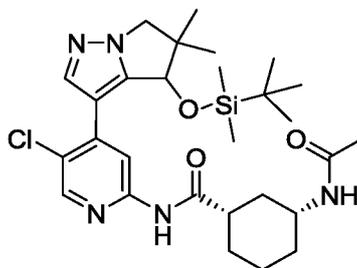
20 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,19 (3H, s), 0,23 (3H, s) 0,87 (9H, s) 1,03 (3H, s) 1,12 (3H, s) 3,81 (1H, d) 3,96 (1H, d) 4,52 - 4,63(1H, s) 7,47 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 393.

25 **Получение 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола**



Комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 M; 0,89 мл, 1,2 ммоль) по каплям добавляли к раствору 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-3-йод-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола (350 мг, 0,89 ммоль) в THF (2,2 мл) при 0°C. Затем по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,273 мл, 1,34 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc (25 мл) и промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола (290 мг, 83%) в виде желтого пенообразного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,00 (3H, s), 0,19 (3H, s), 0,81 (9H, s), 0,92 (3H, s), 1,17 (3H, s), 1,22 (6H, s), 1,24 (6H, s), 3,70 (1H, d), 3,91 (1H, d), 4,47 (1H, s), 7,55 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 393.

**Получение (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(4-(4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



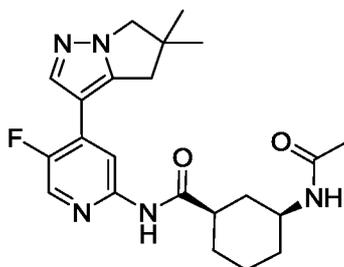
Карбонат цезия (641 мг, 1,97 ммоль) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (52 мг, 0,07 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 4-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразола (270 мг, 0,69 ммоль) и (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (276 мг, 0,66 ммоль; полученного согласно примеру 12) в 1,4-диоксане (5,4 мл) и воде (1,1 мл). Реакционную смесь затем нагревали до 85°C и поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. перед разбавлением EtOAc, промыванием водой, солевым раствором, концентрированием при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали

на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM с получением (1S,3R)-3-ацетидамо-N-(4-(4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (180 мг, 49%) в виде желтого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27 °C) -0,38 (3H, d), 0,00 (3H, s), 0,71 (9H, s), 1,03 - 1,47 (10H, m), 1,76 - 2,01 (7H, m), 2,61 - 2,75 (1H, m), 3,51-3,72 (1H, m), 3,96 (1H, d), 4,06 (1H, d), 4,87 (1H, s), 7,79 - 7,87 (2H, m), 8,32 (1H, s), 8,46 (1H, s), 10,67 (1H, br s).

масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 560.

10

**Пример 81: (1R,3S)-3-ацетидамо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида**



Карбонат цезия (482 мг, 1,48 ммоль) и предварительный катализатор XPhos 2-го поколения (15 мг, 0,02 ммоль) добавляли к дегазированной смеси 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (142 мг, 0,54 ммоль; полученного согласно примеру 23), (1R,3S)-3-ацетидамо-N-(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида (200 мг, 0,49 ммоль), диоксана (4,1 мл) и воды (0,8 мл). Реакционную смесь поддерживали при 95°C; спустя 4 ч. добавляли дополнительное количество 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразола (100 мг). Реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение еще 18 ч., охлаждали, а затем разбавляли EtOAc (150 мл) и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% этилацетата в гексанах с последующим элюированием 0-10% MeOH в EtOAc с получением бежевого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 27 °C) 0,98 - 1,19 (1H, t), 1,19 - 1,41 (9H, m), 1,73 - 1,83 (6H,

25

m), 1,90 (1H, br d), 2,56 - 2,69 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,50 - 3,64 (1H, m), 3,94 (2H, s), 7,75 (1H, d), 7,88 (1H, d), 8,28 (1H, d), 8,30 (1H, d), 10,46 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 414.

5 Оптическое вращение

Концентрация: 0,1 г/дл

Лампа: натриевая

Длина волны: 589 нм

Температура: 25°C

10 Длина пути: 10 см

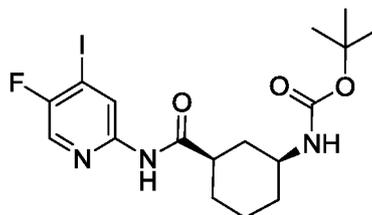
Объем ячейки: 1 мл

Растворитель: MeOH

[ $\alpha$ ] = -101

15 Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, (1R,3S)-3-ацетидамо-*N*-(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, описаны ниже.

**Получение трет-бутил-((1S,3R)-3-((5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



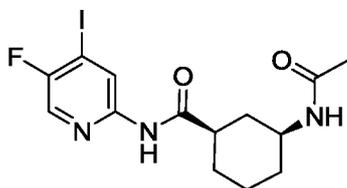
20

1-Хлор-*N,N*,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (489 мкл, 3,70 ммоль) по каплям добавляли к раствору (1R,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (660 мг, 2,7 ммоль; полученной согласно примеру 25 с заменой (1R,3S)-бензил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилатом (1S,3R)-бензил-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоксилата) в DCM (6,3 мл). Спустя 1 час добавляли раствор 5-фтор-4-йодпиридин-2-амина (587 мг, 2,47 ммоль; полученного согласно примеру 54) и пиридина (400 мкл, 4,9 ммоль) в DCM (6 мл). Спустя 18 ч. реакционную смесь разбавляли DCM (200 мл) и промывали водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный

30

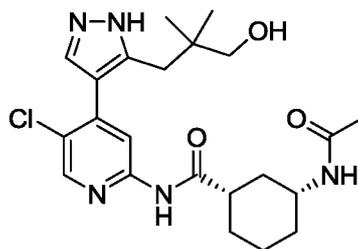
остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% метанола в DCM с получением *трет*-бутил-((1*S*,3*R*)-3-((5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (1,10 г, 96%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,02 - 1,18 (1H, m), 1,19 - 1,35 (3H, m), 1,38 (10H, s), 1,62 - 1,81 (3H, m), 1,82 - 1,94 (1H, m), 2,56 - 2,71 (1H, m), 3,48 - 3,59 (1H, m), 6,78 (1H, d), 8,25 (1H, s), 8,60 (1H, d), 10,59 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+Na]<sup>+</sup> 486.

10 **Получение (1*R*,3*S*)-3-ацетамидо-*N*-(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид**



Соляную кислоту в диоксане (4 М; 2,7 мл, 11 ммоль) добавляли к раствору *трет*-бутил-((1*S*,3*R*)-3-((5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (500 мг, 1,08 ммоль) в метаноле (8,97 мл) при к. т. После перемешивания при этих условиях в течение 19 ч. реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли триэтиламин (750 мкл, 5,4 ммоль) и уксусный ангидрид (200 мкл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этих условиях в течение 1 часа, а затем разбавляли DCM (100 мл). Полученную смесь промывали 1 н. водным раствором HCl, водой и насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток адсорбировали на силикагеле и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% этилацетата в гексане с последующим элюированием 0-10% метанола в этилацетате с получением (1*R*,3*S*)-3-ацетамидо-*N*-(5-фтор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид (200 мг, 46%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,00 - 1,17 (1H, m), 1,20 - 1,40 (3H, m), 1,71 - 1,82 (6H, m), 1,83 - 1,92 (1H, m) 2,54 - 2,64 (1H, m) 3,48 - 3,58 (1H, m) 7,76 (1H, d) 8,25 (1H, s) 8,61 (1H, d) 10,61 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 406.

**Пример 82а: получение (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(5-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид**



- 5 Соляную кислоту в диоксане (4 М, 0,27 мл, 1,09 ммоль) добавляли к раствору, содержащему в соотношении 7:3 неидентифицированные пиразольные изомеры (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-(3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид и (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-(5-(3-((*трет*-
- 10 бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (0,75 г, 1,1 ммоль) в метаноле (2 мл). Спустя 4 ч. реакцию смесь помещали на хранение в холодильник на 6 дней, а затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток подщелачивали насыщенным водным раствором бикарбоната
- 15 натрия и полученную смесь экстрагировали с помощью этилацетата (x2). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-40% метанол в этилацетате с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(5-(3-
- 20 гидроксипропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (0,48 г, 98%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,49-0,66 (m, 6H), 0,97-1,13 (1H, m), 1,27 (3H, d), 1,71 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, d), 2,54 - 2,70 (3H, m), 2,93-3,06 (2H, m), 3,45 - 3,66 (1H, m), 4,34 (0,3H, br s), 4,45 - 4,64 (0,7H, m), 7,54 (0,7H, br s), 7,74 (1H, d), 7,87 (0,3H, br s), 8,08 (1H, s), 8,39 (1H, s), 10,55 (1H, s),
- 25 12,77 (0,7H, br s), 12,89 (0,3H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 448.

Оптическое вращение

Концентрация: 0,1 г/дл

Лампа: натриевая

30 Длина волны: 589 нм

Температура: 25°C

Длина пути: 10 см

Объем ячейки: 1 мл

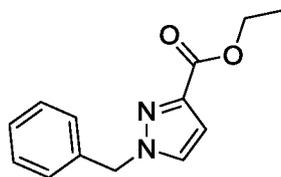
Растворитель: DMSO

5  $[\alpha] = +72$

Процедуры получения смеси исходных веществ, (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(3-(3-  
((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-  
(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-  
10 карбоксамида и (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5-(3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-  
диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-  
хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида, описаны ниже.

15

#### Получение этил-1-бензил-1H-пиразол-3-карбоксилата



20

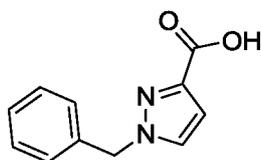
Гидрид натрия (60 вес. % в минеральном масле; 3,14 г, 78,5 ммоль) добавляли к  
раствору этил-1H-пиразол-3-карбоксилата (10 г, 71,4 ммоль), бензилбромида (12,7 мл,  
107 ммоль) и DMF (100 мл) при 0°C порциями в течение 3 мин. при интенсивном  
перемешивании. Обеспечивали нагревание смеси до к. т. в течение 18 ч., а затем  
25 разбавляли этилацетатом. Полученную смесь промывали водой (x3) и насыщенным  
водным раствором хлорида натрия. Затем органические слои высушивали над  
сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении.  
Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с  
градиентом элюирования 0-50% этилацетата в гексанах с получением этил-1-бензил-  
30 1H-пиразол-3-карбоксилата (11,3 г, 69%) в виде медленнее элюирующегося янтарного

масла. Также выделялся этил-1-бензил-1H-пиразол-5-карбоксилат (2,69 г, 16,4%) в виде светло-янтарного масла.

Этил-1-бензил-1H-пиразол-3-карбоксилат:

- 5  $^1\text{H}$  ЯМР (DMSO- $d_6$ , 27 °C) 1,28 (3H, t), 4,25 (2H, q), 5,43 (2H, s), 6,77 (1H, d), 7,23 - 7,42 (5H, m), 7,97 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 231.

### Получение 1-бензил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты



10

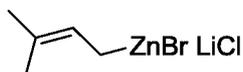
Гидроксид лития (1,3 г, 56 ммоль) добавляли к раствору этил-1-бензил-1H-пиразол-3-карбоксилата (11,3 г, 49,1 ммоль) в тетрагидрофуране (55 мл), воде (19 мл) и метаноле (19 мл). После перемешивания при этих условиях в течение 1,5 ч. реакцию смесь выливали в этилацетат и гасили водным раствором соляной кислоты (1 н.; 57 мл, 15 57 ммоль). Смесь промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, а органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением маслянистого белого твердого вещества. Это твердое вещество поглощали в минимальном количестве DCM, а затем разбавляли 50% простым эфиром в гексанах. После интенсивного 20 перемешивания в течение 15 мин. смесь фильтровали с получением 1-бензил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (3,78 г, 38%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

Добавляли дополнительное количество водного раствора соляной кислоты (1 н.) к объединенным водным слоям до тех пор, пока смесь не достигала pH 5. Затем 25 объединенные водные слои экстрагировали с помощью этилацетата (x3), и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество поглощали в гексанах и интенсивно перемешивали в течение 10 мин. После фильтрования полученное в результате кристаллическое белое твердое вещество высушивали под 30 вакуумом с получением дополнительного количества 1-бензил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (5,3 г, 53%) в виде белого кристаллического твердого вещества.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-}d_6$ , 27 °C) 5,40 (2H, s), 6,69 (1H, d), 7,22 - 7,41 (5H, m), 7,92 (1H, d), 12,07 - 13,22 (1H, br s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 203.

### Получение 1-бром-3-метилбут-2-ен-лития хлорида

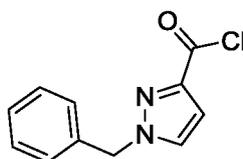
5



Согласно процедурам, описанным Samann и Knochel (*Synthesis*, **2013**, 45, 1870), хлорид лития (1,78 г, 42,0 ммоль) в высушенной над пламенем горелки колбе высушивали под вакуумом с использованием струйной воздушной сушилки в течение 5 мин. После охлаждения добавляли порошкообразный цинк (5,0 г, 77 ммоль) с последующим добавлением THF (37 мл). После интенсивного перемешивания в течение 5 мин. добавляли 1,2-дибромэтан (0,19 мл, 2,2 ммоль), а затем TMS-Cl (0,39 мл, 3,1 ммоль). Обеспечивали перемешивание полученной смеси при к. т. в течение 2 мин., а затем погружали в водяную баню. По каплям добавляли на протяжении 30 мин. светло-коричневый раствор 1-бром-3-метилбут-2-ена (4 мл, 35 ммоль) в THF (37 мл) и удаляли водяную баню. Черную смесь поддерживали при этих условиях в течение 1,5 ч., а затем останавливали перемешивание. Обеспечивали осаждение смеси на протяжении 18 ч., а затем использовали непосредственно без дополнительной очистки.

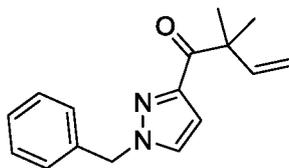
20

### Получение 1-бензил-1H-пиразол-3-карбонилхлорида



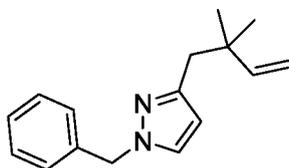
Две капли DMF добавляли к смеси 1-бензил-1H-пиразол-3-карбоновой кислоты (5,26 г, 26,0 ммоль) и оксалилхлорида (3,4 мл, 39 ммоль) в DCM (100 мл). Спустя 4 ч. полученный прозрачный светло-желтый раствор концентрировали при пониженном давлении, а полученное в результате желто-оранжевое масло высушивали под вакуумом при нагревании (струйная воздушная сушилка) для удаления избытка оксалилхлорида. Полученное темно-оранжевое /янтарное масло применяли непосредственно без дополнительной очистки.

30

**Получение 1-(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)-2,2-диметилбут-3-ен-1-она**

(3-Метилбут-2-ен-1-ил)цинк(II)бромид-лития хлорид (77 мл, 32,5 ммоль) в THF  
5 (который описан выше) по каплям добавляли к желтому раствору 1-бензил-1Н-  
пиразол-3-карбонилхлорида (5,74 г, 26,0 ммоль) в тетрагидрофуране (53 мл) при -78°C.  
Спустя 45 мин. реакцию смесь гасили 50% насыщенным водным раствором  
хлорида натрия и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью  
10 этилацетата, и объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия,  
фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток  
очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с градиентом элюирования 0-  
50% этилацетата в гексанах с получением 1-(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)-2,2-  
диметилбут-3-ен-1-она (5,2 г, 79%) в виде прозрачного блекло-янтарного масла.  
Фракции, содержащие продукт с примесями, концентрировали при пониженном  
15 давлении и повторно очищали с применением тех же условий с получением  
дополнительного количества 1-(1-бензил-1Н-пиразол-3-ил)-2,2-диметилбут-3-ен-1-она  
(0,81 г, 12%) в виде блекло-янтарного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 1,40 (6H, s),  
5,02 (1H, dd), 5,07(1H, dd), 5,43 (2H, s), 6,44 (1H, dd), 6,71 (1H, d), 7,25 - 7,40 (5H, m),  
7,89 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 255.

20

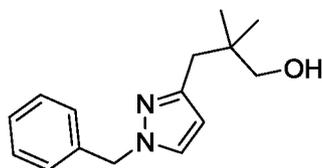
**Получение 1-бензил-3-(2,2-диметилбут-3-ен-1-ил)-1Н-пиразола**

Моногидрат гидразина (5,1 мл, 67 ммоль) добавляли к раствору 1-(1-бензил-1Н-  
25 пиразол-3-ил)-2,2-диметилбут-3-ен-1-она (3,42 г, 13,45 ммоль) и 2,2'-оксибис(этан-1-  
ола) (35 мл, 369 ммоль) при 120°C. Реакционную смесь затем нагревали до 180°C и  
осторожно добавляли водный раствор гидроксида калия (3,8 мл, 67 ммоль), а после  
этого добавляли 8 кусочков KOH. Спустя 1 час добавляли еще 4 кусочка KOH.  
Реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение еще 2 ч., а затем

охлаждали до к. т. и разбавляли водой. Смесь экстрагировали с помощью простого эфира (x3). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищали с помощью колоночной хроматографии с градиентом элюирования 0-30% этилацетата в гексанах с получением 1-бензил-3-(2,2-диметилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразола (2,72 г, 84%) в виде прозрачного бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 27 °C) 0,96 (6H, s), 4,85 (1H, s), 4,88 - 4,93 (1H, m), 5,26 (2H, s), 5,83 - 5,94 (1H, m), 6,02 (1H, d), 7,12 - 7,17 (2H, m), 7,22 - 7,35 (3H, m), 7,64 (1H, d). Мультиплет 2H заглушен сигналом от DMSO. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 241.

10

### Получение 3-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-ола



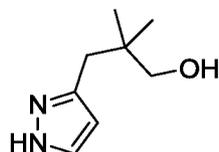
15 Пропускали озон через раствор 1-бензил-3-(2,2-диметилбут-3-ен-1-ил)-1H-пиразола (2,7 г, 11 ммоль) в метаноле (45 мл) при -78°C в течение 30 мин. с получением светлого желто-зеленого раствора. Затем добавляли борогидрид натрия (1,1 г, 28 ммоль) и обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. Спустя 15 мин. добавляли еще 200 мг борогидрида натрия и реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение дополнительных 20 мин. Затем реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и гасили концентрированным водным раствором HCl (4,5 мл). Полученную в результате белую смесь разбавляли водой и этилацетатом и подщелачивали карбонатом калия до pH 8. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (x3). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия и высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток поглощали в DCM и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-100% этилацетата в гексанах с получением 3-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-ола (2,14 г, 78%) в виде прозрачного бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>, 27 °C) 0,78 (6H, s), 2,42 (2H,

30

s), 3,11 (2H, d), 4,44 (1H, t), 5,26 (2H, s), 6,04 (1H, d), 7,12 - 7,19 (2H, m), 7,23 - 7,36 (3H, m), 7,65 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 245.

### Получение 2,2-диметил-3-(1H-пиразол-3-ил)пропан-1-ола

5

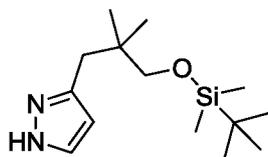


Дегазированную смесь 3-(1-бензил-1H-пиразол-3-ил)-2,2-диметилпропан-1-ола (2,10 г, 8,59 ммоль), водного раствора соляной кислоты (1 н.; 3,9 мл, 3,9 ммоль) и 20 вес. % Pd(OH)<sub>2</sub> на угле (0,151 г, 0,21 ммоль) подвергали воздействию атмосферы водорода и нагревали до 50°C. Спустя 2 ч. реакцию смесь фильтровали, пока она еще была теплой, с промыванием в метаноле. Прозрачный бесцветный фильтрат концентрировали при пониженном давлении до светло-желтого масла, которое затем повторно концентрировали из толуола (x3). При помощи этого получали светло-желтую камедь (0,45 экв. соли HCl), которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,79 (6H, s), 2,55 (2H, s), 3,11 (2H, s), 6,18 (1H, d), 7,70 (1H, d), 9,63 (1H, br s). Сигналы OH и HCl не наблюдали. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 155.

10  
15

### Получение 3-(3-((*tert*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1H-пиразола

20

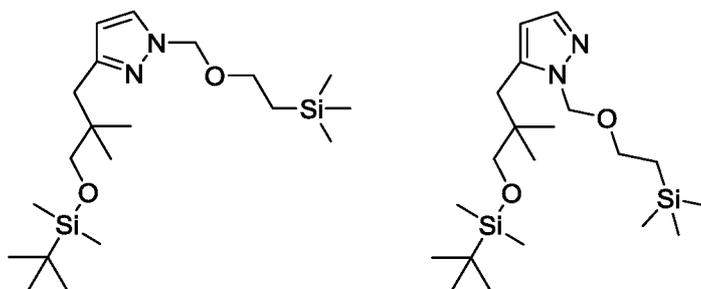


TBS-Cl (50 вес. % в толуоле; 4,5 мл, 13 ммоль) по каплям добавляли к раствору неочищенного 2,2-диметил-3-(1H-пиразол-3-ил)пропан-1-ола (0,45 молярной соли HCl; 1,47 г, 8,59 ммоль) и имидазола (1,75 г, 25,8 ммоль) в DCM (81 мл) при к. т. Спустя 15 мин. добавляли еще 1 мл TBS-Cl в толуоле. Белую смесь поддерживали при этих условиях в течение 1,5 ч., а затем выливали в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью DCM (2x). Объединенные органические слои промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали

25

при пониженном давлении. Полученное в результате прозрачное бесцветное масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-60% этилацетат в гексане с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1H-пиразола (2,13 г, 92%) в виде прозрачного блекло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,00 (s, 6H), 0,75 (6H, s), 0,86 (9H, s), 3,22 (2H, s), 5,92 (1H, br s), 7,08 - 7,67 (1H, m), 12,35 (1H, br s). масса/заряд: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 269.

10 **Получение 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразольного соединения и 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола**



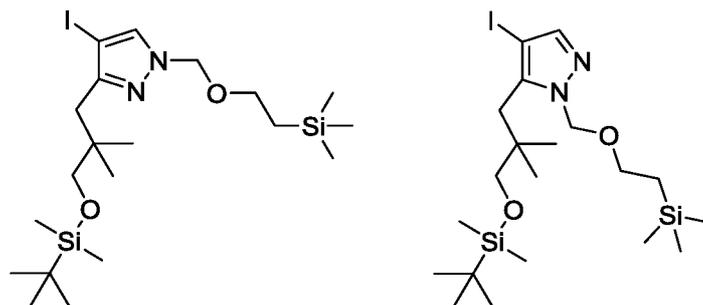
15 Выделенный в виде соотношения 2:3 неустановленных изомеров с защитными SEM-группами

Гидрид натрия (60 вес. % в минеральном масле; 0,381 г, 9,52 ммоль) добавляли одной порцией к раствору 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1H-пиразола (2,13 г, 7,93 ммоль) в DMF (11 мл) при 0°C. Спустя 5 мин. по каплям добавляли (2-(хлорметокси)этил)триметилсилан (SEM-Cl; 1,8 мл, 9,5 ммоль). Спустя 20 10 мин. добавляли еще 100 мкл SEM-Cl наряду с 20 мг NaH (суспензия 60 вес. % в минеральном масле). Спустя заключительные 15 мин. реакцию смесь гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и разбавляли этилацетатом. Слои разделяли и органический слой промывали 50% насыщенным водным раствором 25 хлорида натрия (x2), а затем насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до прозрачного бесцветного масла. Это масло очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-20% этилацетата в гексанах с получением неразделенной смеси 3-(3-

((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразольного соединения и 5-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (2,58 г, 81,6%) в виде соотношения 2:3 неустановленных изомеров с защитными SEM-группами и в виде прозрачного бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,02 - 0,07 (6H, m), 0,77-0,84 (8H, m), 0,89 (9H, s), 2,44 (1,2H, s), 2,65 (0,8H, s), 3,23 (0,8H, m), 3,27 (1,2H, m), 3,48 (2H, t), 5,31 (1,2H, s), 5,40 (0,8H, s), 6,05 (0,6H, d), 6,09 (0,4H, d), 7,40 (0,4H, d), 7,71 (0,6H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 399

10

**Получение 3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразольного соединения и 5-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-йод-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола**



15

*Выделенный в виде соотношения 2:3 неустановленных изомеров с защитными SEM-группами*

NIS (1,78 г, 7,91 ммоль) добавляли к раствору неустановленной смеси 2:3 3-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразольного соединения и 5-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (2,58 г, 6,48 ммоль) в ацетонитриле (34 мл). Спустя 18 ч. добавляли еще 1,8 г NIS и реакционную смесь нагревали до 50°C. Спустя 4 ч. добавляли еще 400 мг NIS. Спустя еще 4 ч. Обеспечивали охлаждение реакционной смеси до к. т. и поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. Реакционную смесь затем выливали в 50% насыщенный водный раствор хлорида натрия и титровали тиосульфатом натрия до полного исчезновения темного красно-янтарного цвета. Слои разделяли и органический слой промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем органические слои

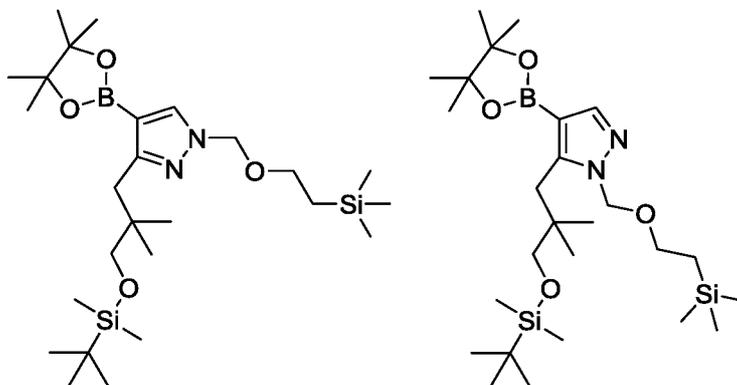
20

25

высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью колоночной флэш-хроматографии с градиентом элюирования 0-15% этилацетата в гексанах с получением 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-йод-1-((2-

5 (триметилсилил)этоксиметил)-1Н-пиразольного соединения и 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-йод-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1Н-пиразола (2,93 г, 86%) в виде смеси 2:3 неустановленных изомеров с защитными SEM-группами и в виде светло-желтого масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,02 - 0,06 (6H, m), 0,76 - 0,92 (17H, m), 2,45 (1,2H, s), 2,71 (0,8H, s), 3,29 - 3,32 (0,8H, m), 3,34 - 3,37 (1,2H, m), 3,50 (2H, td), 5,33 (1,2H, s), 5,47 (0,8H, s), 7,56 (s, 0,4H), 7,96 (0,6H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 525.

15 **Получение 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1Н-пиразольного соединения и 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1Н-пиразола**



20

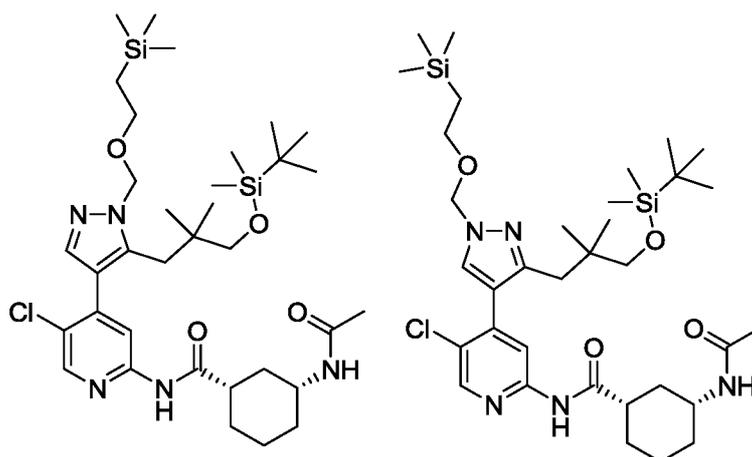
*Выделенный в виде соотношения 3:2 показанных изомеров с защитными SEM-группами*

25 Комплекс хлорида изопропилмагния с хлоридом лития в THF (1,3 М; 6,45 мл, 8,39 ммоль) по каплям добавляли к раствору неустановленной смеси 2:3 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-йод-1-((2-(триметилсилил)этоксиметил)-1Н-пиразольного соединения и 5-(3-((трет-

бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-йод-1-((2-  
(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (2,93 г, 5,59 ммоль) в THF (40 мл) при -  
78°C. Спустя 1 час по каплям добавляли 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-  
диоксаборолан (1,8 мл, 8,9 ммоль) и обеспечивали перемешивание реакционной смеси  
5 при этих условиях в течение 2 ч. Затем реакционную смесь погружали в ледяную баню  
(0°C). Спустя еще 2 ч. реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор  
хлорида аммония. Смесь экстрагировали с помощью этилацетата (3х), и объединенные  
органические слои высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и  
концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с  
10 помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-  
10% этилацетата в гексанах на протяжении 20 мин. с получением неуставленной  
смеси 3:2 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-(4,4,5,5-  
тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-  
пиразола и 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-(4,4,5,5-  
15 тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-  
пиразола (2,37 г, 80%) в виде прозрачного бесцветного масла. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27  
°C) -0,09 - (-0,05) (9H, m), 0,01 - 0,06 (6H, m), 0,73 - 0,84 (8H, m), 0,87 - 0,92 (9H, m),  
1,24 (12H, s), 2,63 (1,2H, s), 2,85 (0,6H, s), 3,26 (0,8H, s), 3,33 (1,2H, s), 3,50 (2H, t), 5,33  
(1,2H, s), 5,43 (8H, s), 7,54 (4H, s), 7,91 (0,6H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 525.

20

**Получение (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-  
диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-  
хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида и (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5-(3-  
((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-  
25 (триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-  
ил)циклогексан-1-карбоксамида**



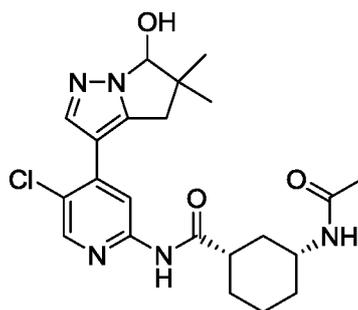
Выделенный в соотношении 3:7 изомеров с защитными SEM-группами

PdCl<sub>2</sub>(dppf) (аддукт DCM; 0,061 г, 0,07 ммоль) и карбонат цезия (1,45 г, 4,46 ммоль)
   
 5 добавляли к дегазированной смеси (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-йодпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (0,74 г, 1,49 ммоль; полученного согласно примеру 12), смеси 3:2 3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-
   
 10 пиразола и 5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразола (0,813 г, 1,55 ммоль), 1,4-диоксана (12 мл) и воды (2,5 мл). Смесь нагревали до 93°C и поддерживали при этих условиях в течение 18 ч. Реакционную смесь затем охлаждали, разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и
   
 15 концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате черно-зеленый остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 50-100% этилацетата в гексане, затем 0-10% метанола в этилацетате с получением (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(3-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-
   
 20 хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид и (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-2,2-диметилпропил)-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-1H-пиразол-4-ил)-5-хлорпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (0,75 г, 73%) в соотношении 3:7 неустановленных изомеров с защитными SEM-группами в виде светло-янтарной стекловидной массы. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) -0,06 - 0,02 (15H, m), 0,61 (1,7H, s), 0,72 (4,3H, s), 0,81 (6,3H, s), 0,84 - 0,93 (4,7H, m), 1,04 - 1,22 (1H, m), 1,22 - 1,40 (3H, m), 1,71 - 1,87 (6H, m), 1,88 - 1,98 (1H,
   
 25

m), 2,58 - 2,73 (2,4H, m), 2,91 (0,6H, s), 3,12 (0,6H, s), 3,19 (1,4H, s), 3,55 - 3,67 (3H, m), 5,46 (1,3H, s), 5,57 (0,7H, s), 7,66 (0,3H, s), 7,78 (1H, d), 8,09 (0,7H, s), 8,12 - 8,15 (0,3H, s), 8,15-8,17 (0,7H, s), 8,42-8,44 (0,7H, s), 8,46 (0,3H, s), 10,64 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 692.

5

**Пример 82: получение (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(6-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пирозол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид**

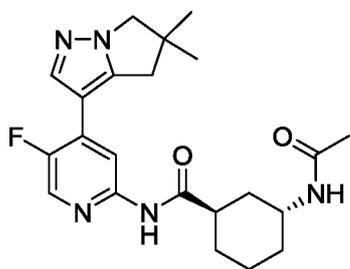


10 *Неизвестная смесь диастереомеров, поскольку неизвестна конфигурация гидрокси*

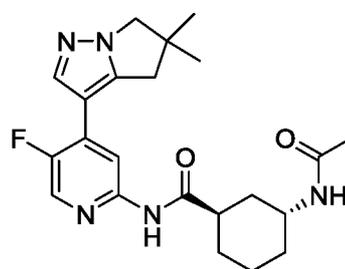
Серный ангидрид пиридина (0,30 г, 1,9 ммоль) добавляли к раствору (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(5-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1H-пирозол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (0,48 г, 1,1 ммоль, полученного в примере 82a) в DCM (6,8 мл) и диметилсульфоксида (3,4 мл) при 0°C. Полученный раствор поддерживали при этих условиях в течение 15 минут, а затем выливали в этилацетат и насыщенный водный раствор хлорида аммония. Слои разделяли и органический слой промывали 50% насыщенным водным раствором хлорида натрия, а затем 100% насыщенным водным раствором хлорида натрия. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный в результате мутный остаток поглощали в DCM и очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-40% метанола в этилацетате с получением белого пенообразного твердого вещества (460 мг). Это твердое вещество дополнительно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Phenyl Prep, 5 мкм диоксид кремния, 19 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 0,2% NH<sub>4</sub>OH, pH 10) и метанола с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов. Фракции, содержащие необходимое соединение, концентрировали при пониженном давлении с получением (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(5-хлор-4-(6-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-

пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (255 мг, 53%) в виде белого пенообразного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 27 °C) 0,99 - 1,16 (4H, m), 1,20 (3H, s), 1,23 - 1,40 (3H, m), 1,73 - 1,83 (6H, m), 1,89 (1H, d), 2,56 - 2,68 (1H, m), 2,75 (1H, d), 2,95 (1H, d), 3,50 - 3,63 (1H, m), 5,25 (1H, s), 6,92 (1H, br s), 7,75 (1H, d), 8,04 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,36 (1H, s), 10,56 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 446.

**Примеры 83 и 84: получение (1R,3R)-3-ацетида-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида и (1S,3S)-3-ацетида-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида**



Пример 83, изомер 1



Пример 84, изомер 2

*Соединения из примеров 83 и 84 представляют собой чистые энантиомеры.*

*Абсолютные конфигурации соединений из примеров 83 и 84 неизвестны, но противоположны друг другу. Относительной конфигурацией для обоих примеров 83 и 84 является транс-конфигурация.*

Триэтиламин (0,29 мл, 2,1 ммоль) и уксусный ангидрид (0,066 мл, 0,70 ммоль) добавляли к рацемическому транс-3-амино-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамиду (0,24 г, 0,64 ммоль) в DCM (4 мл). После перемешивания при к. т. в течение 1 часа смесь промывали водой и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-10% MeOH в DCM с получением рацемического транс-3-ацетида-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида (0,270 г) в виде бесцветного масла. Рацемическое вещество отделяли с помощью препаративной HPLC (колонка Phenomenex Lux C4, 20 мкм диоксид кремния, 50 мм в диаметре, 250 мм в длину) с применением смеси 70/30 гептана/IPA в качестве элюента при 120 мл/мин. Фракции, содержащие изомер 1

(быстрее элюирующийся) и изомер 2 (медленнее элюирующийся), выпаривали досуха. Изомер 1 (114 мг) повторно очищали с помощью препаративной HPLC (колонка Waters XBridge Prep C18 OBD, 5 мкм диоксид кремния, 30 мм в диаметре, 100 мм в длину) с применением смесей воды (содержащих 1% NH<sub>3</sub>) и MeCN с уменьшающейся полярностью в качестве элюентов с получением изомера 1 транс-3-ацетиамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (0,081 г, 31%).

Изомер 2 транс-3-ацетиамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (0,090 г, 34%) выделяли в результате первой хиральной препаративной очистки.

Пример 83, изомер 1:

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,29 (6H, s), 1,45 - 1,83 (9H, m), 1,86 (3H, s), 2,71 - 2,84 (1H, m), 2,94 (2H, s), 3,94 (2H, s), 7,54 (1H, d), 7,89 (1H, d), 8,22 - 8,34 (2H, m), 10,30 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 414.

Пример 84, изомер 2:

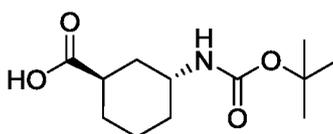
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30 °C) 1,35 (6H, s), 1,44 - 1,92 (7H, m), 1,95 - 2,04 (4H, m), 2,54 (1H, s), 3,02 (2H, s), 3,94 (2H, s), 4,17 - 4,35 (1H, m), 5,57 (1H, d), 8,01 (1H, d), 8,08 (2H, d), 8,34 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 414.

Условия аналитической хиральной хроматографии

Колонка:	колонка Chiralpak IA ID-2
Размеры колонки:	5 мкм, 4,6 мм в диаметре, 250 мм в длину,
25 Подвижная фаза А:	гептан
Подвижная фаза В:	изопропанол
Градиент:	изократический, 30% подвижная фаза В
Скорость потока:	2 мл/мин. в течение 15 мин.
Время удержания:	6,34 мин., пример 83, изомер 1
30	8,93 мин., пример 84, изомер 2
э. и.	>98% (оба изомера)

Процедуры, применяемые для получения рацемического транс-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид, описаны ниже.

5 **Получение рацемической транс-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты**



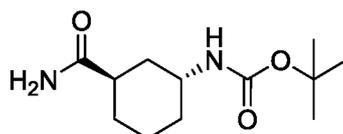
*рацемический*

10 Раствор рацемической смеси транс-3-аминоциклогексанкарбоновой кислоты и гидрохлорида (2,00 г, 11,1 ммоль) и *N*-этил-*N*-изопропилпропан-2-амина (7,9 мл, 44 ммоль) в 1,4-диоксане (16 мл) и воде (16 мл) охлаждали до 0°C. Затем порциями добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,67 г, 12,25 ммоль) к реакционной смеси, которой обеспечивали нагревание до к. т., после этого добавляли последнюю порцию. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли 2 М водный раствор соляной

15 кислоты для доведения pH до 2. Реакционную смесь экстрагировали с помощью EtOAc (2 x 200 мл), и объединенные органические слои промывали водой (100 мл) и высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Полученную смесь фильтровали, а фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате белое твердое

20 вещество высушивали под вакуумом в течение 18 ч. с получением рацемической транс-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоновой кислоты (2,73 г, 101%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*<sub>6</sub>, 30 °C) 1,25 - 1,33 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,45 - 1,61 (6H, m), 1,71 - 1,81 (1H, m), 2,58 - 2,69 (1H, m), 3,55 (1H, br s), 6,71 (1H, br s), 12,03 (1H, br s).

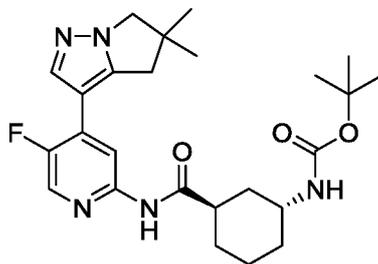
25 **Получение рацемического трет-бутил-транс-(3-карбамоилциклогексил)карбамата**



*рацемический*

CDI (3,14 г, 19,39 ммоль) добавляли к раствору рацемической транс-3-((трет-бутоксикарбонил)амино)циклогексанкарбоновой кислоты (1,73 г, 7,11 ммоль) в DMF (15 мл) при 40°C. Полученную смесь поддерживали при этих условиях в течение 4 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до 0°C и добавляли аммониевую соль уксусной кислоты (3,49 г, 45,3 ммоль). Обеспечивали нагревание реакционной смеси до к. т. и перемешивали в течение дополнительных 60 ч. Реакционную смесь вливали в ледяную воду и полученную смесь фильтровали. Собранный осадок высушивали под вакуумом с получением рацемического *трет*-бутил-транс-(3-карбамоилциклогексил)карбамата (0,95 г, 61%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 30°C) 1,45 (9H, s), 1,48 - 1,56 (2H, m), 1,62 - 1,78 (4H, m), 1,79 - 1,92 (2H, m), 2,45 (1H, dt), 3,84 (1H, s), 4,57 (1H, s), 5,35 (1H, br s), 5,66 (1H, br s).

**Получение рацемического *трет*-бутил(транс-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата**



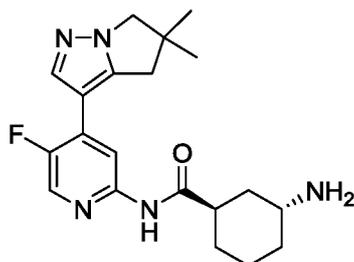
*рацемический*

Тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,094 г, 0,08 ммоль) добавляли к рацемическому *трет*-бутил(транс-3-карбамоилциклогексил)карбамату (0,235 г, 0,97 ммоль), 3-(2-хлор-5-фторпиридин-4-ил)-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразолу (0,215 г, 0,81 ммоль, полученному согласно примеру 25), (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфану) (0,094 г, 0,16 ммоль) и карбонату цезия (0,791 г, 2,43 ммоль) в 1,4-диоксане (6 мл) и воде (1,2 мл). Полученную суспензию дегазировали в течение 10 минут в атмосфере азота, а затем перемешивали при 100°C в течение 48 ч. Смесь охлаждали, разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали с помощью EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические фракции выпаривали до получения неочищенного вещества. Неочищенный продукт очищали с помощью флэш-хроматографии на диоксиде кремния с градиентом элюирования 0-60% этилацетата в

гептане. Чистые фракции выпаривали досуха с получением рацемического *трет*-бутил(транс-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-фторпиадин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,322 г, 84%) в виде белого пенообразного твердого вещества. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 472.

5

**Получение рацемического транс-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-фторпиадин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид**



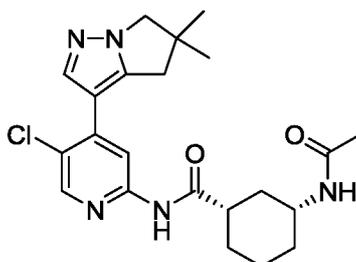
*рацемический*

10

Трифторуксусную кислоту (2,3 г, 20 ммоль) добавляли к раствору рацемического *трет*-бутил(транс-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-фторпиадин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата (0,322 г, 0,68 ммоль) в DCM (10 мл). Спустя 15 мин. реакцию смесь очищали с помощью ионообменной хроматографии с применением колонки SCX. Необходимый продукт элюировали из колонки с применением 1 М NH<sub>3</sub> в MeOH и чистые фракции концентрировали при пониженном давлении с получением рацемического транс-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)-5-фторпиадин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (0,237 г, 93%) в виде белой сухой пленки. *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 372.

20

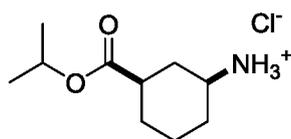
**Пример 85: получение (1*S*,3*R*)-3-ацетида-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиазол-3-ил)пиадин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид**



25

- 5-Хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-амин (56,7 г, 215,7 ммоль) и пиридин (0,073 л, 863 ммоль) добавляли к мелкодисперсной суспензии (1*S*,3*R*)-3-ацетиамидоциклогексан-1-карбоновой кислоты (49,9 г, 84% вес/вес, 227 ммоль) в EtOAc (1 л) в атмосфере азота. Затем медленно на протяжении 1 часа добавляли 1-пропанфосфоновый ангидрид (Т<sub>3</sub>Р, ≥50 вес. % в EtOAc; 206 г, 324 ммоль). Спустя дополнительные 20 ч. перемешивания добавляли воду (400 мл) и двухфазную смесь перемешивали в течение дополнительных 10 минут. Органический слой промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (300 мл) и водой (300 мл). Органический слой концентрировали при пониженном давлении, а полученное в результате твердое вещество поглощали в ацетонитриле (300 мл) и повторно концентрировали при пониженном давлении. Еще раз добавляли ацетонитрил (450 мл), а полученную в результате суспензию нагревали до 70°C. Добавляли затравочные кристаллы и густую суспензию перемешивали при 50°C в течение 3 ч. Затем смесь охлаждали до 20°C и поддерживали при этих условиях в течение 3 дней. Суспензию фильтровали и выделенный осадок промывали ацетонитрилом (3 x 100 мл), а затем высушивали при пониженном давлении при 45°C. При помощи этого получали (1*S*,3*R*)-3-ацетиамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества (83,2 г, 90%). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 23 °C) 1,08 - 1,23 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,37 - 1,57 (3H, m), 1,86 - 2,04 (6H, m), 2,26 (1H, d), 2,38 - 2,52 (1H, m), 2,95 (2H, s), 3,79 - 3,92 (1H, m), 3,94 (2H, s), 5,51 (1H, d), 8,09 (1H, s), 8,12 (1H, s), 8,22 (1H, s), 8,24 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 430. Характеристика соответствует примеру 14.
- 25 Кристаллы, полученные из примера 85, анализировали с помощью XRPD, при этом подтверждали, что твердое вещество содержит исключительно форму А, предварительно охарактеризованную в примере 14.
- 30 Процедуры, применяемые для получения исходных веществ, 5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-амин и (1*S*,3*R*)-3-ацетиамидоциклогексан-1-карбоновой кислоты, описаны ниже.

#### Получение цис-3-(изопропоксикарбонил)циклогексанаминия хлорида

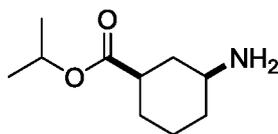


*рацемический*

Соляную кислоту (5-6 М в 2-пропаноле; 16 мл) добавляли к суспензии 3-аминобензойной кислоты (10 г, 73 ммоль) в 2-пропаноле (100 мл). Затем добавляли родий (5% на Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; 0,75 г, 0,36 ммоль) и смесь подвергали воздействию атмосферы азота (8 бар) при 100°C в течение 3 дней. Добавляли дополнительное количество соляной кислоты (5-6 М в 2-пропаноле; 5 мл) и смесь перемешивали при 70°C в герметично закрытом стальном сосуде в течение дополнительных 2 дней. Затем смесь фильтровали через Celite® с промыванием 2-пропанолом (2 x 10 мл) и водой (2 x 10 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением белого твердого вещества. Это твердое вещество обрабатывали 2-пропанолом (50 мл) и повторно концентрировали при пониженном давлении перед суспендированием в 100 мл горячего (70°C) изопропилацетата. Смесь медленно охлаждали до 20°C, а затем перемешивали в течение дополнительных 15 минут. Смесь фильтровали, а собранное твердое вещество промывали изопропилацетатом (3 x 30 мл) и высушивали при пониженном давлении с получением *цис*-3-(изопропоксикарбонил)циклогексанамина хлорида (7,5 г, 46%) в виде белого твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O, 23 °C) 1,27 (6H, d), 1,30 - 1,57 (4H, m), 1,90 - 2,14 (3H, m), 2,28 (1H, d), 2,52 (1H, tt), 3,20 - 3,36 (1H, m), 5,01 (1H, hept).

20

### **Получение *цис*-изопропил-3-аминоциклогексанкарбоксилата**



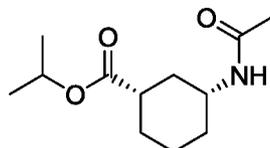
*рацемический*

Раствор гидроксида натрия (2,72 г, 68,1 ммоль) в воде (20 мл) медленно добавляли к смеси *цис*-3-(изопропоксикарбонил)циклогексанамина хлорида (14,0 г, 62 ммоль) в воде (50 мл) и изопропилацетата (150 мл) при 20°C до получения pH 10,9. Водный слой экстрагировали с помощью изопропилацетата (2 x 50 мл), и объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток повторно концентрировали из изопропилацетата (2 x 20 мл) с получением *цис*-изопропил-3-аминоциклогексанкарбоксилата в виде бесцветного вязкого масла

30

(11,86 г, 100% выход).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °С) 0,83 - 0,97 (1H, m), 0,82 - 1,27 (5H, m), 1,11 (6H, d), 1,67 - 1,82 (3H, m), 1,93 - 2,02 (1H, m), 2,18 (1H, tt), 2,56 (1H, tt), 4,88 (1H, гептан).

### 5 Получение (1S,3R)-изопропил-3-ацетидамоциклогексанкарбоксилата



*хиральная*

NOVOZYМ 435 (3 г, приобретенный у Novozymes A/S Denmark (активность 10000 PLU/г)) добавляли к прозрачному раствору цис-изопропил-3-аминоциклогексанкарбоксилата (59,4 г, 298 ммоль) в изопропилацетате (480 мл). Смесь перемешивали при 20°С в течение 12 ч., а затем фильтровали. Собранный осадок промывали изопропилацетатом (150 мл), а фильтрат промывали водным раствором соляной кислоты (2 М; 200 мл). Водный слой экстрагировали с помощью изопропилацетата (3 x 150 мл), и объединенные органические слои снова фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до получения белого твердого вещества (43 г). Это твердое вещество поглощали в изопропилацетате (2 x 200 мл) и повторно концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в изопропилацетате (400 мл) и промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (50 мл). Водный слой экстрагировали с помощью изопропилацетата (100 мл), и объединенные органические слои промывали водой (50 мл) и концентрировали при пониженном давлении до получения белого твердого вещества. Это твердое вещество поглощали в изопропилацетате (2 x 100 мл) и снова повторно концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток обрабатывали простым циклопентилметиловым эфиром (70 мл) и циклогексаном (140 мл). При помощи этого получали суспензию, которую нагревали до 70°С. Получали однородный раствор, который при охлаждении до 20°С становился смесью. Добавляли затравочные кристаллы при 50°С. Полученную суспензию перемешивали в течение 2 дней с последующим фильтрованием и промыванием твердого вещества 33% простым циклопентилметиловым эфиром в циклогексане (2 x 30 мл). После высушивания при пониженном давлении получали (1S,3R)-изопропил-3-ацетидамоциклогексанкарбоксилат (26,8 г, 40%) в виде белого твердого вещества.  $^1\text{H}$

ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 20 °С) 1,01 - 1,13 (1H, m), 1,20 (6H, d), 1,22 - 1,45 (3H, m), 1,77 - 1,93 (3H, m), 1,94 (3H, s), 2,12 - 2,26 (1H, m), 2,37 (1H, tt), 3,70 - 3,91 (1H, m), 4,96 (1H, p), 5,67 (1H, d).

5 Условия аналитической SFC

Колонка: Lux C2

Размеры колонки: 3 мкм, 4,6 мм в диаметре, 150 мм в длину,

Температура колонки: 40°С

Подвижная фаза А: CO<sub>2</sub> (100%)

10 Подвижная фаза В: изопропанол

Градиент: изократический, 15% подвижная фаза В

Выходное давление: 120 бар

Скорость потока: 3,5 мл/мин. в течение 5 мин.

Время удержания:

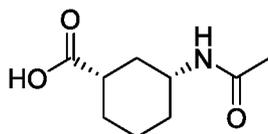
15 1,9 мин., (1R,3S)-изопропил-3-ацетамидоциклогексанкарбоксилат

2,7 мин., (1S,3R)-изопропил-3-ацетамидоциклогексанкарбоксилат

э. и.

99,9%, (1S,3R)-изопропил-3-ацетамидоциклогексанкарбоксилат

20 **Получение (1S,3R)-3-ацетамидоциклогексанкарбоновой кислоты**

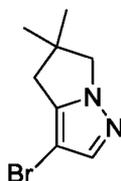


*хиральная*

Водный раствор гидроксида натрия (3,8 М; 3,9 мл, 14,8 ммоль) добавляли в атмосфере азота к раствору (1S,3R)-изопропил-3-ацетамидоциклогексанкарбоксилата (1,71 г, 7,37 ммоль) в MeOH (3 мл). Смесь перемешивали при 20°С в течение 1 часа, а затем добавляли водный раствор соляной кислоты (3,8 М; 4,5 мл) к смеси до достижения pH 1. Добавляли этилацетат (10 мл) и разделяли слои. Водный слой экстрагировали с помощью этилацетата (4 x 10 мл). Объединенные органические слои концентрировали при пониженном давлении при 40°С. Полученный остаток повторно концентрировали из этилацетата (2 x 10 мл) с получением (1S,3R)-3-ацетамидоциклогексанкарбоновой кислоты (1,4 г, 94%; 92 вес. %) с примесью хлорида натрия в виде белого твердого

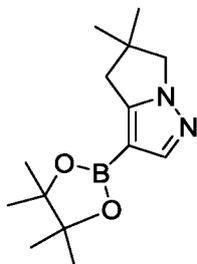
вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 20 °С) 1,08 - 1,47 (4H, m), 1,78 - 1,99 (6H, m), 2,12 (1H, d), 2,3 - 2,45 (1H, m), 3,58 - 3,74 (1H, m). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  186.

5 **3-Бром-5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол**



В реактор загружали 5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (79,5 г, 525 ммоль; полученный согласно примеру 14) и  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (800 мл) в атмосфере азота. NBS (95,4 г, 533 ммоль) добавляли порциями на протяжении 15 минут. В процессе добавления температуру реакционной смеси поддерживали в диапазоне 20-23°С. Спустя 0,5 ч. перемешивания при 20°С добавляли водный раствор 8 вес. %  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (250 мл) и двухфазную смесь перемешивали при этих условиях в течение 45 минут. Органический слой промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (1 x 250 мл, 1 x 200 мл) и водой (100 мл). Затем органические слои концентрировали при пониженном давлении при 30°С и давлении 400 миллибар. Полученный остаток повторно концентрировали из THF (3 x 100 мл) с получением 3-бром-5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (138 г, 99%; 81 вес. % по результатам ЯМР-анализа концентрации) в виде бледно-коричневого масла. Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °С) 1,29 (6H, s), 2,64 (2H, s), 3,89 (2H, s), 7,41 (1H, s).

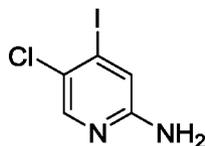
**Получение 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола**



25 Раствор бутиллития (2,5 М в гексанах; 0,309 л, 774 ммоль) медленно добавляли к раствору 3-бром-5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (137 г,

516 ммоль; 81 вес. %) и триизопропилбората (0,21 л, 929 ммоль) в THF (0,7 л) и толуоле (0,7 л) при  $-70^{\circ}\text{C}$  в атмосфере азота в 3-горлой колбе объемом 3 л, оснащенной термометром. В процессе добавления температуру реакционной смеси поддерживали в диапазоне от  $-65$  до  $-70^{\circ}\text{C}$ . По завершении добавления на протяжении 10 минут добавляли раствор 2,3-диметилбутан-2,3-диола (91 г, 774 ммоль) в толуоле (0,5 л). Обеспечивали медленное достижение смеси к. т. на ледяной бане, а затем перемешивали в течение дополнительных 18 ч. Реакционную смесь переносили в реактор объемом 5 л, содержащий холодный  $10^{\circ}\text{C}$  раствор насыщенного водного раствора хлорида аммония (2,5 л). Двухфазную смесь перемешивали в течение 15 минут при  $20^{\circ}\text{C}$ , а органический слой промывали водой (2 x 500 мл) с последующим концентрированием при  $35^{\circ}\text{C}$  с получением 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразола в виде светло-желтого твердого вещества (194 г, 92%; 64 вес. % по результатам ЯМР-анализа концентрации). Это вещество использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ) 1,21 (6H, s), 1,26 (12H, s), 2,77 (2H, s), 3,84 (2H, s), 7,74 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 263.

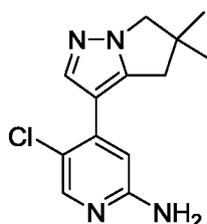
### Получение 5-хлор-4-йодпиридин-2-амин



20 Добавляли 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридин (90 г, 350 ммоль), растворенный в NMP (200 мл), к  $10^{\circ}\text{C}$  концентрированному водному раствору гидроксида аммония (водн. 26%; 298 г, 4,54 моль). В процессе добавления температуру реакционной смеси поддерживали ниже  $10^{\circ}\text{C}$ . Сосуд герметизировали, а затем нагревали до  $100^{\circ}\text{C}$ . Спустя 18 ч. смесь охлаждали до к. т., после чего получали суспензию. Неочищенную смесь  
25 объединяли со смесью, полученной в мелкомасштабном эксперименте, проведенном в идентичных условиях, начиная с 8 г (31 ммоль) 5-хлор-2-фтор-4-йодпиридина. Добавляли МТВЕ (500 мл) и воду (200 мл). Слои разделяли и водный слой экстрагировали с помощью МТВЕ (2 x 250 мл). Объединенные органические слои промывали водой (100 мл), а затем концентрировали при пониженном давлении с  
30 получением бежевого твердого вещества. Это твердое вещество повторно

концентрировали при пониженном давлении из МТВЕ (2 x 200 мл) для удаления остаточного количества воды. Затем неочищенную смесь растворяли в горячем (65°C) толуоле (400 мл) с применением роторного испарителя. Затем обеспечивали медленное достижение смеси 45°C, после чего добавляли затравочные кристаллы. Обеспечивали медленное охлаждение полученной суспензии до 10°C, а затем перемешивали в течение дополнительных 18 ч. при этих условиях. Суспензию фильтровали, а собранное твердое вещество промывали ледяным толуолом (2 x 70 мл). При помощи этого получали 5-хлор-4-йодпиридин-2-амин (63,8 г, 65,9%) в виде бесцветного твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, 20 °C) 6,23 (2H, s), 7,04 (1H, s), 7,92 (1H, s).

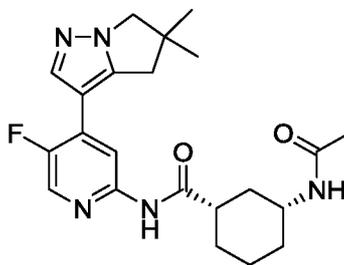
**Получение 5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-амин**



Карбонат калия (81 г, 582,6 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (3,41 г, 4,66 ммоль) последовательно добавляли к дегазированной смеси 5-хлор-4-йодпиридин-2-амин (59,9 г, 233 ммоль) и 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразола (64 вес. %; 110 г, 268 ммоль) в ацетонитриле (500 мл) и воде (500 мл). Прозрачную бледно-красную двухфазную смесь нагревали до 50°C. После интенсивного перемешивания в течение 2 ч. добавляли дополнительное количество Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (1,0 г, 1,4 ммоль) и смесь перемешивали в течение дополнительных 20 ч. при этих условиях. Затем смесь охлаждали до 20°C и добавляли этилацетат (450 мл). Слои разделяли и органический слой промывали водой (200 мл). Затем добавляли Pd-ацептор Silicycle (SilaMetS)-тиол (№ по кат. R51030B; 20 г) к органическому слою и смесь дополнительно перемешивали в течение 2 ч. при 20°C. Затем смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого вещества. Это твердое вещество растворяли в DCM (100 мл), а затем раствор фильтровали через короткую подушку силикагеля с элюированием 5% 2-пропанолом в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Фракции, содержащие продукт, концентрировали при пониженном давлении с

получением коричневого твердого вещества. Добавляли метилизобутилкетон (МИБК, 250 мл) и полученную в результате суспензию нагревали до 70°C, а затем медленно охлаждали до 20°C. Полученную суспензию перемешивали при этих условиях в течение 18 ч., а затем фильтровали, промывали метилизобутилкетон (5 x 30 мл) с  
5 получением 5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиазол-3-ил)пиазидин-2-амина в виде блекло-розового твердого вещества (50,7 г, 193 ммоль). <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 20 °C) 1,28 (6H, s), 2,81 (2H, s), 3,91 (2H, s), 4,56 (2H, br s), 6,41 (1H, s), 7,83 (1H, s), 8,03 (1H, s). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 263.

10 **Пример 86: получение (1S,3R)-3-ацетиамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиазол-3-ил)-5-фторпиазидин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид**



4-(5,5-Диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиазол-3-ил)-5-фторпиазидин-2-амин (31,8 г, 129 ммоль) и пиазидин (43,9 мл, 517 ммоль) добавляли в атмосфере азота при  
15 20°C к суспензии (1S,3R)-3-ацетиамидоциклогексан-1-карбоновой кислоты (29,9 г, 136 ммоль; 84 вес. %, полученной согласно примеру 85) в EtOAc (800 мл). T<sub>3</sub>P (≥50 вес. % в EtOAc; 123 г, 194 ммоль) добавляли на протяжении 40 минут и полученную смесь перемешивали в течение 21 ч. при этих условиях. Затем добавляли воду (400 мл). Двухфазную смесь перемешивали в течение 10 минут и разделяли слои.  
20 Органический слой промывали насыщенным водным раствором карбоната натрия (300 мл) и водой (300 мл) перед фильтрованием и концентрированием при пониженном давлении с получением темно-коричневого полутвердого вещества. Добавляли ацетонитрил (250 мл) и смесь нагревали до 70°C, после чего получали однородный коричневый раствор. Обеспечивали достижение смеси 60°C, добавляли  
25 дополнительное количество ацетонитрила (200 мл) и суспензию перемешивали в течение дополнительных 2 ч. при этих условиях перед медленным охлаждением до 20°C. Полученную суспензию перемешивали в течение 3 дней с последующим фильтрованием и промыванием твердого вещества с помощью CH<sub>3</sub>CN (250 мл). После высушивания при пониженном давлении при 48°C в течение 20 ч. получали (1S,3R)-3-

ацетиамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид (49,2 г, 119 ммоль) в виде грязно-белого кристаллического твердого вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 20 °C) 1,08 - 1,23 (1H, m), 1,33 (6H, s), 1,37 - 1,58 (3H, m), 1,88 - 1,94 (1H, m), 1,96 - 2,01 (5H, m), 2,26 (1H, d), 2,38 - 2,42 (1H, m), 3,00 (2H, s), 3,80 - 3,91 (1H, m), 3,93 (2H, s), 5,47 (1H, d), 8,00 (1H, d), 8,09 - 8,17 (2H, m), 8,31 (1H, d). *масса/заряд*: ES+ [M+H]<sup>+</sup> 414. Согласно характеристике в примере 25.

Кристаллы (1*S*,3*R*)-3-ацетиамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид, полученного согласно процедуре, описанной в примере 86, анализировали с помощью XRPD. Результаты сведены ниже в таблице и показаны на фигуре 5, при этом подтверждали, что твердое вещество содержало исключительно форму В.

15

Основные пики формы В (1*S*,3*R*)-3-ацетиамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид показаны ниже в таблице 3:

Пик	2θ	Интенсивность %
1	8,3	100,0 (vs)
2	11,0	12,6 (s)
3	13,1	13,5 (s)
4	16,6	51,0 (vs)
5	19,4	42,7 (vs)
6	20,4	11,7 (s)
7	22,3	68,0 (vs)
8	27,0	17,1 (s)
9	27,2	22,0 (s)
10	28,6	32,1 (vs)

В соответствии с настоящим изобретением предусматривается кристаллическая форма, форма В, которая характеризуется порошковой дифрактограммой с характерными пиками при приблизительных значениях 2-тета = 8,3, 11,0, 13,1, 16,6, 19,4, 20,4, 22,3,

20

27,0, 27,2 и 28,6°. Результаты DSC-анализа свидетельствовали, что форма В плавится с точкой начала при 191°C и имеет пик при 193°C. Результаты TGA свидетельствовали, что форма В характеризуется потерей массы на приблизительно 1,6% при нагревании от 22°C до 210°C. Характерная термограмма DSC/TGA показана на фигуре 6.

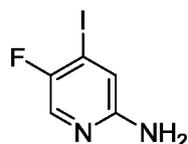
5

Превращение формы А в форму В

100 мг (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиазол-3-ил)-5-фторпиадин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид, формы А (выделенной из примера 25), добавляли в 20 мл флакон. Во флакон добавляли 2,0 мл ацетона с  
10 получением суспензии. Полученную в результате суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение выходных дней, а затем высушивали на воздухе путем упаривания. Полученное в результате белое твердое вещество было охарактеризовано и идентифицировано как (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиазол-3-ил)-5-фторпиадин-2-ил)циклогексан-1-  
15 карбоксамид формы В.

Процедуры, применяемые для получения исходного вещества, 4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиазол-3-ил)-5-фторпиадин-2-амин, описаны ниже.

## 20 Получение 5-фтор-4-йодпиадин-2-амин

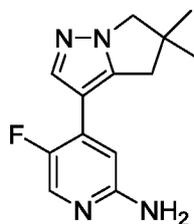


В стальной сосуд для гидрогенизации объемом 5 л загружали водный раствор аммиака (26%; 777 г, 11,9 моль) и 2,5-дифтор-4-йодпиадин (220 г, 913 ммоль). Смесь  
25 охлаждали до 5°C и медленно добавляли NMP (500 мл) на протяжении нескольких минут (выделялся газ). Сосуд герметизировали, а реакционную смесь затем нагревали до 100°C. Спустя 36 ч. температуру реакционной смеси понижали до 90°C и реакционную смесь поддерживали при этих условиях в течение 3,5 дня. Затем смесь охлаждали до 5°C и добавляли МТВЕ (1 л) и воду (500 мл). Водный слой  
30 экстрагировали с помощью МТВЕ (2 x 500 мл), и объединенные органические слои промывали водой (200 мл), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученное в результате бледно-желтое твердое вещество повторно

концентрировали из МТВЕ (2 x 500 мл), а затем добавляли толуол (400 мл).  
Полученную смесь нагревали до 70°C и получали однородный коричневый раствор.  
Медленно добавляли гептан (500 мл). Затем обеспечивали медленное достижение  
однородным раствором 18°C на водяной бане с добавлением затравочных кристаллов  
по достижении смесью 42°C. Смесью перемешивали в течение ночи при этих условиях.  
Суспензию фильтровали, а собранное твердое вещество промывали 45% толуолом в  
гептане (200 мл) с последующим высушиванием при пониженном давлении при 40°C с  
получением 5-фтор-4-йодпиридин-2-амин (111 г, 51%) в виде бледно-серого твердого  
вещества. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>, 20 °C) 4,52 (2H, br s), 6,89 (1H, d), 7,79 (1H, s).

10

**Получение 4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-амин**



Последовательно добавляли карбонат калия (63,1 г, 457 ммоль) и Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (2,67 г,  
3,66 ммоль) в атмосфере азота к дегазированной смеси 5-фтор-4-йодпиридин-2-амин  
(43,5 г, 182,8 ммоль) и 5,5-диметил-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-  
5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (86 г, 210 ммоль; 64 вес. %, полученного  
согласно примеру 85) в ацетонитриле (400 мл) и воде (400 мл). Бледно-красную  
двухфазную смесь нагревали до 50°C и интенсивно перемешивали в течение 5 ч.  
Реакционную смесь охлаждали, а затем добавляли этилацетат (400 мл). Слои разделяли  
и органический слой промывали водой (200 мл). К органическому слою добавляли Pd-  
акцептор Silicycle (SilaMetS)-тиол, (№ по кат. R51030B, 10 г), а затем смесь  
перемешивали на протяжении ночи при 20°C. Смесью фильтровали, а фильтрат  
концентрировали при пониженном давлении с получением коричневого твердого  
вещества. Добавляли изопропанол (200 мл) и смесь нагревали до 70°C, в результате  
чего получали однородный темно-коричневый раствор. Затем обеспечивали медленное  
охлаждение смеси 20°C, а затем перемешивали в течение 15 ч. Полученную суспензию  
фильтровали, а собранное твердое вещество промывали холодным (4°C)  
изопропанолом (3 x 30 мл) с получением 4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
30 *b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-амин (32 г, 71%) в виде бледно-коричневого

твёрдого вещества.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ , 20 °C) 1,34 (6H, s), 2,91 (2H, s), 3,95 (2H, s), 4,30 (2H, s), 6,51 (1H, d), 7,89 (1H, s), 7,93 (1H, d). *масса/заряд*:  $\text{ES}^+$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  247.

5 Все литературные источники, цитируемые в данном документе, в том числе патенты, заявки на патенты, статьи, учебники и т. п., а также литературные источники, цитируемые в данном документе, до той степени, в которой они уже не являются таковыми, включены в данный документ посредством ссылки во всей своей полноте во всех отношениях.

**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Соединение формулы I:

5



(I),

где

10

**A** представляет собой C(R<sup>5</sup>) или N;

**R<sup>5</sup>** представляет собой H, C<sub>1-3</sub>алкил, CN или галоген;

**R<sup>2</sup>** представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил или 3-7-членный циклоалкил;

необязательно замещенный одним-тремя заместителями, независимо

15

выбранными из группы, состоящей из R<sup>10</sup>, OR<sup>10</sup>, SR<sup>10</sup>, S(O)R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(O)R<sup>10</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, OC(O)R<sup>10</sup>, OC(O)OR<sup>10</sup>, NH<sub>2</sub>, NH R<sup>10</sup>, N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, NHC(O)H, NHC(O)R<sup>10</sup>, N R<sup>10</sup>C(O)H, N R<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, N R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, NHC(O)OR<sup>10</sup>, N R<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, NHC(O)NH<sub>2</sub>, NHC(O)NH R<sup>10</sup>, NHC(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, N R<sup>10</sup>C(O)NH<sub>2</sub>, N R<sup>10</sup>C(O)NH R<sup>10</sup>, N R<sup>10</sup>C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)NH R<sup>10</sup>, C(O)N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, C(O)NHOH, C(O)NHO R<sup>10</sup>, C(O)NHS(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, C(O)N R<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NH R<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>10</sup>)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>NHC(O)OR<sup>10</sup>, S(O)<sub>2</sub>N R<sup>10</sup>C(O)OR<sup>10</sup>, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br и I;

20

где одна или несколько групп CH<sub>2</sub> кольца необязательно могут быть заменены соответствующим количеством групп -C(O), один или несколько атомов серы или азота кольца необязательно могут быть окислены с образованием S-оксидов или N-оксидов;

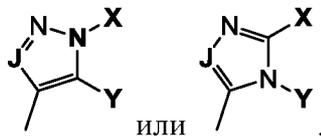
25

**R<sup>10</sup>** в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 3-6-членной циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы, C<sub>1-6</sub>алкила, -O-C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>1-6</sub>алкил-O-C<sub>1-6</sub>алкила, NH<sub>2</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, C(O)H, C(O)OH, OH, CN, NO<sub>2</sub>, F, Cl, Br и I; где две группы R<sup>10</sup> вместе с атомами, к которым они присоединены, могут образовывать 3-6-членную циклоалкильную или гетероциклоалкильную группу; и при этом каждая вышеупомянутая алкильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная

30

группа  $R^{10}$  может быть дополнительно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из

CN, OH, галогена,  $C_{1-3}$ алкила,  $-O-C_{1-3}$ алкила,  $NH_2$ ,  $NH-C_{1-3}$ алкила и  $NHC(O)-C_{1-3}$ алкила;



5  $R^4$  представляет собой

где X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-7-членное гетероциклоалкильное кольцо, которое помимо мостикового атома азота может содержать один или два гетероатома, выбранных из N, O и S, при этом кольцо может быть насыщенным или частично насыщенным; где одна или две группы  $CH_2$  кольца  
10 необязательно могут быть заменены соответствующим количеством групп  $-C(O)$ , один или несколько атомов серы или азота кольца необязательно могут быть окислены с образованием S-оксидов или N-оксидов, и где кольцо может быть замещено по атому углерода кольца одним или двумя заместителями  $R^{10}$  или по атому азота кольца заместителем  $R^{12}$ ;

15 **J** представляет собой N или  $CR^{11}$ ; и

$R^{11}$  представляет собой H,  $C_{1-3}$ алкил;

$R^{12}$  в каждом случае независимо выбран из группы, состоящей из 3-6-членной циклоалкильной или гетероциклоалкильной группы,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{1-6}$ алкил-O- $C_{1-6}$ алкила,  $C(O)NH_2$ ,  $C(O)H$ ; где алкильная, циклоалкильная и гетероциклоалкильная

20 группа  $R^{12}$  может быть дополнительно замещена одним или двумя заместителями, независимо выбранными из CN, OH и галогена,  $C_{1-3}$ алкила,  $NH_2$  и  $NH-C_{1-3}$ алкила,  $NHC(O)-C_{1-3}$ алкила, или его фармацевтически приемлемые соли.

2. Соединение по п. 1, где **A** представляет собой  $C(R^5)$ .

25

3. Соединение по п. 2, где  $R^5$  представляет собой хлор.

4. Соединение по п. 2, где  $R^5$  представляет собой фтор.

30

5. Соединение по п. 1, где  $R^2$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил.

6. Соединение по п. 1, где  $R^2$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил,

замещенный  $\text{NHCOR}^{10}$  или  $\text{R}^{10}$ .

7. Соединение по п. 6, где  $\text{R}^2$  выбран из циклопропильной, циклобутильной, цикlopентильной, циклогексильной и циклогептильной группы.

5

8. Соединение по п. 7, где  $\text{R}^2$  выбран из цикlopентила и циклогексила.

9. Соединение по п. 8, где  $\text{R}^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $\text{NHCOR}^{10}$ .

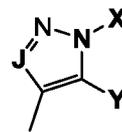
10

10. Соединение по п. 1, где  $\text{R}^2$  представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил.

11. Соединение по п. 10, где  $\text{R}^2$  представляет собой 3-7-членный гетероциклоалкил, замещенный  $\text{NHCOR}^{10}$ .

15

пиперидин



12. Соединение по п. 1, где  $\text{R}_4$  представляет собой

20

13. Соединение по п. 12, где J представляет собой  $\text{C}(\text{R}^{11})$ .

14. Соединение по п. 13, где  $\text{R}^{11}$  представляет собой H.

15. Соединение по п. 1, где X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

25

16. Соединение по п. 15, где X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее дополнительный гетероатом, который представляет собой кислород.

30

17. Соединение по п. 15, где X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо, содержащее

дополнительный гетероатом, который представляет собой азот.

18. Соединение по п. 1, где **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

5

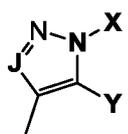
19. Соединение по п. 18, где **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо, в котором один  $\text{CH}_2$  замещен двумя метильными группами.

10 20. Соединение по п. 1, где **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 7-членное гетероциклоалкильное кольцо.

21. Соединение по п. 1, где:

**A** представляет собой  $\text{C}(\text{R}^5)$ ;

15 **R**<sup>2</sup> представляет собой 3-7-членный циклоалкил;

**R**<sup>4</sup> представляет собой  ; и

**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

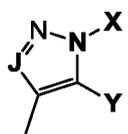
20

22. Соединение по п. 1, где

**A** представляет собой  $\text{C}(\text{R}^5)$ ;

**R**<sup>5</sup> представляет собой галоген;

**R**<sup>2</sup> представляет собой 3-7-членный циклоалкил;

25 **R**<sup>4</sup> представляет собой  ; и

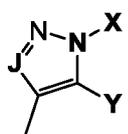
**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

30 23. Соединение по п. 22, где

A представляет собой C(R<sup>5</sup>);

R<sup>5</sup> представляет собой хлор;

R<sup>2</sup> представляет собой 3-7-членный циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой  ; и

5

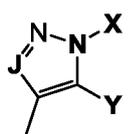
X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

24. Соединение по п. 22, где

10 A представляет собой C(R<sup>5</sup>);

R<sup>5</sup> представляет собой фтор;

R<sup>2</sup> представляет собой 3-7-членный циклоалкил;

R<sup>4</sup> представляет собой  ; и

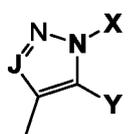
15 X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

25. Соединение по п. 1, где:

A представляет собой C(R<sup>5</sup>);

20 R<sup>5</sup> представляет собой хлор;

R<sup>2</sup> представляет собой циклогексил;

R<sup>4</sup> представляет собой  ; и

25 X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

26. Соединение по п. 1, где

A представляет собой C(R<sup>5</sup>);

$R^5$  представляет собой галоген;

$R^2$  представляет собой 3-7-членный циклоалкил;



- 5  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

27. Соединение по п. 1, где

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

10  $R^5$  представляет собой галоген;

$R^2$  представляет собой циклогексил;



- 15  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

28. Соединение по п. 27, где

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

20  $R^2$  представляет собой циклогексил;



- 25  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

29. Соединение по п. 1, где:

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;



5  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

30. Соединение по п. 1, где

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

10  $R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;



$X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

15

31. Соединение по п. 1, где

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

20  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



$J$  представляет собой  $C(R^{11})$ , и  $R^{11}$  представляет собой  $H$ ;

и

25  $X$  и  $Y$  вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 6-членное гетероциклоалкильное кольцо.

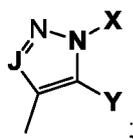
32. Соединение по п. 1, где

$A$  представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



$R^4$  представляет собой ;

5 J представляет собой  $C(R^{11})$ , и  $R^{11}$  представляет собой H;

и

X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-членное гетероциклоалкильное кольцо.

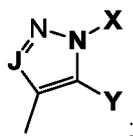
10 33. Соединение по п. 1, где

A представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



15  $R^4$  представляет собой ;

J представляет собой  $C(R^{11})$ , и  $R^{11}$  представляет собой H,

и

X и Y вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиперидинильное  
20 кольцо.

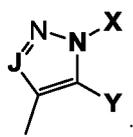
34. Соединение по п. 1, где

A представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

25  $R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;



$R^4$  представляет собой ;

J представляет собой  $C(R_5)$ , и  $R_5$  представляет собой H,

и

**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пиперазинильное кольцо.

5

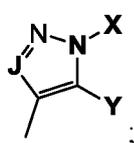
35. Соединение по п. 1, где

**A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

$R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

10  $R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  представляет собой  ;

**J** представляет собой  $C(R_5)$ , и  $R_5$  представляет собой **H**,

и

15 **X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют морфолинильное кольцо.

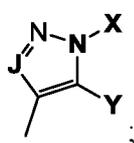
36. Соединение по п. 1, где

**A** представляет собой  $C(R^5)$ ;

20  $R^5$  представляет собой хлор;

$R^2$  представляет собой циклогексил, замещенный  $NHC(O)R^{10}$ ;

$R^{10}$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил;

$R^4$  представляет собой  ;

**J** представляет собой  $C(R_5)$ , и  $R_5$  представляет собой **H**,

25 и

**X** и **Y** вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидинил, в котором один  $CH_2$  замещен двумя метильными группами.

30 37. Соединение, выбранное из:

- (R)-*N*-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 5 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- цис-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамида;
- (R)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)пиперидин-3-карбоксамида;
- 10 цис-3-гидрокси-*N*-(4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклобутанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 15 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5Н-пиразоло[5,1-б][1,3]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1R,3S)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 20 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-4Н-пиразоло[5,1-с][1,4]оксазин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 25 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиразин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиримидин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 30 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-б]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;

- N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида;
- N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида;
- 5 (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-((S)-2-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5H-пирроло[1,2-  
10 а]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида;
- (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида;
- 15 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- цис-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамида;
- цис-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-  
20 ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида;
- транс-3-гидрокси-*N*-(6-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиримидин-4-ил)циклобутанкарбоксамида;
- 25 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(6-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиримидин-4-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(2-цианоацетамидо)циклогексанкарбоксамида;
- трет*-бутил-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-  
30 ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)карбамата;
- (1S,3R)-3-амино-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;

- (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида;  
*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)-3-метилоксетан-3-карбоксамида;
- 5 (S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;  
(R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;  
(1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)-3-
- 10 ((S)-2-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамида;  
(S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-3-карбоксамида;  
(1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-циано-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 15 изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;  
изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-  
b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;  
(1R,3S)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-
- 20 3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;  
(1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-  
ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;  
(S)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-  
ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;
- 25 (R)-*N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-  
ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)тетрагидрофуран-2-карбоксамида;  
(1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-  
метилпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;  
(1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-b]пиразол-
- 30 3-ил)пиридин-2-ил)циклопентанкарбоксамида;  
(1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидро-[1,2,3]триазоло[1,5-а]пиридин-3-  
ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;  
(1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-а]имидазол-3-ил)-  
5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;

- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 5 (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(3-гидроксипропанамидо)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(*цис*-3-гидроксициклобутанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;
- 10 (1S,3R)-3-амино-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;
- 15 (1S,3R)-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-(1-гидроксициклопропанкарбоксамидо)циклогексанкарбоксамида;
- N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида;
- цис*-*N*-(5-хлор-4-(6,6-диметил-6,7-дигидро-5Н-пирроло[1,2-*a*]имидазол-3-ил)пиридин-2-ил)-3-гидроксициклобутанкарбоксамида;
- 20 изомера 1 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 25 изомера 1 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 транс-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-фтор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 30 изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;

- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- N*-((1R,3S)-3-((5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида;
- 5 изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 10 изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(6-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 15 изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-метокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-фтор-4-(5,6,7,8-тетрагидро-4H-пиразоло[1,5-а]азепин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-
- 20 метилпиридин-2-ил)-3-(2-гидроксиацетамидо)циклогексанкарбоксамида;
- N*-((1R,3S)-3-((4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-метилпиридин-2-ил)карбамоил)циклогексил)оксетан-3-карбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-метил-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- 25 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(7-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-а]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(5-(4-гидроксипентил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 1 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-
- 30 пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- изомера 2 (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(5-хлор-4-(4-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;
- (1R,3S)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-*b*]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида;

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5-(3-гидрокси-2,2-диметилпропил)-1H-пиразол-4-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид;

(1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(6-гидрокси-5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид;

- 5 (1R,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид и  
(1S,3S)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексан-1-карбоксамид, или его фармацевтически приемлемая соль.

10

38. Кристаллическая форма (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид.

39. Практически чистая кристаллическая форма (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-a]пиридин-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, характеризующаяся характерными пиками при приблизительных значениях  $2\text{-}\theta = 5,5, 6,8, 13,6, 16,1, 20,5, 21,2, 21,6, 22,8, 26,7, 27,4^\circ$  на ее рентгеновской порошковой дифрактограмме.

- 20 40. Кристаллическая форма (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид.

41. Практически чистая кристаллическая форма (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(5-хлор-4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)пиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид, характеризующаяся характерными пиками при приблизительных значениях  $2\text{-}\theta = 5,9, 7,0, 9,4, 10,5, 11,5, 11,7, 17,6, 18,0, 20,2$  и  $21,0^\circ$  на ее рентгеновской порошковой дифрактограмме.

42. Кристаллическая форма (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамид.

- 30 43. Практически чистая кристаллическая форма (1S,3R)-3-ацетамидо-N-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиразол-3-ил)-5-фторпиридин-2-

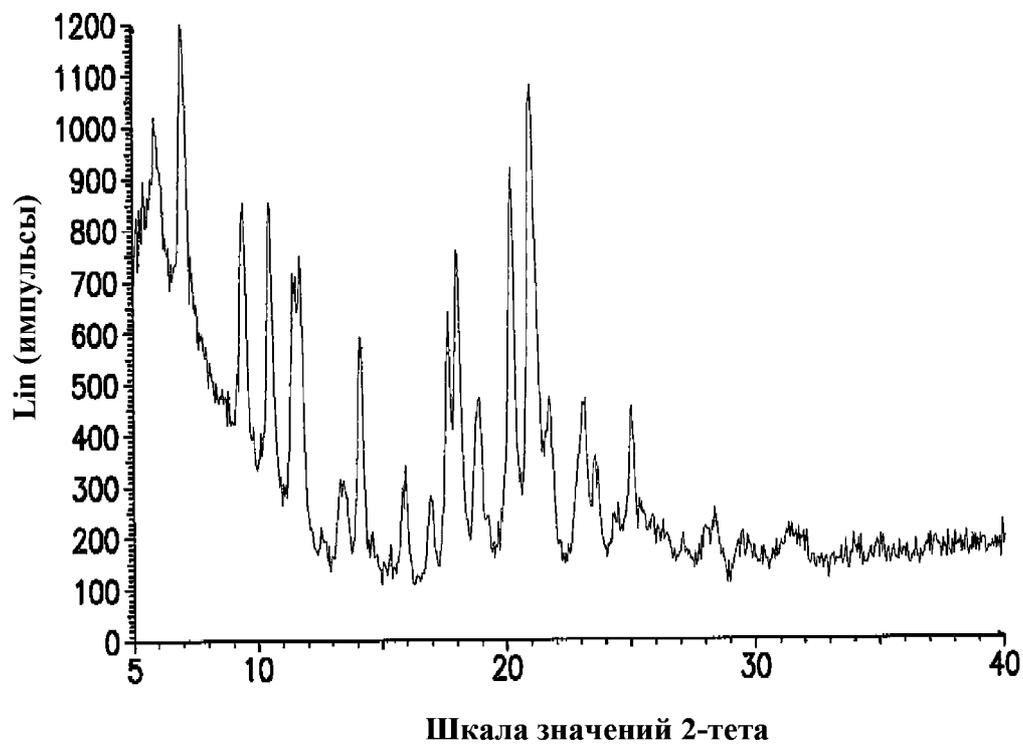
ил)циклогексанкарбоксамида, характеризующаяся характерными пиками при приблизительных значениях  $2\text{-}\theta = 8,8, 10,1, 11,5, 18,9, 20,0, 20,5, 21,8, 22,8, 23,9$  и  $25,2^\circ$  на ее рентгеновской порошковой дифрактограмме.

5           44. Практически чистая кристаллическая форма (1S,3R)-3-ацетамидо-*N*-(4-(5,5-диметил-5,6-дигидро-4H-пирроло[1,2-b]пиазол-3-ил)-5-фторпиридин-2-ил)циклогексанкарбоксамида, характеризующаяся характерными пиками при приблизительных значениях  $2\text{-}\theta = 8,3, 11,0, 13,1, 16,6, 19,4, 20,4, 22,3, 27,0, 27,2,$  и  $28,6^\circ$ , и  $25,2^\circ$  на ее рентгеновской порошковой дифрактограмме.

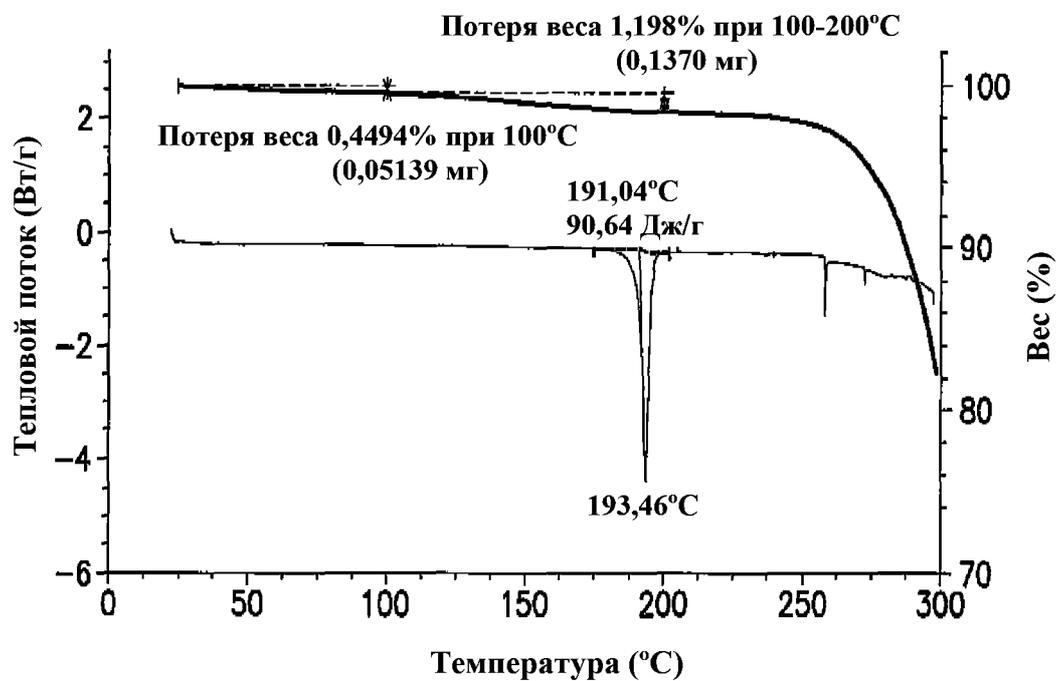
10

45. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-44.

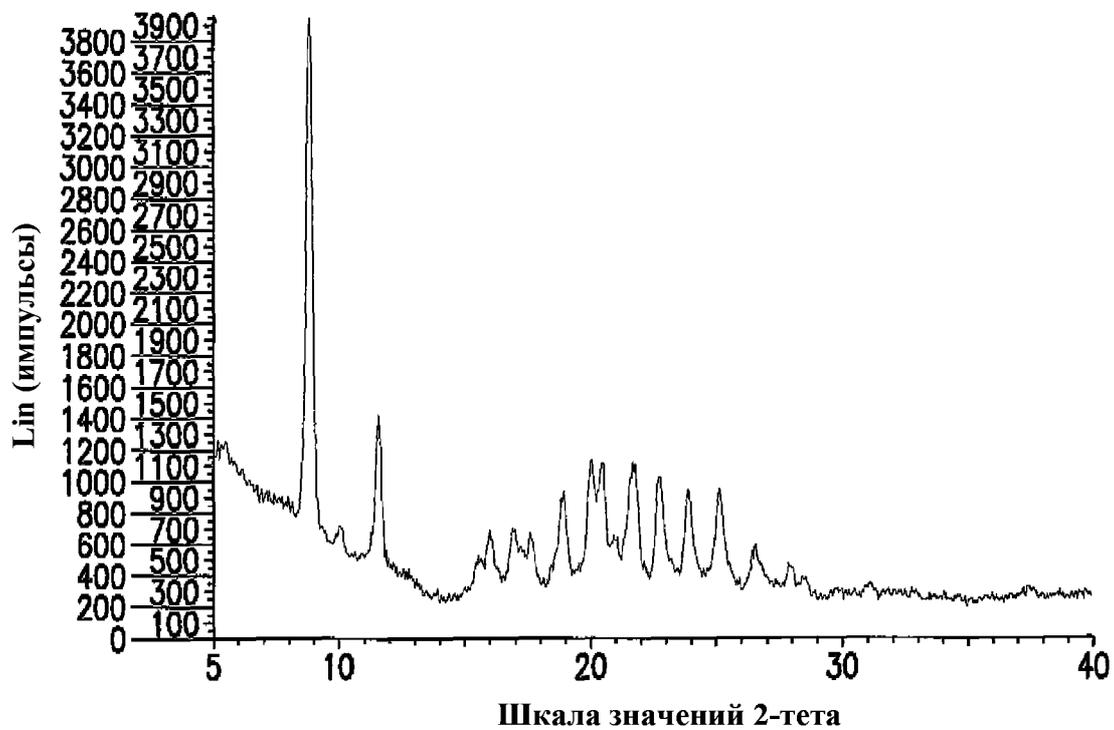
15           46. Способ лечения рака путем введения субъекту, страдающему от рака, эффективного количества соединения по любому из пп. 1-44.



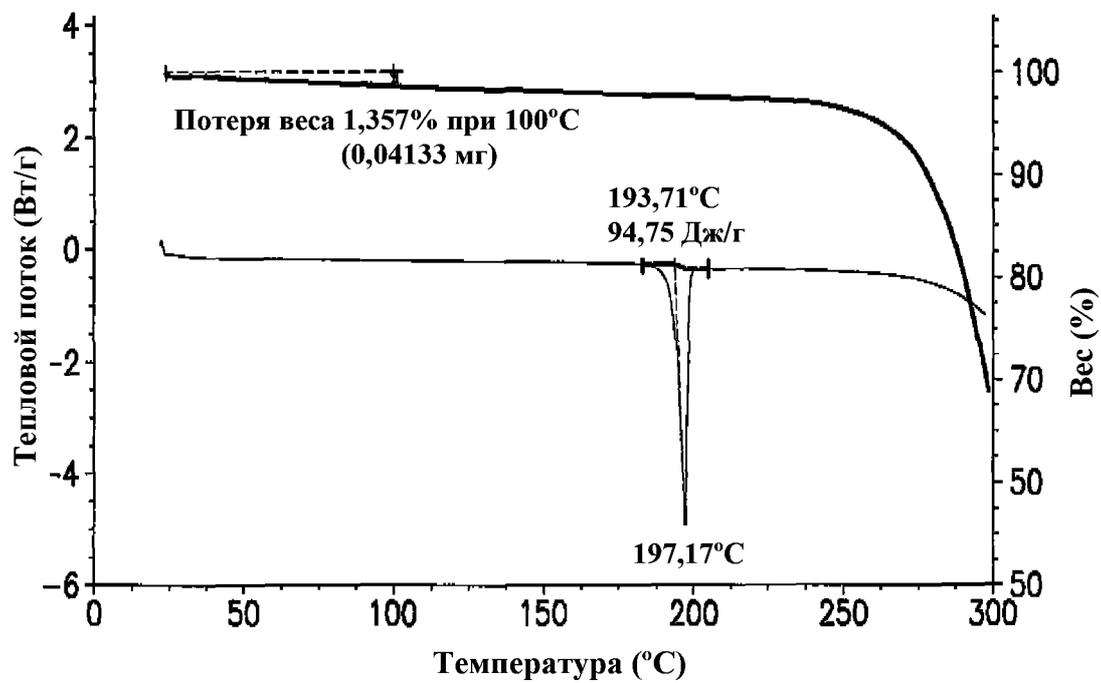
Фиг. 1



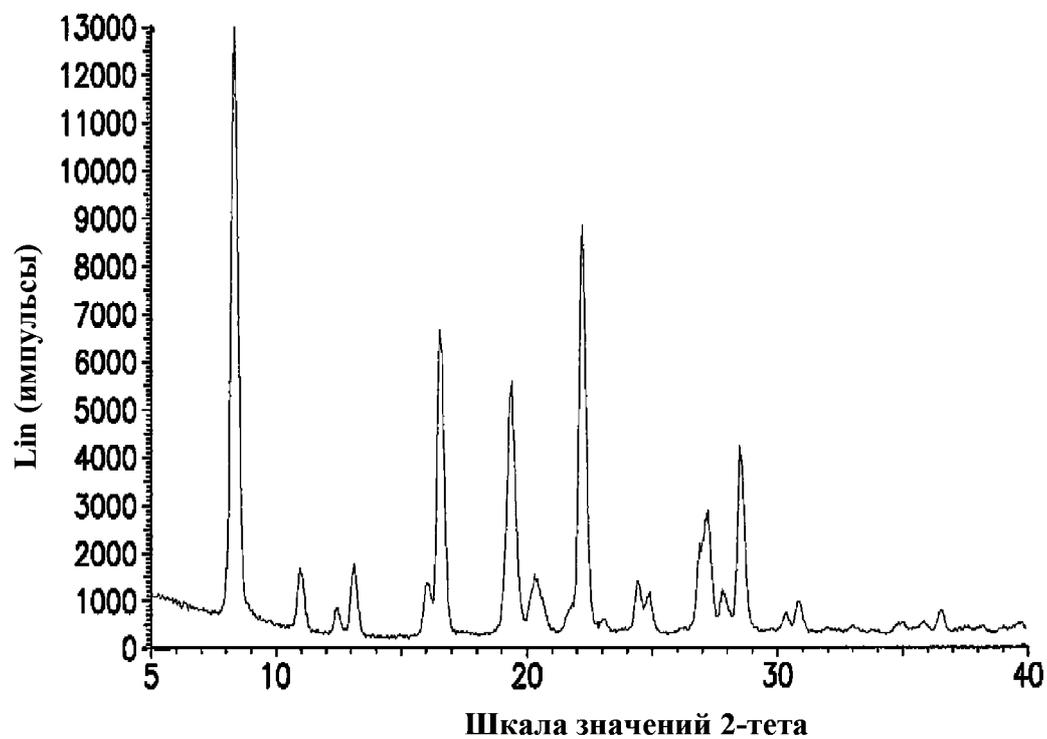
Фиг. 2



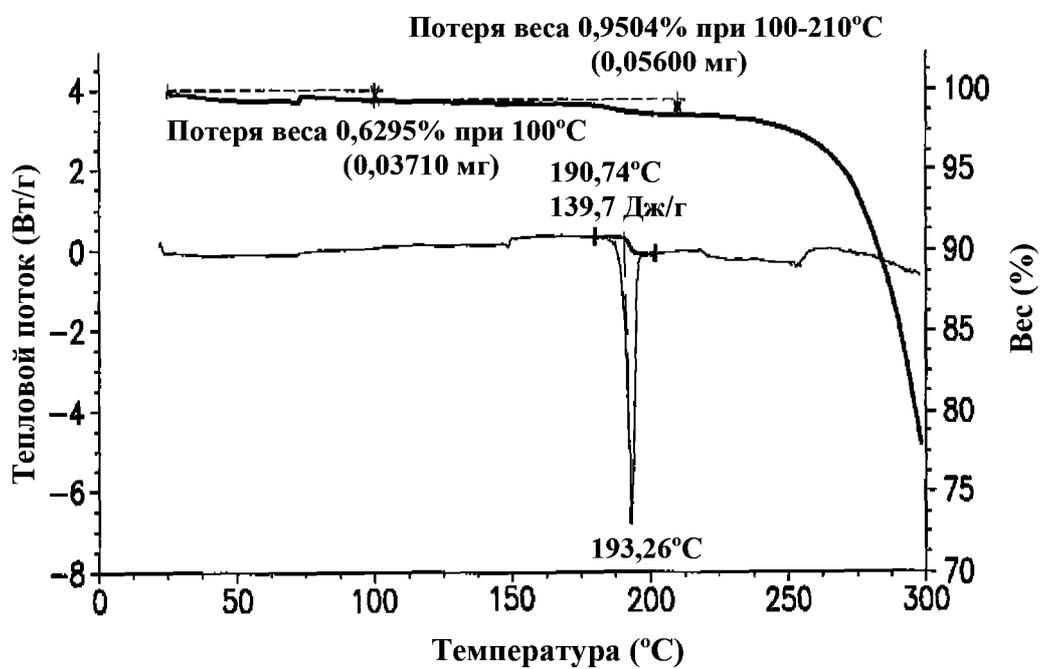
Фиг. 3



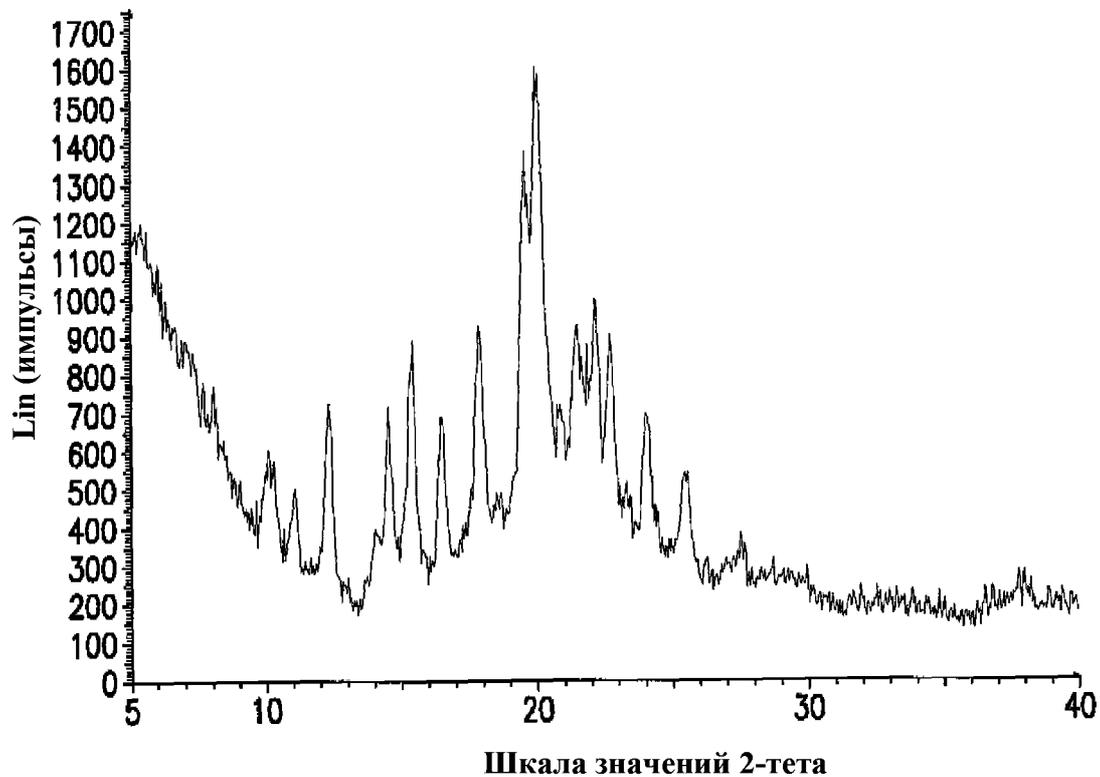
Фиг. 4



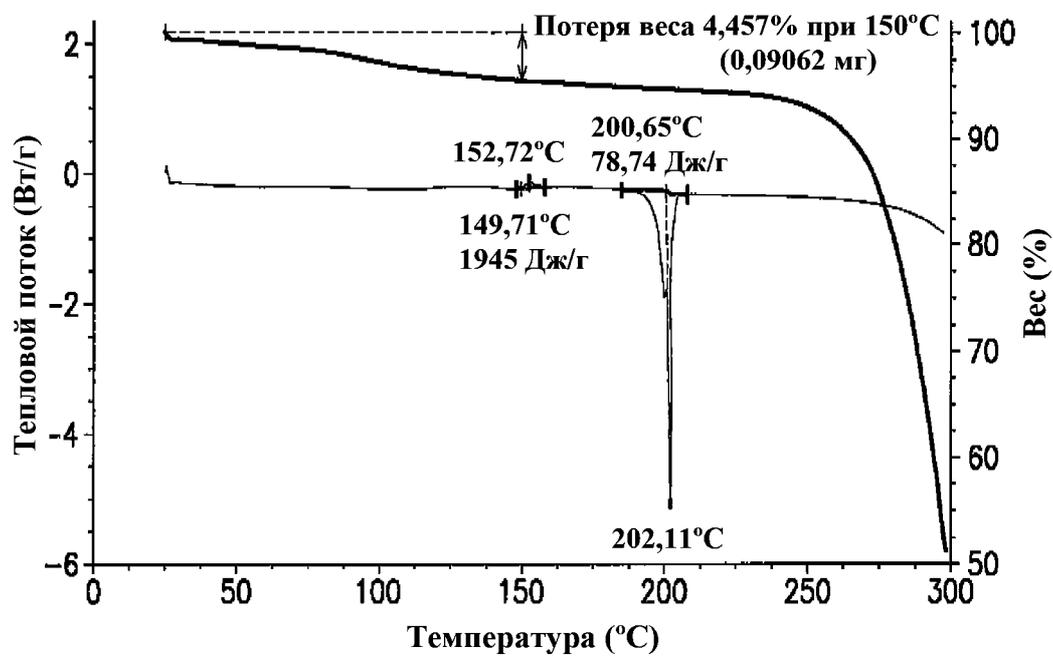
Фиг. 5



Фиг. 6



Фиг. 7



Фиг. 8